

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201792535 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2018.10.31

(22) Дата подачи заявки
2016.05.19

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 231/06 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ АМИДЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КИНАЗ

(31) 62/163,552; 62/167,359; 62/197,602

(32) 2015.05.19; 2015.05.28; 2015.07.28

(33) US

(86) PCT/IB2016/052948

(87) WO 2016/185423 2016.11.24

(71) Заявитель:

ГЛЭКСОСМИТКЛАЙН
ИНТЕЛЛЕКТУАЛ ПРОПЕРТИ
ДИВЕЛОПМЕНТ ЛИМИТЕД (GB)

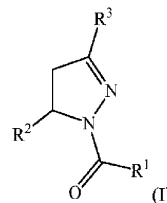
(72) Изобретатель:

Андерсон Нилл Эндрю (GB),
Бандиопадхиаи Дипак (US), Доган
Ален Клод-Мари, Донн Фредерик Ж.
(FR), Эйдам Патрик М. (US), Фоше
Николя Эрик, Жорж Никола С. (FR),
Харрис Филип Энтони, Дзеонг Дзае
У., Кинг Брайан У., Сехон Кларк А.
(US), Уайт Джемма Виктория (GB),
Висноски Дэвид Дафф (US)

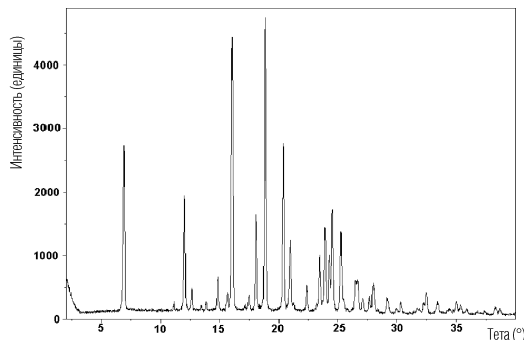
(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям формулы



где R¹, R² и R³ принимают значения, определенные в описании, и способам получения и применения указанных соединений.



A1

201792535

201792535

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-546013ЕА/011

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ АМИДЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КИНАЗ

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к гетероциклическим амидам, которые ингибируют RIP1 киназу, и способам их получения и применения.

Уровень техники

Взаимодействующая с рецепторами протеинкиназа-1 (receptor-interacting protein-1 kinase - RIP1 киназа), первоначально называемая RIP, представляет собой серин/треонин протеинкиназу семейства TKL протеинкиназ, вовлеченную во врожденную иммунную передачу сигнала. RIP1 киназа представляет собой RHIM домен-содержащий белок с N-концевым киназным доменом и C-концевым доменом смерти ((2005) Trends Biochem. Sci., 30, 151-159). Домен смерти RIP1 опосредует взаимодействие с другими белками, содержащими домен смерти, включая Fas и TNFR-1 ((1995), Cell 81 513-523), TRAIL-R1 и TRAIL-R2 ((1997) Immunity 7, 821-830) и TRADD ((1996) Immunity 4, 387-396), в то время как RHIM домен является ключевым для связывания других RHIM домен-содержащих белков, таких как TRIF ((2004) Nat. Immunol. 5, 503-507), DAI ((2009) EMBO Rep. 10, 916-922) и RIP3 ((1999) J. Biol. Chem. 274, 16871-16875); (1999) Curr. Biol. 9, 539-542), и проявляет многие из своих эффектов через эти взаимодействия. RIP1 является центральным регулятором клеточной передачи сигнала, а также участвует в опосредовании путей выживания и запрограммированных путей гибели клеток, которые будут обсуждены ниже.

Роль RIP1 в клеточной передаче сигнала была оценена в различных условиях [включая TLR3 ((2004) Nat. Immunol. 5, 503-507), TLR4 ((2005) J. Biol. Chem. 280, 36560-36566), TRAIL (Cell Signal. 2015 Feb;27(2):306-14), FAS ((2004) J. Biol. Chem. 279, 7925-7933)], но лучше всего ее можно понять в контексте опосредования сигналов ниже рецептора смерти TNFR1 ((2003) Cell 114, 181-190). Сцепление TNFR с TNF приводит к его олигомеризации и рекрутменту множества белков к цитоплазматическому хвосту рецептора, включая линейную K63-

связанную полиубиквитинированную RIP1 ((2006) *Mol. Cell* 22, 245-257), TRAF2/5 ((2010) *J. Mol. Biol.* 396, 528-539), TRADD ((2008) *Nat. Immunol.*, 9, 1037-1046) и cIAPs ((2008), *Proc. Natl. Acad. Sci., USA.* 105, 11778-11783). Этот комплекс, который является зависимым от RIP1 как поддерживающего белка (т.е. киназа независимым), называемый комплексом I, обеспечивает платформу для передачи сигнала выживания через активацию путей передачи сигнала NF κ B и MAP киназ ((2010) *Sci. Signal.* 115, re4). В качестве альтернативы, связывание TNF с его рецептором в условиях, способствующих деубиквитинированию RIP1 (такими белками, как A20 и CYLD, или ингибированием cIAPs) приводит к рецепторной интернализации и образованию комплекса II или DISC (death-inducing signaling complex - сигнальный комплекс, индуцирующий смерть) ((2011) *Cell Death Dis.* 2, e230). Образование DISC, который содержит RIP1, TRADD, FADD и каспазу 8, приводит к активации каспазы 8 и началу запрограммированной апоптотической гибели клеток также не зависимым от RIP1 киназы образом ((2012) *FEBS J.* 278, 877-887). Апоптоз представляет собой в значительной степени латентную форму гибели клеток и задействован в обычных процессах, таких как развитие и клеточный гомеостаз.

В условиях, когда образуется DISC и экспрессирована RIP3, но апоптоз ингибирован (таких как делеция FADD/каспазы 8, ингибирование каспаз или вирусная инфекция), существует третья RIP1 киназа-зависимая возможность. RIP3 теперь может войти в этот комплекс, фосфорилироваться RIP1 и инициировать каспаз-независимую запрограммированную гибель некротических клеток через активацию MLKL и PGAM5 ((2012) *Cell* 148, 213-227); ((2012), *Cell* 148, 228-243); ((2012), *Proc. Natl. Acad. Sci., USA.* 109, 5322-5327). В отличие от апоптоза, запрограммированный некроз (не следует путать с пассивным некрозом, который не является запрограммированным) приводит к высвобождению из клетки молекулярных структур, связанных с опасностью (danger associated molecular patterns - DAMPs). Эти DAMP способны обеспечивать «сигнал опасности» для окружающих клеток и тканей, вызывая провоспалительные реакции, в том числе активацию инфламмасом,

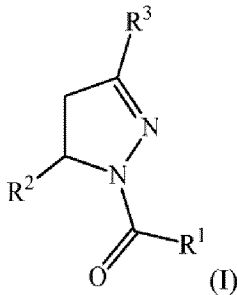
продукцирование цитокинов и клеточный рекрутмент ((2008 Nat. Rev. Immunol. 8, 279-289).

Дисрегуляция RIP1 киназа-опосредованной запрограммированной гибели клеток была связана с различными воспалительными заболеваниями, как показало применение RIP3 нокаутных мышей (где RIP1 опосредованный программированный некроз полностью блокирован) и некростатин-1 (Necrostatin-1) (инструментального ингибитора активности RIP1 киназы с плохой биодоступностью при пероральном введении). Было показано, что RIP3 нокаутные мыши защищены при воспалительном заболевании кишечника (включая неспецифический язвенный колит и болезнь Крона) ((2011) Nature 477, 330-334), псориазе ((2011) Immunity 35, 572-582), фоторецепторном некрозе, индуцированном отслойкой сетчатки ((2010) PNAS 107, 21695-21700), пигментном ретините ((2012) Proc. Natl. Acad. Sci., 109:36, 14598-14603), церулеин-индуцированном остром панкреатите, ((2009), Cell 137, 1100-1111) и сепсисе/синдроме системного воспалительного ответа (systemic inflammatory response syndrome - SIRS) ((2011) Immunity 35, 908-918). Было показано, что некростатин-1 является эффективным в облегчении ишемического повреждения головного мозга ((2005) Nat. Chem., Biol., 1, 112-119), ретинальной ишемии/реперфузионного повреждения ((2010) J. Neurosci. Res. 88, 1569- 1576), болезни Хантингтона ((2011) Cell Death. Dis. 2 e115), ишемически-реперфузионного повреждения почек ((2012) Kidney Int. 81, 751-761), цисплатин-индуцированной травмы почек ((2012) Ren. Fail. 34, 373-377) и черепно-мозговой травмы ((2012) Neurochem. Res., 37, 1849-1858). Другие заболевания или расстройства, регулируемые, по меньшей мере частично, посредством RIP1-зависимого апоптоза, некроза или продукцирования цитокина, включают гематологические и злокачественные новообразования паренхиматозных органов ((2013) Genes Dev. 27: 1640-1649), бактериальные и вирусные инфекции ((2014), Cell Host & Microbe 15, 23-35) (включая, но без ограничения, туберкулез и грипп (2013) Cell 153, 1-14)) и лизосомную болезнь накопления (в частности, болезнь Гоше, Nature Medicine Advance Online Publication, 19 January 2014, doi:10.1038/nm.3449).

Мощный селективный низкомолекулярный ингибитор активности киназы RIP1 должен блокировать RIP1-зависимый некроз клеток и тем самым обеспечивать терапевтический эффект при заболеваниях или событиях, связанных с DAMP, гибелью клеток и/или воспалением.

Сущность изобретения

Изобретение относится к соединению формулы (I):



где

R^1 представляет собой (C_1-C_4) алкокси- CH_2- , фенил (C_1-C_4) алкокси- CH_2- или замещенную или незамещенную (C_2-C_6) алкильную, (C_2-C_4) алкинильную, (C_3-C_6) циклоалкильную, (C_3-C_6) циклоалкил- (C_1-C_4) алкильную группу или замещенную или незамещенную 5-6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно дополнительно замещенную галогеном или (C_1-C_4) алкилом,

где указанная замещенная (C_2-C_6) алкильная, (C_3-C_6) циклоалкильная, (C_3-C_6) циклоалкилалкильная- или 5-6-членная гетероциклоалкильная группа является замещенной 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из гидроксильной группы, ((бензилокси) карбонил) амина, циано, галогена, (C_1-C_4) алкила, галоген (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкил- $CO-$, циано (C_1-C_4) алкил- $CO-$, (C_1-C_4) алкокси (C_1-C_4) алкил- $CO-$, (C_1-C_4) алкокси- $CO-$, (C_1-C_4) алкил- $NHCO-$, $((C_1-C_4)$ алкил) $((C_1-C_4)$ алкил) $NCO-$, галоген (C_1-C_4) алкил- $CO-$, необязательно замещенного (C_3-C_6) циклоалкил- $CO-$, необязательно замещенного (C_3-C_6) циклоалкил- (C_1-C_4) алкил- $CO-$, необязательно замещенного фенил- $CO-$, необязательно замещенного фенил- SO_2- , необязательно замещенного фенил (C_1-C_4) алкил- $CO-$, необязательно замещенного 5-6-членного гетероарил- $CO-$ и необязательно замещенного 9-10-членного гетероарил- $CO-$,

где указанный необязательно замещенный (C_3-C_6) циклоалкил- $CO-$

, необязательно замещенный (C_3-C_6) циклоалкил- (C_1-C_4) алкил-СО-, необязательно замещенный фенил-СО-, необязательно замещенный фенил- SO_2 -, необязательно замещенный фенил (C_1-C_4) алкил-СО-, необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил-СО- или необязательно замещенный 9-10-членный гетероарил-СО- является необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкил-СО-, галоген (C_1-C_4) алкила, галоген (C_1-C_4) алкил-СО-, (C_3-C_6) циклоалкила и 5-6-членного гетероциклоалкила; или

указанная замещенная (C_2-C_4) алкинильная, (C_3-C_6) циклоалкильная или 5-6-членная гетероциклоалкильная группа замещена необязательно замещенной фенильной, 5-6-членной гетероарильной или 9-членной гетероарильной группой,

где указанная фенильная, 5-6-членная гетероарильная или 9-членная гетероарильная группа является необязательно замещенной 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкил-СО-, галоген (C_1-C_4) алкила и галоген (C_1-C_4) алкил-СО-;

R^2 представляет собой замещенную или незамещенную фенильную, (C_3-C_6) циклоалкильную, 5-6-членную кислородсодержащую гетероциклоалкильную, 5-6-членную гетероарильную, 9-членную гетероарильную, 9-10-членную карбоциклическую арильную или 9-10-членную гетероциклическую арильную группу,

где указанная замещенная фенильная, (C_3-C_6) циклоалкильная, 5-6-членная гетероциклоалкильная, 5-6-членная гетероарильная, 9-членная гетероарильная, 9-10-членная карбоциклическая арильная или 9-10-членная гетероциклическая арильная группа является замещенной 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C_1-C_4) алкила, галоген (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкокси, галоген (C_1-C_4) алкокси и циано; и

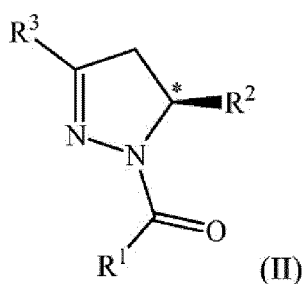
R^3 представляет собой Н или галоген;

или его соли, в частности фармацевтически приемлемой соли, при условии, что соединение не является циклогексил-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метаноном.

Соединения формулы (I) или их соли, в частности их фармацевтически приемлемые соли, ингибируют активность и/или

функцию RIP1 киназы. Соответственно, указанные соединения могут быть особенно полезны для лечения RIP1 киназа-опосредованных заболеваний или расстройств. Такие RIP1 киназа-опосредованные заболевания или расстройства представляют собой заболевания или расстройства, которые опосредуются активацией RIP1 киназы и сами по себе представляют собой заболевания или расстройства, при которых ингибирование RIP1 киназы обеспечивает благоприятное действие.

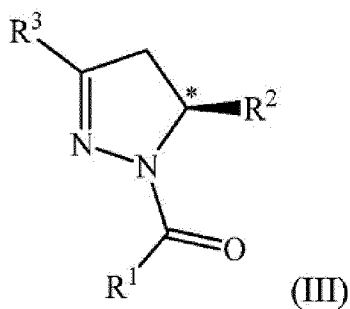
В частности, соединения формулы (I), которые ингибируют активность и/или функцию RIP1 киназы, обладают стереоспецифичностью, показанной в формуле (II):



где R^1 , R^2 и R^3 принимают значения, определенные для формулы (I). Как правило, исходя из значений R^2 и R^3 , представленных в описании, стереохимия при *хиральном углеродном центре определяется как (S).

Соединения формулы (I) с (R) стереоспецифичностью при *хиральном углеродном центре (обычно, исходя из значений R^2 и R^3 , представленных в данном описании) могут быть полезными инструментальными соединениями в качестве отрицательного контроля для подтверждения воздействий активного (S) энантиомера на мишень.

Изобретение также относится к соединению формулы (III):



где

R^1 представляет собой (C_1-C_4) алкокси- CH_2- , фенил (C_1-C_4) алкокси- CH_2- , незамещенную индолилную, замещенную или незамещенную (C_2-C_6) алкильную, (C_2-C_4) алкильную, (C_3-C_6) циклоалкильную, (C_3-C_6) циклоалкилалкильную-, фенильную или 5-6-членную гетероарильную группу или замещенную или незамещенную 5-6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно дополнительно замещенную галогеном или (C_1-C_4) алкилом,

где указанная замещенная (C_2-C_6) алкильная, (C_3-C_6) циклоалкильная, (C_3-C_6) циклоалкилалкильная-, 5-6-членная гетероциклоалкильная, фенильная или 5-6-членная гетероарильная группа является замещенной 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из гидроксильной группы, ((бензилокси) карбонил) амино, циано, галогена, (C_1-C_4) алкила, галоген (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкил- $CO-$, циано (C_1-C_4) алкил- $CO-$, (C_1-C_4) алкокси (C_1-C_4) алкил- $CO-$, (C_1-C_4) алкокси- $CO-$, (C_1-C_4) алкилNHCO-, $((C_1-C_4)$ алкил) $((C_1-C_4)$ алкил)NCO-, галоген (C_1-C_4) алкил- $CO-$, необязательно замещенного (C_3-C_6) циклоалкил- $CO-$, необязательно замещенного (C_3-C_6) циклоалкил- (C_1-C_4) алкил- $CO-$, необязательно замещенного фенил- $CO-$, необязательно замещенного фенил- SO_2- , необязательно замещенного фенил (C_1-C_4) алкил- $CO-$, необязательно замещенного 5-6-членного гетероарил- $CO-$ и необязательно замещенного 9-10-членного гетероарил- $CO-$,

где необязательно замещенный (C_3-C_6) циклоалкил- $CO-$, необязательно замещенный (C_3-C_6) циклоалкил- (C_1-C_4) алкил- $CO-$, необязательно замещенный фенил- $CO-$, необязательно замещенный фенил- SO_2- , необязательно замещенный фенил (C_1-C_4) алкил- $CO-$, необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил- $CO-$ или необязательно замещенный 9-10-членный гетероарил- $CO-$ является необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкил- $CO-$, галоген (C_1-C_4) алкила, галоген (C_1-C_4) алкил- $CO-$, (C_3-C_6) циклоалкила и 5-6-членного гетероциклоалкила; или

указанная замещенная (C_2-C_4) алкильная, (C_3-C_6) циклоалкильная, 5-6-членная гетероциклоалкильная, фенильная или 5-6-членная гетероарильная группа замещена необязательно замещенной фенильной, 5-6-членной гетероарильной или 9-членной

гетероарильной группой,

где указанная фенильная, 5-6-членная гетероарильная или 9-членная гетероарильная группа является необязательно замещенной 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкил-СО-, галоген (C₁-C₄) алкила и галоген (C₁-C₄) алкил-СО-;

R² представляет собой замещенную или незамещенную фенильную, (C₃-C₆) циклоалкильную, 5-6-членную кислородсодержащую гетероциклоалкильную, 5-6-членную гетероарильную, 9-членную гетероарильную, 9-10-членную карбоциклическую арильную или 9-10-членную гетероциклическую арильную группу,

где указанная замещенная фенильная, (C₃-C₆) циклоалкильная, 5-6-членная гетероциклоалкильная, 5-6-членная гетероарильная, 9-членная гетероарильная, 9-10-членная карбоциклическая арильная или 9-10-членная гетероциклическая арильная группа является замещенной 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C₁-C₄) алкила, галоген (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкокси, галоген (C₁-C₄) алкокси и циано; и

R³ представляет собой H, галоген или метил;

или ее соли, в частности фармацевтически приемлемой соли, для применения в терапии.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

Фигура 1А показывает снижение температуры во времени у мышей после предварительного перорального введения соединения примера 13 или разбавителя с последующим одновременным внутривенным введением мышинного TNF и zVAD.

Фигура 1В показывает снижение температуры у мышей через 2,5 часа после предварительного перорального введения соединения примера 13 или разбавителя с последующим одновременным внутривенным введением мышинного TNF и zVAD.

Фигура 2А показывает снижение температуры во времени у мышей после предварительного перорального введения соединения примера 193 или разбавителя с последующим одновременным внутривенным введением мышинного TNF и zVAD.

Фигура 2В показывает снижение температуры у мышей через 3 часа после предварительно перорального введения соединения

примера 193 или разбавителя с последующим одновременным внутривенным введением мышинового TNF и zVAD.

Фигура 3А показывает снижение температуры во времени у мышей после предварительного перорального введения соединения примера 203 или разбавителя с последующим одновременным внутривенным введением мышинового TNF и zVAD.

Фигура 3В показывает снижение температуры у мышей через 2,5 часа после предварительного перорального введения соединения примера 203 или разбавителя с последующим одновременным внутривенным введением мышинового TNF и zVAD.

Фигура 4А показывает снижение температуры во времени у мышей после предварительного перорального введения соединения примера 203 или разбавителя с последующим внутривенным введением мышинового TNF.

Фиг.4В показывает снижение температуры у мышей через 7,5 часов после предварительного перорального введения соединения примера 203 или разбавителя с последующим внутривенным введением мышинового TNF.

Фигура 5 представляет собой образец порошковой дифракционной рентгенограммы (powder x-ray powder diffraction - PXRD) кристаллической формы (S)-1-(4-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанона.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном варианте осуществления настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I), где:

R¹ представляет собой замещенную или незамещенную (C₂-C₆) алкильную, (C₄-C₆) циклоалкильную, (C₄-C₆) циклоалкилалкильную- или 5-6-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная замещенная (C₂-C₆) алкильная, (C₄-C₆) циклоалкильная, (C₄-C₆) циклоалкилалкильная- или 5-6-членная гетероциклоалкильная группа является замещенной 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из гидроксильной группы, ((бензилокси) карбонил) амино, галогена, (C₁-C₄) алкила, галоген (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкил-CO-, галоген (C₁-C₄) алкил-CO- и необязательно замещенного 5-6-членного гетероарил-CO-, где указанный необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил-CO-

является необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкил-СО-, галоген (C_1-C_4) алкила и галоген (C_1-C_4) алкил-СО-, или

указанная замещенная (C_4-C_6) циклоалкильная или 5-6-членная гетероциклоалкильная группа замещена необязательно замещенным фенилом, 5-6-членным гетероарилом или 9-членным гетероарилом, необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкил-СО-, галоген (C_1-C_4) алкила и галоген (C_1-C_4) алкил-СО-;

R^2 представляет собой замещенную или незамещенную фенильную, (C_3-C_6) циклоалкильную, 5-членную кислородсодержащую гетероциклоалкильную, 5-6-членную гетероарильную или 9-членную гетероарильную группу,

где указанная замещенная фенильная, (C_3-C_6) циклоалкильная, 5-членная гетероциклоалкильная, 5-6-членная гетероарильная или 9-членная гетероарильная группа является замещенной 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C_1-C_4) алкила, галоген (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкокси и циано; и

R^3 представляет собой H;

или его соли, в частности фармацевтически приемлемой соли, при условии, что соединение не является циклогексил-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пирозол-1-ил)метаном.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^1 представляет собой замещенную или незамещенную (C_2-C_6) алкильную, (C_4-C_6) циклоалкильную, (C_4-C_6) циклоалкилалкильную- или 5-6-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная замещенная (C_2-C_6) алкильная, (C_4-C_6) циклоалкильная, (C_4-C_6) циклоалкилалкильная- или 5-6-членная гетероциклоалкильная группа является замещенной 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из гидроксильной группы, ((бензилокси) карбонил) амина, галогена, (C_1-C_4) алкила, галоген (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкил-СО-, галоген (C_1-C_4) алкил-СО- и необязательно замещенного 5-6-членного гетероарил-СО-, где указанный необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил-СО- является необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкил-СО-,

галоген (C₁-C₄) алкила и галоген (C₁-C₄) алкил-СО-, или

указанная замещенная (C₄-C₆) циклоалкильная или 5-6-членная гетероциклоалкильная группа является замещенной необязательно замещенным фенилом, 5-6-членным гетероарилом или 9-членным гетероарилом, необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкил-СО-, галоген (C₁-C₄) алкила и галоген (C₁-C₄) алкил-СО-;

R² представляет собой замещенный или незамещенный фенил, 5-6-членный кислородсодержащий гетероциклоалкил, где указанный замещенный 5-6-членный гетероциклоалкил является замещенным 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C₁-C₄) алкила, галоген (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкокси и циано; и

R³ представляет собой H; или соль, в частности фармацевтически приемлемая соль.

Изобретение дополнительно относится к соединению формулы (III), где

R¹ представляет собой незамещенную индолилную или замещенную или незамещенную (C₂-C₆) алкильную, (C₄-C₆) циклоалкильную, (C₄-C₆) циклоалкилалкильную-, 5-6-членную гетероциклоалкильную, фенильную или 5-6-членную гетероарильную группу,

где указанная замещенная (C₂-C₆) алкильная, (C₄-C₆) циклоалкильная, (C₄-C₆) циклоалкилалкильная-, 5-6-членная гетероциклоалкильная, фенильная или 5-6-членная гетероарильная группа является замещенной 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из гидроксильной группы, ((бензилокси) карбонил) амино, галогена, (C₁-C₄) алкила, галоген (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкил-СО-, галоген (C₁-C₄) алкил-СО- и необязательно замещенного 5-6-членного гетероарил-СО-, где указанный необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил-СО- является необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкил-СО-, галоген (C₁-C₄) алкила и галоген (C₁-C₄) алкил-СО-, или

указанная замещенная (C₄-C₆) циклоалкильная, 5-6-членная гетероциклоалкильная, фенильная или 5-6-членная гетероарильная группа является замещенной необязательно замещенным фенилом, 5-6-членным гетероарилом или 9-членным гетероарилом, необязательно

замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкил-СО-, галоген (C₁-C₄) алкила и галоген (C₁-C₄) алкил-СО-;

R² представляет собой замещенную или незамещенную фенильную, (C₃-C₆) циклоалкильную, 5-членную кислородсодержащую гетероциклоалкильную, 5-6-членную гетероарильную или 9-членную гетероарильную группу,

где указанная замещенная фенильная, (C₃-C₆) циклоалкильная, 5-членная гетероциклоалкильная, 5-6-членная гетероарильная и 9-членная гетероарильная группа является замещенной 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C₁-C₄) алкила, галоген (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкокси и циано; и

R³ представляет собой H или метил;

или его соли, в частности фармацевтически приемлемой соли.

Изобретение также относится к соединению формулы (III), где

R¹ представляет собой незамещенную индолильную или замещенную или незамещенную (C₂-C₆) алкильную, (C₄-C₆) циклоалкильную, (C₄-C₆) циклоалкилалкильную-, 5-6-членную гетероциклоалкильную, фенильную или 5-6-членную гетероарильную группу,

где указанная замещенная (C₂-C₆) алкильная, (C₄-C₆) циклоалкильная, (C₄-C₆) циклоалкилалкильная-, 5-6-членная гетероциклоалкильная, фенильная или 5-6-членная гетероарильная группа является замещенной 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из гидроксильной группы, ((бензилокси) карбонил) амино, галогена, (C₁-C₄) алкила, галоген (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкил-СО-, галоген (C₁-C₄) алкил-СО- и необязательно замещенного 5-6-членного гетероарил-СО-, где указанный необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил-СО- необязательно является замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкил-СО-, галоген (C₁-C₄) алкила и галоген (C₁-C₄) алкил-СО-, или

указанная замещенная (C₄-C₆) циклоалкильная, 5-6-членная гетероциклоалкильная, фенильная или 5-6-членная гетероарильная группа является замещенной необязательно замещенным фенилом, 5-6-членным гетероарилом или 9-членным гетероарилом, необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из

галогена, (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкил-СО-, галоген (C₁-C₄) алкила и галоген (C₁-C₄) алкил-СО-;

R² представляет собой замещенный или незамещенный фенил, 5-6-членный кислородсодержащий гетероциклоалкил, где указанный замещенный 5-6-членный гетероциклоалкил является замещенным 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C₁-C₄) алкила, галоген (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкокси и циано; и

R³ представляет собой Н или метил;

или его соли, в частности фармацевтически приемлемой соли.

Изобретение также относится к соединению формулы (III), где R¹ представляет собой незамещенную индолильную или замещенную или незамещенную (C₂-C₆) алкильную, (C₄-C₆) циклоалкильную, (C₄-C₆) циклоалкилалкильную-, 5-6-членную гетероциклоалкильную, фенильную или 5-6-членную гетероарильную группу,

где указанная замещенная (C₂-C₆) алкильная, (C₄-C₆) циклоалкильная, (C₄-C₆) циклоалкилалкильная-, 5-6-членная гетероциклоалкильная, фенильная или 5-6-членная гетероарильная группа является замещенной 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из гидроксильной группы, ((бензилокси) карбонил) амино, галогена, (C₁-C₄) алкила, галоген (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкил-СО-, галоген (C₁-C₄) алкил-СО- и необязательно замещенного 5-6-членного гетероарил-СО-, где указанный необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил-СО- является необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкил-СО-, галоген (C₁-C₄) алкила и галоген (C₁-C₄) алкил-СО-, или

указанная замещенная (C₄-C₆) циклоалкильная, 5-6-членная гетероциклоалкильная, фенильная или 5-6-членная гетероарильная группа является замещенной необязательно замещенным фенилом, 5-6-членным гетероарилом или 9-членным гетероарилом, необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкил-СО-, галоген (C₁-C₄) алкила и галоген (C₁-C₄) алкил-СО-;

R² представляет собой замещенную или незамещенную фенильную, (C₃-C₆) циклоалкильную, 5-членную кислородсодержащую гетероциклоалкильную, 5-6-членную гетероарильную или 9-членную

гетероарильную группу,

где указанная замещенная фенильная, (C₃-C₆) циклоалкильная, 5-членная гетероциклоалкильная, 5-6-членная гетероарильная или 9-членная гетероарильная группа является замещенной 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C₁-C₄) алкила, галоген (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкокси и циано; и

R³ представляет собой H или метил;

или его соли, в частности фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение формулы (III) не включает циклогексил-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон или его соль.

В другом варианте осуществления соединения формулы (III) не включает следующие соединения:

(4,5-дигидро-5-фенилпиразол-1-ил)-3-пиридинилметанон,

[4,5-дигидро-1-(2-метоксифенил)-1H-пиразол-1-ил]-3-пиридинилметанон,

(4,5-дигидро-5-фенил-1H-пиразол-1-ил)-2-фуранилметанон,

[5-(2-фуранил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил]-3-пиридинилметанон,

(4,5-дигидро-5-фенил-1H-пиразол-1-ил) фенилметанон,

(4,5-дигидро-5-фенил-1H-пиразол-1-ил)-4-пиридинилметанон,

(4,5-дигидро-5-фенил-1H-пиразол-1-ил)-2-пиридинилметанон,

[4,5-дигидро-5-(3-метоксифенил)-1H-пиразол-1-ил]-3-пиридинилметанон,

[4,5-дигидро-5-(4-метоксифенил)-1H-пиразол-1-ил]-3-пиридинилметанон,

пиридинилметанон,

(4,5-дигидро-5-фенил-1H-пиразол-1-ил)-2-пирозинилметанон,

[5-(2-фторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил]-3-пиридинилметанон,

пиридинилметанон,

[4,5-дигидро-5-(2-метилфенил)-1H-пиразол-1-ил]-3-пиридинилметанон,

пиридинилметанон,

[5-(4-хлорфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил]-3-пиридинилметанон,

пиридинилметанон,

[4,5-дигидро-5-(3-метилфенил)-1H-пиразол-1-ил]-3-пиридинилметанон,

пиридинилметанон,

[4,5-дигидро-5-(4-метилфенил)-1H-пиразол-1-ил]-3-пиридинилметанон,

пиридинилметанон,

[5-(2-хлорфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил]-3-

пиридинилметанон,

[4,5-дигидро-5-(3-пиридинил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-

пиридинилметанон,

(4,5-дигидро-5-фенил-1Н-пиразол-1-ил)[4-

(трифторметил)фенил]метанон и

(4,5-дигидро-5-фенил-1Н-пиразол-1-ил)-2-тиенил-метанон

или их соль.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение формулы (III) не включает следующие соединения:

[5-(2-хлорфенил)-4,5-дигидро-3-метил-1Н-пиразол-1-ил]-3-

пиридинилметанон,

[5-(2-хлорфенил)-4,5-дигидро-3-метил-1Н-пиразол-1-ил](2-

фторфенил)метанон,

[5-(2-хлорфенил)-4,5-дигидро-3-метил-1Н-пиразол-1-ил][4-

(трифторметил)фенил]метанон,

1-[5-(2-хлорфенил)-4,5-дигидро-3-метил-1Н-пиразол-1-ил]-1-

гексанон,

1-[5-(2-хлорфенил)-4,5-дигидро-3-метил-1Н-пиразол-1-ил]-1-

бутанон,

1-[5-(2-хлорфенил)-4,5-дигидро-3-метил-1Н-пиразол-1-ил]-1-

пропанон,

[5-(2,4-дихлорфенил)-4,5-дигидро-3-метил-1Н-пиразол-1-ил]-

3-пиридинилметанон,

[5-(2,4-дихлорфенил)-4,5-дигидро-3-метил-1Н-пиразол-1-

ил](2-фторфенил)метанон,

[5-(2,4-дихлорфенил)-4,5-дигидро-3-метил-1Н-пиразол-1-

ил][4-(трифторметил)фенил]метанон,

1-[5-(2,4-дихлорфенил)-4,5-дигидро-3-метил-1Н-пиразол-1-

ил]-1-пентанон,

1-[5-(2,4-дихлорфенил)-4,5-дигидро-3-метил-1Н-пиразол-1-

ил]-1-бутанон,

1-[5-(2,4-дихлорфенил)-4,5-дигидро-3-метил-1Н-пиразол-1-

ил]-1-пропанон,

[4,5-дигидро-3-метил-5-(4-метилфенил)-1Н-пиразол-1-

ил] фенилметанон,

(4,5-дигидро-3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-1-ил)-4-
пиридинилметанон и

[5-(2-фуранил)-4,5-дигидро-3-метил-1Н-пиразол-1-
ил] фенилметанон

или их соль.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения
соединение формулы (III) не включает следующие соединения:

(4,5-дигидро-3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-1-ил) фенилметанон,
1-[(5S)-4,5-дигидро-3-метил-5-фенил-1Н-пиразол-1-ил]-3-
фенил-1-пропанон,

[4,5-дигидро-5-(2-гидрокси-3-метилфенил)-3-метил-1Н-
пиразол-1-ил] фенилметанон,

(2-хлорфенил) [4,5-дигидро-5-(2-гидроксифенил)-3-метил-1Н-
пиразол-1-ил] метанон,

[4,5-дигидро-5-(2-гидроксифенил)-3-метил-1Н-пиразол-1-
ил] (2-метилфенил) метанон,

[4,5-дигидро-5-(2-гидроксифенил)-3-метил-1Н-пиразол-1-
ил] (4-метилфенил) метанон,

[4,5-дигидро-5-(2-гидроксифенил)-3-метил-1Н-пиразол-1-
ил] фенилметанон,

[2,5-дигидро-5-(1Н-индол-3-ил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил]-4-
пиридинилметанон и

[2,5-дигидро-5-(1Н-индол-3-ил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил]-3-
пиридинилметанон

или их соль.

Термин «алкил», когда используется в настоящем изобретении,
означает насыщенную прямую или разветвленную углеводородную
группу, содержащую указанное количество атомов углерода. Термин
«(C₂-C₆) алкил» относится к алкильной группе, содержащей от 2 до 6
атомов углерода. Примеры алкилов включают, но без ограничения,
метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил
и трет-бутил.

Когда термин «заместитель», такой как «алкил», используются
в сочетании с другим заместителем, таким как «(C₄-
C₆) циклоалкилалкил», связующий заместитель (например, алкил)

предназначен для охвата многовалентного фрагмента, где точка присоединения находится в этом связующем заместителе. Как правило, связующий заместитель является двухвалентным. Пример группы «(C₃-C₇)циклоалкилалкил-» включает, но без ограничения, циклопентил-метил-.

Термин «галоген(C₁-C₄)алкил» относится к группе, содержащей один или несколько атомов галогена, которые могут быть одинаковыми или разными, на одном или нескольких атомах углерода алкильной группы, содержащей от 1 до 4 атомов углерода. Примеры групп «галоген(C₁-C₄)алкил» включают, но без ограничения, -CF₃ (трифторметил), -CCl₃ (трихлорметил), 1,1-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил и гексафторизопропил.

Термин «алкенил» относится к прямой или разветвленной углеводородной группе, содержащей по меньшей мере 1 и до 3 двойных углерод-углеродных связей. Примеры включают этенил и пропенил.

Термин «алкокси» относится к «алкилоксигруппе», содержащей алкильную группу, присоединенную через связующий атом кислорода. Например, термин «(C₁-C₄)алкокси» обозначает насыщенную прямую или разветвленную углеводородную группу, содержащую по меньшей мере 1 и до 4 атомов углерода, присоединенную через связующий атом кислорода. Типичные примеры групп «(C₁-C₄)алкокси» включают, но без ограничения, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси и трет-бутокси.

Термин «галоген(C₁-C₄)алкокси» относится к группе «галогеналкилокси», содержащей группу «галоген(C₁-C₄)алкил», присоединенную через связующий атом кислорода, где термин «галоген(C₁-C₄)алкил» относится к остатку, содержащему один или несколько атомов галогена, которые могут быть одинаковыми или разными, на одном или нескольких атомах углерода алкильной группы, содержащей от 1 до 4 атомов углерода. Типичные примеры группы «галоген(C₁-C₄)алкокси» включают, но без ограничения, -OCHF₂ (дифторметокси), -OCF₃ (трифторметокси), -OCH₂CF₃ (трифторэтокси) и -OCH(CF₃)₂ (гексафторизопропокси).

Карбоциклическая группа представляет собой циклическую группу, в которой все атомы кольца представляют собой атомы

углерода и которая может быть насыщенной, частично ненасыщенной (неароматической) или полностью ненасыщенной (ароматической). Термин «карбоциклический» включает циклоалкильные и арильные группы.

Термин «циклоалкил» относится к неароматической насыщенной циклической углеводородной группе, содержащей определенное число атомов углерода. Например, термин «(C₃-C₆)циклоалкил» относится к неароматическому циклической углеводородному кольцу, содержащему от трех до шести атомов углерода. Примеры групп «(C₃-C₆)циклоалкил» включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Термины «циклоалкилокси» или «циклоалкокси» относятся к группе, содержащей циклоалкильный фрагмент, который определен выше, присоединенный через связующий атом кислорода. Типичные примеры групп «(C₃-C₆)циклоалкилокси» включают циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси и циклогексилокси.

Термин «арил» относится к группе или фрагменту, которые содержат ароматический моноциклический или бициклический углеводородный радикал, содержащий в кольце от 6 до 10 атомов углерода, и в которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим. Примерами «арильных» групп являются фенил, нафтил, инденил и дигидроинденил (инданил). Обычно арил представляет собой фенил.

Термин «9-10-членный карбоциклический арил» относится к бициклической группе или фрагменту, конкретно содержащим фенильный фрагмент, конденсированный с 5-6-членным насыщенным или частично насыщенными карбоциклическим фрагментом. Примеры «9-10-членный карбоциклических арильных» групп включают дигидроинденил (инданил) и тетрагидронафтил.

Гетероциклическая группа представляет собой циклическую группу, содержащую в кольце атомы по меньшей мере двух разных элементов, которая может быть насыщенной, частично ненасыщенной (неароматической) или полностью ненасыщенной (ароматической).

Термин «гетероциклоалкил» относится к неароматической моноциклической или бициклической группе, содержащей в кольце от 3 до 10 атомов, которая является насыщенной и содержит в кольце

один или несколько (обычно один или два) гетероатома, независимо выбранных из атомов кислорода, серы и азота. Примеры групп «гетероциклоалкил» включают, но без ограничения, азиридилил, тиранил (thiiranyl), оксиранил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, 1,4-диоксанил, 1,4-оксатиоланил, 1,4-оксатианил, 1,4-дитианил, морфолинил и тиоморфолинил.

Примеры групп «4-членный гетероциклоалкил» включают оксетанил, тиетанил и азетидинил.

Термин «5-6-членный гетероциклоалкил» относится к неароматической моноциклической группе, которая является полностью насыщенным, содержит в кольце 5 или 6 атомов, включающим один или два гетероатома, независимо выбранных из атомов кислорода, серы и азота. Типичные примеры 5-6-членных гетероциклоалкильных групп включают, но без ограничения, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, морфолинил и тиоморфолинил.

Термин «гетероарил» относится к группе или фрагменту, содержащим ароматический моноциклический или бициклический радикал, содержащий в кольце от 5 до 10 атомов, включая от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из атомов азота, кислорода и серы. Данный термин также включает в себя бициклические гетероциклические арильные группы, содержащие арильный кольцевой фрагмент, конденсированный с гетероциклоалкильным кольцевым фрагментом, или гетероарильный фрагмент, конденсированный с циклоалкильным кольцевым фрагментом.

Типичные примеры гетероариллов включают, но без ограничения, фуранил, тиенил, пирролил, имидазоллил, пиразолил, триазолил, тетразолил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, изотиазолил, пиридинил (пиридил), оксопиридил (пиридил-N-оксид), пиридазинилил, пиразинил, пиримидинил, триазинил, бензофуранил, изобензофурил, 2,3-дигидробензофурил, 1,3-бензодиоксолил, дигидробензодиоксинил, бензотиенил, индолизинил, индолил, изоиндолил, дигидроиндолил,

бензимидазолил, дигидробензимидазолил, бензоксазолил, дигидробензоксазолил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, дигидробензоизотиазолил, индазолил, имидазопиридинил, пиразолопиридинил, бензотриазолил, триазолопиридинил, пуринил, хинолинил, тетрагидрохинолинил, изохинолинил, тетрагидроизохинолинил, хиноксалинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, 1,5-нафтиридинил, 1,6-нафтиридинил, 1,7-нафтиридинил, 1,8-нафтиридинил и птеридинил.

Термин «9-10-членный гетероциклический арил» относится к бициклической группе или бициклическому фрагменту, конкретно содержащим фенильный фрагмент, конденсированный с 5-6-членным насыщенным или частично насыщенным гетероциклическим фрагментом. Примеры «9-10-членных гетероциклических арильных» групп включают 2,3-дигидробензофурил (дигидробензофуранил), 2,3-дигидробензотиенил, 1,3-бензодиоксолил, дигидробензодиоксинил (дигидро-4-бензодиоксинил), дигидроиндолил, тетрагидрохинолинил, и тетрагидроизохинолинил.

Термин «5-6-членный гетероарил», когда используется в настоящем описании, относится к ароматической моноциклической группе, содержащей в кольце 5 или 6 атомов, включая по меньшей мере один атом углерода и от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из атомов азота, кислорода и серы. Выбранные 5-членные гетероарильные группы содержат один гетероатом азота, кислорода или серы в кольце и необязательно содержат в кольце 1, 2 или 3 дополнительных атома азота. Выбранные 6-членные гетероарильные группы содержат в кольце 1, 2 или 3 гетероатома азота. Примеры 5-членных гетероарильных групп включают фурил (фуранил), тиенил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, тиазолил, изотиазолил, тиadiaзолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил и оксоксадиазолил. Выбранные 6-членные гетероарильные группы включают пиридинил, оксопиридил, пиазинил, пиримидинил, пиридазинил и триазинил.

Бициклические гетероарильные группы включают 6,5-конденсированные гетероарильные (9-членные гетероарильные) и 6,6-конденсированные гетероарильные (10-членные гетероарильные) группы. Примеры 6,5-конденсированных гетероарильных (9-членных

гетероарильных) групп включают бензотиенил, бензофуранил, индолил, индолинил, изоиндолил, изоиндолинил, индазолил, индолизинил, изобензофурил, 2,3-дигидробензофурил, бензо-1,3-диоксил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензимидазолил, бензоксадиазолил, бензотиадиазолил, бензотриазолил, пуринил и имидазопиридинил.

Если не указано иное, все бициклические кольцевые системы могут присоединяться в любом подходящем месте любого кольца.

Термин «галоген» означает заместители хлор, фтор, бром или йод. Термин «оксо» относится к кислородному фрагменту с двойной связью; например, если он непосредственно присоединен к атому углерода с образованием карбонильной группы (C=O). Термин «гидрокси» или «гидроксильная группа» означает радикал -ОН. Термин «циано», когда используется в данном описании, относится к группе -CN.

Термин «необязательно замещенный», когда используется в настоящем описании, означает, что группа (например, алкильная, циклоалкильная, алкокси-, гетероциклоалкильная, арильная или гетероарильная группа), кольцо или фрагмент (например, карбоциклическое или гетероциклическое кольцо или карбоциклический или гетероциклический фрагмент) может быть незамещенной(ым), или группа, кольцо или фрагмент может быть замещенной(ым) одним или несколькими заместителями, которые определены. В случае, когда группы могут быть выбраны из ряда альтернативных групп, выбранные группы могут быть одинаковыми или разными.

Термин «независимо» означает, что когда более одного заместителя выбрано из ряда возможных заместителей, эти заместители могут быть одинаковыми или разными.

Термин «фармацевтический приемлемый» относится к тем соединениям, материалам, композициям и лекарственным формам, которые в рамках обоснованного медицинского заключения подходят для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения или других проблем или осложнений при разумном соотношении «польза/риск».

Соединения по настоящему изобретению содержат один или

несколько асимметрических центров (называемых также хиральным центром), таких как хиральный атом углерода или хиральной -SO-фрагмент. Стереохимия хирального атома углерода, присутствующего в соединениях по настоящему изобретению, обычно представлена в названиях соединений и/или в химических структурах, показанных в настоящем описании. Соединения по настоящему изобретению, содержащие один или несколько хиральных центров, могут быть представлены в виде рацемических смесей, диастереомерных смесей, энантиомерно обогащенных смесей, диастереомерно обогащенных смесей или в виде энантиомерно или диастереомерно чистых индивидуальных стереоизомеров.

В тех случаях, когда стереохимия хирального углеродного центра в соединениях по настоящему изобретению не обозначена в названии соединения или в представленной химической структуре, следует понимать, что соединение представлено в виде смеси энантиомеров или диастереомеров. Понятно, что специалист в данной области может получить (R) или (S) изомер любой стереоизомерной смеси соединений, описанных в настоящем изобретении, с использованием методов разделения, указанных в настоящем описании, или с использованием других стандартных методов разделения.

Индивидуальные стереоизомеры соединений, описанных в настоящем изобретении, могут разделяться (или смеси стереоизомеров могут обогащаться) с использованием методов, известных специалистам в данной области техники. Например, такое разделение может осуществляться (1) посредством образования диастереомерных солей, комплексов или других производных; (2) посредством селективной реакции со стереоизомер-специфическим реагентом, например посредством ферментативного окисления или восстановления; или (3) газожидкостной или жидкостной хроматографией в хиральной среде, например на хиральном носителе, таком как диоксид кремния, с присоединенным хиральным лигандом или в присутствии хирального растворителя. Специалисту в данной области будет понятно, что когда желаемый стереоизомер преобразуется в другую химическую структуру с помощью одного из методов разделения, описанных выше, необходима еще одна стадия

для высвобождения желаемой формы. Альтернативно, конкретные стереоизомеры могут быть синтезированы асимметричным синтезом с использованием оптически активных реагентов, субстратов, катализаторов или растворителей или превращением одного энантиомера в другой с помощью асимметрической трансформации.

Альтернативные определения различных групп и групп заместителей формул (I), (II) и/или (III), представленных в описании, предназначены для конкретного описания каждого вида соединений, описанных в настоящем изобретении, по отдельности, а также групп одного или нескольких видов соединений. Область настоящего изобретения включает в себя любую комбинацию определений этих групп и групп заместителей. Соединениями по настоящему изобретению являются только те соединения, которые рассматриваются как «химически стабильные», что будет понятно специалисту в данной области техники.

Термины «соединение(я) изобретения» или «соединение(я) по настоящему изобретению» означают соединение формул(формул) (I), (II) и/или (III), которые определены в настоящем описании, в любой форме, то есть в форме любой соли или в несолевой форме (например, в форме свободной кислоты или основания или в форме соли, в частности фармацевтически приемлемой соли) и в любой физической форме (например, в нетвердых формах (например, в жидкой или полутвердой формах), а также твердых формах (например, аморфных или кристаллических формах, конкретных полиморфных формах, сольватированных формах, включая гидратные формы (например, моно-, ди- и гемигидраты))), а также в виде смесей различных форм.

Соответственно, настоящее изобретения включает соединения формул (I), (II) и (III), которые определены в описании, в любой солевой или несолевой форме и в их любой физической форме, а также смеси различных форм. Хотя такие соединения включены в объем настоящего изобретения, должно быть понятно, что соединения формулы (I), (II) и (III), которые определены в настоящем описании, в любой солевой или несолевой форме, а также в их любой физической форме могут обладать активностями различных уровней, биодоступностью различных уровней и

различными технологическими свойствами с точки зрения получения препаратов.

В вариантах осуществления соединений формулы (I), (II) и (III) R^1 представляет собой (C_1-C_4) алкокси- CH_2- , фенил (C_1-C_4) алкокси- CH_2- или замещенную или незамещенную (C_2-C_6) алкильную, (C_2-C_4) алкинильную, (C_3-C_6) циклоалкильную, (C_3-C_6) циклоалкил- (C_1-C_4) алкильную группу или замещенную или незамещенную 5-6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно дополнительно замещенную галогеном или (C_1-C_4) алкилом,

где указанная замещенная (C_2-C_6) алкильная, (C_3-C_6) циклоалкильная, (C_3-C_6) циклоалкилалкильная- или 5-6-членная гетероциклоалкильная группа является замещенной 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из гидроксильной группы, ((бензилокси) карбонил) амина, циано, галогена, (C_1-C_4) алкила, галоген (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкил- $CO-$, циано (C_1-C_4) алкил- $CO-$, (C_1-C_4) алкокси- (C_1-C_4) алкил- $CO-$, (C_1-C_4) алкокси- $CO-$, (C_1-C_4) алкил- $NHCO-$, (($C_1-C_4)$ алкил) ($C_1-C_4)$ алкил) $NCO-$, галоген (C_1-C_4) алкил- $CO-$, необязательно замещенного (C_3-C_6) циклоалкил- $CO-$, необязательно замещенного (C_3-C_6) циклоалкил- (C_1-C_4) алкил- $CO-$, необязательно замещенного фенил- $CO-$, необязательно замещенного фенил- SO_2- , необязательно замещенного фенил (C_1-C_4) алкил- $CO-$, необязательно замещенного 5-6-членного гетероарил- $CO-$ и необязательно замещенной 9-10-членной гетероарил- $CO-$,

где необязательно замещенный (C_3-C_6) циклоалкил- $CO-$, необязательно замещенный (C_3-C_6) циклоалкил- (C_1-C_4) алкил- $CO-$, необязательно замещенный фенил- $CO-$, необязательно замещенный фенил- SO_2- , необязательно замещенный фенил (C_1-C_4) алкил- $CO-$, необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил- $CO-$ или необязательно замещенный 9-10-членный гетероарил- $CO-$ является необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкил- $CO-$, галоген (C_1-C_4) алкила, галоген (C_1-C_4) алкил- $CO-$, (C_3-C_6) циклоалкила и 5-6-членного гетероциклоалкила; или

указанная замещенная (C_2-C_4) алкинильная, (C_4-C_6) циклоалкильная или 5-6-членная гетероциклоалкильная группа замещена необязательно замещенной фенильной, 5-6-членной

гетероарильной или 9-членной гетероарильной группой, где указанная фенильная, 5-6-членная гетероарильная или 9-членная гетероарильная группа является необязательно замещенной 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкил-СО-, галоген (C₁-C₄) алкила и галоген (C₁-C₄) алкил-СО-.

В вариантах осуществления соединений формулы (I), (II) и (III) R¹ представляет собой (C₁-C₄) алкокси-CH₂-, фенил (C₁-C₄) алкокси-CH₂- или замещенную или незамещенную (C₂-C₆) алкильную, (C₂-C₄) алкильную, (C₃-C₆) циклоалкильную, (C₃-C₆) циклоалкил- (C₁-C₄) алкильную группу или замещенную или незамещенную 5-6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно дополнительно замещенную галогеном или (C₁-C₄) алкилом,

где указанная замещенная (C₂-C₆) алкильная, (C₃-C₆) циклоалкильная или (C₃-C₆) циклоалкилалкильная- группа является замещенной 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из гидроксильной группы, ((бензилокси) карбонил) амино, циано, галогена, (C₁-C₄) алкила, галоген (C₁-C₄) алкила и (C₁-C₄) алкокси; или

где указанная замещенная 5-6-членная гетероциклоалкильная группа является замещенной 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из гидроксильной группы, ((бензилокси) карбонил) амино, циано, галогена, (C₁-C₄) алкила, галоген (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкокси, (C₁-C₄) алкил-СО-, циано (C₁-C₄) алкил-СО-, (C₁-C₄) алкокси (C₁-C₄) алкил-СО-, (C₁-C₄) алкокси-СО-, (C₁-C₄) алкилNHCO-, ((C₁-C₄) алкил) ((C₁-C₄) алкил) NCO-, галоген (C₁-C₄) алкил-СО-, необязательно замещенного (C₃-C₆) циклоалкил-СО-, необязательно замещенного (C₃-C₆) циклоалкил- (C₁-C₄) алкил-СО-, необязательно замещенного фенил-СО-, необязательно замещенного фенил-SO₂-, необязательно замещенного фенил (C₁-C₄) алкил-СО-, необязательно замещенного 5-6-членного гетероарил-СО- и необязательно замещенного 9-10-членного гетероарил-СО-,

где указанный необязательно замещенный (C₃-C₆) циклоалкил-СО-, необязательно замещенный (C₃-C₆) циклоалкил- (C₁-C₄) алкил-СО-, необязательно замещенный фенил-СО-, необязательно замещенный фенил-SO₂-, необязательно замещенный фенил (C₁-C₄) алкил-СО-, необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил-СО- или

необязательно замещенный 9-10-членный гетероарил-СО-
 обязательно является замещенным 1 или 2 заместителями,
 независимо выбранными из галогена, циано, (C₁-C₄) алкила, (C₁-
 C₄) алкокси, (C₁-C₄) алкил-СО-, галоген (C₁-C₄) алкила, галоген (C₁-
 C₄) алкил-СО-, (C₃-C₆) циклоалкила и 5-6-членного
 гетероциклоалкила, и где указанная замещенная 5-6-членная
 гетероциклоалкильная группа является обязательно дополнительно
 замещенной галогеном или (C₁-C₄) алкилом; или

указанная замещенная (C₂-C₄) алкинильная или 5-6-членная
 гетероциклоалкильная группа замещена обязательно замещенной
 фенильной, 5-6-членной гетероарильной или 9-членной
 гетероарильной группой, где указанная фенильная, 5-6-членная
 гетероарильная или 9-членная гетероарильная группа является
 обязательно замещенной 1 или 2 заместителями, независимо
 выбранными из галогена, (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкил-СО-,
 галоген (C₁-C₄) алкила и галоген (C₁-C₄) алкил-СО-, и где указанная
 замещенная 5-6-членная гетероциклоалкильная группа является
 обязательно дополнительно замещенной галогеном или (C₁-
 C₄) алкилом.

В другом варианте осуществления R¹ представляет собой
 замещенную или незамещенную (C₂-C₆) алкильную, (C₄-
 C₆) циклоалкильную, (C₄-C₆) циклоалкилалкильную- или 5-6-членную
 гетероциклоалкильную группу,

где указанная замещенная (C₂-C₆) алкильная, (C₄-
 C₆) циклоалкильная, (C₄-C₆) циклоалкилалкильная- или 5-6-членная
 гетероциклоалкильная группа является замещенной 1, 2 или 3
 заместителями, независимо выбранными из гидроксильной группы,
 ((бензилокси) карбонил) амино, галогена, (C₁-C₄) алкила, галоген (C₁-
 C₄) алкила, (C₁-C₄) алкил-СО-, галоген (C₁-C₄) алкил-СО- и
 обязательно замещенного 5-6-членного гетероарил-СО-, где
 указанный обязательно замещенный 5-6-членный гетероарил-СО-
 является обязательно замещенным 1 или 2 заместителями,
 независимо выбранными из (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкил-СО-,
 галоген (C₁-C₄) алкила и галоген (C₁-C₄) алкил-СО-, или

указанная замещенная (C₄-C₆) циклоалкильная или 5-6-членная
 гетероциклоалкильная группа замещена обязательно замещенным

фенилом, 5-6-членным гетероарилом или 9-членным гетероарилом, необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкил-CO-, галоген(C₁-C₄) алкила и галоген(C₁-C₄) алкил-CO-.

В одном варианте соединений формул (I), (II) и (III) R¹ представляет собой (C₁-C₄) алкокси-CH₂-, фенил(C₁-C₄) алкокси-CH₂-. В конкретных вариантах осуществления R¹ представляет собой метоксиметил- или бензилоксиметил-.

В одном варианте осуществления соединения формул (I), (II) и (III) R¹ представляет собой незамещенную (C₃-C₆) алкильную группу. В конкретных вариантах осуществления R¹ представляет собой изопропил, трет-бутил, 2-метил-бутан-1-ил или 2,3-диметилбутан-1-ил. В выбранных вариантах осуществления R¹ представляет собой трет-бутил.

В других вариантах осуществления соединений формул (I), (II) и (III) R¹ представляет собой замещенную (C₂-C₆) алкильную группу, которая замещена циано, гидроксильной, (C₁-C₄) алкокси или ((бензилокси) карбонил) аминогруппой. В других вариантах осуществления R¹ представляет собой (C₂-C₅) алкильную группу, которая замещена циано, гидроксильной, (C₁-C₄) алкокси или ((бензилокси) карбонил) аминогруппой. В конкретных вариантах осуществления R¹ представляет собой 1-циано-1-метилэтил, 1-метокси-1-метилэтил, ((бензилокси) карбонил) аминоэтил- или 3-гидрокси-2-метилпропан-2-ил.

В других вариантах осуществления соединений формул (I), (II) и (III) R¹ представляет собой замещенную (C₂-C₆) алкильную группу, которая замещена гидроксильной или ((бензилокси) карбонил) аминогруппой. В других вариантах осуществления R¹ представляет собой (C₂-C₅) алкильную группу, которая замещена гидроксильной или ((бензилокси) карбонил) аминогруппой. В конкретных вариантах осуществления R¹ представляет собой ((бензилокси) карбонил) аминоэтил- или 3-гидрокси-2-метилпропан-2-ил.

В одном варианте осуществления соединений формулы (I), (II) и (III) R¹ представляет собой замещенный (C₂-C₄) алкинил, который

замещен фенилом. В конкретном варианте осуществления R^1 представляет фенилэтинил-.

В других вариантах осуществления R^1 представляет собой замещенную или незамещенную (C_4-C_6)циклоалкильную или (C_4-C_6)циклоалкилалкильную- группу. В конкретных вариантах осуществления R^1 представляет собой незамещенную (C_4-C_6)циклоалкильную или (C_4-C_6)циклоалкилалкильную- группу. В более точно определенных вариантах осуществления R^1 представляет циклобутил, циклопентил, циклогексил или циклопентилметил.

В других вариантах осуществления R^1 представляет собой замещенную (C_3-C_6)циклоалкильную или (C_3-C_6)циклоалкилалкильную-группу, которая замещена (C_1-C_4)алкилом, галоген(C_1-C_4)алкилом или циано. В конкретных вариантах осуществления R^1 представляет 1-(метил)циклопроп-1-ил, 1-(трифторметил)циклопроп-1-ил, 1-(циано)циклопроп-1-ил или 1-(циано)циклопент-1-ил.

В других вариантах осуществления R^1 представляет собой замещенную или незамещенную 5-6-членную гетероциклоалкильную группу. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой замещенную или незамещенную 5-6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно дополнительно замещенную галогеном или (C_1-C_4)алкилом.

В одном варианте осуществления соединений формул (I), (II) и (III) R^1 представляет собой необязательно замещенную 5-6-членную гетероциклоалкильную группу, где гетероциклоалкильная группа содержит один атом кислорода. В конкретном варианте осуществления R^1 представляет собой незамещенный тетрагидропиранил или тетрагидрофуранил. Более конкретно, R^1 представляет собой тетрагидропиран-3-ил (тетрагидро-2H-пиран-3-ил) или тетрагидропиран-4-ил (тетрагидро-2H-пиран-4-ил).

В другом варианте осуществления R^1 представляет собой замещенную 6-членную гетероциклоалкильную группу, где гетероциклоалкильная группа содержит один атом азота. В данном варианте осуществления R^1 представляет собой замещенную пиперидинильную группу. В другом варианте осуществления R^1 представляет собой замещенную пиперидинильную группу, необязательно дополнительно замещенную галогеном или (C_1-

C₄) алкилом.

В еще одном варианте осуществления, когда R¹ представляет собой замещенную 6-членную гетероциклоалкильную группу, содержащую один атом азота (замещенную пиперидинильную группу), где гетероциклоалкильная группа является замещенной заместителем, выбранным из (C₁-C₄) алкил-CO-, галоген (C₁-C₄) алкил-CO-, циано (C₁-C₄) алкил-CO-, (C₁-C₄) алкокси (C₁-C₄) алкил-CO-, (C₁-C₄) алкилNHCO-, необязательно замещенного (C₃-C₆) циклоалкил-CO-, необязательно замещенного (C₃-C₆) циклоалкил (C₁-C₄) алкил-CO-, необязательно замещенного фенил-CO-, необязательно замещенного фенил-SO₂-, необязательно замещенного фенил (C₁-C₄) алкил-CO-, необязательно замещенного 5-6-членного гетероарил-CO- и необязательно замещенного 9-10-членного гетероарил-CO-, где указанный необязательно замещенный (C₃-C₆) циклоалкил-CO-, необязательно замещенный (C₃-C₆) циклоалкил (C₁-C₄) алкил-CO-, необязательно замещенный фенил-CO-, необязательно замещенный фенил-SO₂-, необязательно замещенный фенил (C₁-C₄) алкил-CO-, необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил-CO- или необязательно замещенный 9-10-членный гетероарил-CO- является необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкокси, (C₁-C₄) алкил-CO-, галоген (C₁-C₄) алкила, галоген (C₁-C₄) алкил-CO-, (C₃-C₆) циклоалкила и 5-6-членного гетероциклоалкила.

В другом варианте осуществления, когда R¹ представляет собой замещенную 6-членную гетероциклоалкильную группу, содержащую один атом азота (замещенную пиперидинильную группу), дополнительно замещенную галогеном или (C₁-C₄) алкилом, тогда гетероциклоалкильная группа является замещенной заместителем, выбранным из (C₁-C₄) алкил-CO-, галоген (C₁-C₄) алкил-CO-, циано (C₁-C₄) алкил-CO-, (C₁-C₄) алкокси-(C₁-C₄) алкил-CO-, (C₁-C₄) алкилNHCO-, необязательно замещенного (C₃-C₆) циклоалкил-CO-, необязательно замещенного (C₃-C₆) циклоалкил- (C₁-C₄) алкил-CO-, необязательно замещенного фенил-CO-, необязательно замещенного фенил-SO₂-, необязательно замещенного фенил (C₁-C₄) алкил-CO-, необязательно замещенного 5-6-членного гетероарил-CO- и необязательно замещенного 9-10-членный гетероарил-CO-, где указанный

необязательно замещенный (C_3-C_6) циклоалкил-СО-, необязательно замещенный (C_3-C_6) циклоалкил- (C_1-C_4) алкил-СО-, необязательно замещенный фенил-СО-, необязательно замещенный фенил- SO_2 -, необязательно замещенный фенил (C_1-C_4) алкил-СО-, необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил-СО- или необязательно замещенный 9-10-членный гетероарил-СО- является необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкил-СО-, галоген (C_1-C_4) алкила, галоген (C_1-C_4) алкил-СО-, (C_3-C_6) циклоалкила и 5-6-членного гетероциклоалкила.

В другом варианте осуществления, когда R^1 представляет собой замещенную 6-членную гетероциклоалкильную группу, содержащую один атом азота (замещенную пиперидинильную группу), тогда гетероциклоалкильная группа является замещенной заместителем, выбранным из (C_1-C_4) алкил-СО-, галоген (C_1-C_4) алкил-СО- и замещенного 5-членного гетероарил-СО-, где замещенный 5-членный гетероарил-СО- замещен (C_1-C_4) алкилом, (C_1-C_4) алкил-СО- или галоген (C_1-C_2) алкил-СО-.

В другом варианте осуществления R^1 представляет собой замещенную 6-членную гетероциклоалкильную группу, содержащую один атом азота (замещенную пиперидинильную группу), где гетероциклоалкильная группа является замещенной заместителем, выбранным из (C_1-C_4) алкил-СО-, галоген (C_1-C_4) алкил-СО-, циано (C_1-C_4) алкил-СО-, (C_1-C_4) алкокси- (C_1-C_4) алкил-СО-, (C_1-C_4) алкилNHCO-, (C_3-C_6) циклоалкил-СО-, (C_3-C_6) циклоалкил (C_1-C_4) алкил-СО-, необязательно замещенного фенил-СО-, фенил- SO_2 -, фенил (C_1-C_4) алкил-СО-, необязательно замещенного 5-6-членного гетероарил-СО- и 9-членного гетероарил-СО-, где указанный необязательно замещенный фенил-СО- или необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил-СО- является необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкил-СО-, галоген (C_1-C_4) алкила, галоген (C_1-C_4) алкил-СО-, (C_3-C_6) циклоалкила и 5-6-членного гетероциклоалкила.

В другом варианте осуществления R^1 представляет собой замещенную 6-членную гетероциклоалкильную группу, содержащую

один атом азота (замещенную пиперидинильную группу), дополнительно замещенную галогеном или (C₁-C₄) алкилом, где гетероциклоалкильная группа замещена заместителем, выбранным из (C₁-C₄) алкил-CO-, галоген (C₁-C₄) алкил-CO-, циано (C₁-C₄) алкил-CO-, (C₁-C₄) алкокси- (C₁-C₄) алкил-CO-, (C₁-C₄) алкилNHCO-, (C₃-C₆) циклоалкил-CO-, (C₃-C₆) циклоалкил- (C₁-C₄) алкил-CO-, необязательно замещенного фенил-CO-, фенил-SO₂-, фенил (C₁-C₄) алкил-CO-, необязательно замещенного 5-6 членного гетероарил-CO- и 9-членного гетероарил-CO-, где указанный необязательно замещенный фенил-CO- или необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил-CO- является необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкокси, (C₁-C₄) алкил-CO-, галоген (C₁-C₄) алкила, галоген (C₁-C₄) алкил-CO-, (C₃-C₆) циклоалкила и 5-6-членного гетероциклоалкила.

В другом варианте осуществления R¹ представляет собой замещенную 6-членную гетероциклоалкильную группу, содержащую один атом азота (замещенную пиперидинильную группу), где гетероциклоалкильная группа замещена заместителем, выбранным из (C₁-C₄) алкил-CO-, галоген (C₁-C₄) алкил-CO- и замещенного 5-членного гетероарил-CO-, и где замещенный 5-членный гетероарил-CO- замещен (C₁-C₄) алкилом.

В конкретных вариантах осуществления R¹ представляет собой замещенную пиперидин-4-ильную группу. В данном варианте осуществления R¹ представляет собой замещенный пиперидин-4-ил, который замещен заместителем, выбранным из (C₁-C₄) алкил-CO-, галоген (C₁-C₄) алкил-CO-, циано (C₁-C₄) алкил-CO-, (C₁-C₄) алкокси (C₁-C₄) алкил-CO-, (C₁-C₄) алкилNHCO-, (C₃-C₆) циклоалкил-CO-, (C₃-C₆) циклоалкил- (C₁-C₄) алкил-CO-, необязательно замещенного фенил-CO-, фенил-SO₂-, фенил (C₁-C₄) алкил-CO-, необязательно замещенного 5-6-членного гетероарил-CO- и 9-членного гетероарил-CO-, где указанный необязательно замещенный фенил-CO- или необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил-CO- является необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкокси, (C₁-C₄) алкил-CO-, галоген (C₁-C₄) алкила, галоген (C₁-C₄) алкил-CO-, (C₃-C₆) циклоалкила

и 5-6-членного гетероциклоалкила.

В конкретных вариантах осуществления R^1 представляет собой замещенную пиперидин-4-ильную группу, дополнительно замещенную галогеном или (C_1-C_4) алкилом. В данном варианте осуществления R^1 представляет собой замещенный пиперидин-4-ил, который замещен заместителем, выбранным из (C_1-C_4) алкил-СО-, галоген (C_1-C_4) алкил-СО-, циано (C_1-C_4) алкил-СО-, (C_1-C_4) алкокси- (C_1-C_4) алкил-СО-, (C_1-C_4) алкилNHCO-, (C_3-C_6) циклоалкил-СО-, (C_3-C_6) циклоалкил- (C_1-C_4) алкил-СО-, необязательно замещенного фенил-СО-, фенил-SO₂-, фенил (C_1-C_4) алкил-СО-, необязательно замещенного 5-6-членного гетероарил-СО- и 9-членного гетероарил-СО-, где указанный необязательно замещенный фенил-СО- или необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил-СО- является необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, (C_1-C_4) алкила (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкил-СО-, галоген (C_1-C_4) алкила, галоген (C_1-C_4) алкил-СО-, (C_3-C_6) циклоалкила и 5-6-членного гетероциклоалкила,

где замещенная пиперидин-4-ильная группа дополнительно замещена галогеном или (C_1-C_4) алкилом.

В конкретных вариантах осуществления R^1 представляет собой замещенную пиперидин-4-ильную группу. В данном варианте осуществления R^1 представляет собой замещенный пиперидин-4-ил, который замещен заместителем, выбранным из (C_1-C_4) алкил-СО-, галоген (C_1-C_4) алкил-СО- и замещенного 5-членного гетероарил-СО-, где указанный замещенный 5-членный гетероарил-СО- замещен (C_1-C_4) алкилом.

В еще одном варианте осуществления соединений формул (I), (II) и (III) R^1 представляет собой замещенную пиперидин-4-ильную группу, которая замещена CH₃CO-, CH₃CH₂CO-, CH₃CH₂CH₂CO-, (CH₃)₂CHCO-, -COCH₂CN, CH₃OCH₂CO-, CF₃CO-, CH₃CH₂NHCO-, циклопропил-СО-, циклобутил-СО-, циклопентил-СО-, циклогексил-СО-, циклогексил-CH₂CO-, пиридин-2-ил-СО-, пиридин-3-ил-СО-, пиридин-4-ил-СО-, 5-хлорпиридин-2-ил-СО-, 5-фтор-пиридин-2-ил-СО-, 6-хлорпиридин-2-ил-СО-, 6-хлорпиридин-3-ил-СО-, 4-метилпиридин-2-ил-СО-, 6-метилпиридин-2-ил-СО-, пиримидин-2-илом, фенил-СО-, фенил-SO₂-, 4-хлорфенил-СО-, 4-фторфенил-СО-, 4-

метоксифенил-СО-, 4-цианофенил-СО-, 2,4-дифторфенил-СО-, 3,5-дифторфенил-СО-, бензил-СО-, тиазол-2-ил-СО-, тиазол-4-ил-СО-, тиазол-5-ил-СО-, изотиазол-3-ил-СО-, изотиазол-4-ил-СО-, изотиазол-5-ил-СО-, оксазол-2-ил-СО-, оксазол-4-ил-СО-, оксазол-5-ил-СО-, изоксазол-5-ил-СО-, 1-метил-1Н-имидазол-2-ил-СО-, 1-метил-1Н-пиррол-2-ил-СО-, 1-метил-1Н-пиразол-3-ил-СО-, 1-метил-1Н-пиразол-4-ил-СО-, 1-метил-1Н-пиразол-5-ил-СО-, 3-метил-1Н-пиразол-5-ил-СО-, 2-метилоксазол-4-ил-СО-, 2-метилоксазол-5-ил-СО-, 5-метилизоксазол-3-ил-СО-, 5-метилизоксазол-4-ил-СО-, 5-метилтиен-2-ил-СО- (5-метилтиофен-2-ил-СО-), 1-метил-1Н-имидазол-4-ил-СО-, 2-метилтиазол-4-ил-СО-, 2-метилтиазол-5-ил-СО-, 4-метилтиазол-2-ил-СО-, 5-метилтиазол-2-ил-СО-, 2,4-диметилтиазол-5-ил-СО-, 1Н-пиразол-4-ил-СО-, 1Н-пиразол-3-ил-СО-, 1Н-1,2,3-триазол-4-ил-СО-, 1Н-1,2,5-тиадиазол-3-ил-СО-, 1Н-1,2,3-тиадиазол-5-ил-СО-, бензо[d]тиазол-2-ил-СО-, бензо[d]изоксазол-3-ил-СО-, бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил-СО-, 1Н-индол-2-ил-СО-, 1Н-индол-3-ил-СО-, 1Н-индазол-6-ил-СО-1Н-индазол-6-ил-СО-, имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил-СО-, 5-циклопропилизоксазол-3-илом или 4-морфолинофенилом.

В частности, R^1 представляет собой пиперидин-4-ил, замещенный по атому N указанными выше заместителями.

В еще одном варианте осуществления соединений формул (I), (II) и (III) R^1 представляет собой замещенную пиперидин-4-ильную группу, которая замещена группами CH_3CO- , CF_3CO- или 1-метил-1Н-пиррол-2-ил-СО-. В частности, R^1 представляет собой пиперидин-4-ил, замещенный по атому N заместителями CH_3CO- , CF_3CO- или 1-метил-1Н-пиррол-2-ил-СО-. В другом варианте осуществления соединений формул (I), (II) и (III) R^1 представляет собой пиперидин-4-ильную группу, замещенную группой CH_3CO- . Соответственно, в конкретных вариантах осуществления R^1 представляет собой 1-(ацетил)пиперидин-4-ил, 1-(2,2,2-трифторацетил)пиперидин-4-ил или 1-(1-метил-1Н-пирролил-2-карбонил)пиперидин-4-ил. В других конкретных вариантах осуществления R^1 представляет собой 1-(ацетил)пиперидин-4-ил. В другом варианте осуществления соединений формул (I), (II) и (III) R^1 представляет собой пиперидин-4-ильную группу, замещенную

метилом или фтором и дополнительно замещенную группой $\text{CH}_3\text{CO}-$ или фенил- $\text{CO}-$.

В другом варианте осуществления соединений формул (I), (II) и (III), когда R^1 представляет собой замещенную 6-членную гетероциклоалкильную группу, содержащую один атом азота (замещенную пиперидинильную группу), гетероциклоалкил необязательно замещен галогеном или (C_1-C_4) алкильным заместителем и дополнительно замещен необязательно замещенным фенилом, 5-6-членным гетероарилом или 9-членным гетероарилом, где необязательно замещенная фенильная, 6-членная гетероарильная или 9-членная гетероарильная группа является необязательно замещенной 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкил- $\text{CO}-$, галоген (C_1-C_3) алкила и галоген (C_1-C_3) алкил- $\text{CO}-$.

В другом варианте осуществления соединений формулы (I), (II) и (III), когда R^1 представляет собой замещенную 6-членную гетероциклоалкильную группу, содержащую один атом азота (замещенную пиперидинильную группу), гетероциклоалкильная группа (замещенная пиперидинильная группа) замещена необязательно замещенным фенилом, 5-6-членным гетероарилом или 9-членным гетероарилом, где необязательно замещенная фенильная, 6-членная гетероарильная или 9-членная гетероарильная группа является необязательно замещенной 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкил- $\text{CO}-$, галоген (C_1-C_3) алкила и галоген (C_1-C_3) алкил- $\text{CO}-$.

В другом варианте осуществления соединений формул (I), (II) и (III) R^1 представляет собой замещенную 6-членную гетероциклоалкильную группу, содержащую один атом азота (замещенную пиперидинильную группу), где гетероциклоалкильная группа является необязательно замещенной галогеном или (C_1-C_4) алкильным заместителем и дополнительно замещена необязательно замещенной фенильной, 6-членной гетероарильной или 9-членной гетероарильной группой, где необязательно замещенная фенильная, 6-членная гетероарильная или 9-членная гетероарильная группа является необязательно замещенной галогеном, (C_1-C_4) алкилом или галоген (C_1-C_4) алкилом.

В другом варианте осуществления соединений формул (I), (II) и (III) R^1 представляет собой замещенную 6-членную гетероциклоалкильную группу, содержащую один атом азота (замещенную пиперидинильную группу), где гетероциклоалкильная группа замещена необязательно замещенной фенильной, 6-членной гетероарильной или 9-членной гетероарильной группой, где необязательно замещенная фенильная, 6-членная гетероарильная или 9-членная гетероарильная группа необязательно замещена галогеном, (C_1-C_4) алкилом или галоген (C_1-C_4) алкилом.

В другом варианте осуществления соединений формул (I), (II) и (III) R^1 представляет собой замещенную 6-членную гетероциклоалкильную группу, содержащую один атом азота (замещенную пиперидинильную группу), где гетероциклоалкильная группа является необязательно замещенной галогеном или (C_1-C_4) алкильным заместителем и дополнительно замещена незамещенным фенилом, замещенным или незамещенным 6-членным гетероарилом, содержащим один или два атома азота, или незамещенным 9-членным гетероарилом, где замещенная 6-членная гетероарильная группа замещена галогеном, (C_1-C_4) алкилом, галоген (C_1-C_4) алкилом.

В другом варианте осуществления соединений формулы (I), (II) и (III) R^1 представляет собой замещенную 6-членную гетероциклоалкильную группу, содержащую один атом азота (замещенную пиперидинильную группу), где гетероциклоалкильная группа замещена незамещенным фенилом, замещенным или незамещенным 6-членным гетероарилом, содержащим один или два атома азота, или незамещенным 9-членным гетероарилом, где замещенная 6-членная гетероарильная группа замещена галогеном, (C_1-C_4) алкилом или галоген (C_1-C_4) алкилом.

В другом варианте осуществления соединений формул (I), (II) и (III) R^1 представляет собой замещенный пиперидин-4-ил, который замещен галогеном или (C_1-C_4) алкилом и дополнительно замещен незамещенным фенилом, замещенным или незамещенным 6-членным гетероарилом, содержащим один или два атома азота, или незамещенным 9-членным гетероарилом, где замещенная 6-членная гетероарильная группа замещена галогеном, (C_1-C_4) алкилом или галоген (C_1-C_4) алкилом.

В другом варианте осуществления соединений формул (I), (II) и (III) R^1 представляет собой замещенный пиперидин-4-ил, который замещен незамещенным фенилом, замещенным или незамещенным 6-членным гетероарилом, содержащим один или два атома азота, или незамещенным 9-членным гетероарилом, где замещенная 6-членная гетероарильная группа замещена галогеном, (C_1-C_4) алкилом или галоген (C_1-C_4) алкилом.

В другом варианте осуществления R^1 представляет собой замещенный пиперидин-4-ил, который замещен незамещенным фенилом или 9-членным гетероарилом.

В другом варианте осуществления R^1 представляет собой замещенный пиперидин-4-ил, который замещен галогеном или (C_1-C_4) алкилом и дополнительно замещен замещенным или незамещенным 6-членным гетероарилом, содержащим один или два атома азота, где указанный замещенный 6-членный гетероарил замещен галогеном, (C_1-C_4) алкилом или галоген (C_1-C_4) алкилом.

В другом варианте осуществления R^1 представляет собой замещенный пиперидин-4-ил, который замещен замещенным или незамещенным 6-членным гетероарилом, содержащим один или два атома азота, где указанный замещенный 6-членный гетероарил замещен галогеном, (C_1-C_4) алкилом или галоген (C_1-C_4) алкилом.

В одном варианте соединений формулы (I), (II) и (III) R^1 представляет собой замещенную пиперидин-4-ильную группу, которая замещена галогеном или (C_1-C_4) алкилом и дополнительно замещена незамещенным фенилом или бензоксазолилом или необязательно замещенным пиридилом или пиримидинилом, который необязательно замещен галогеном, (C_1-C_4) алкилом или галоген (C_1-C_4) алкилом, в частности фтором, метилом или трифторметилом.

В одном варианте осуществления соединений формул (I), (II) и (III) R^1 представляет собой замещенную пиперидин-4-ильную группу, которая замещена незамещенным фенилом или бензоксазолилом или необязательно замещенным пиридилом или пиримидинилом, который необязательно замещен галогеном, (C_1-C_4) алкилом или галоген (C_1-C_4) алкилом, в частности фтором, метилом или трифторметилом.

В более конкретных вариантах осуществления R^1 представляет

1- (5-метилпиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил, 1- (5-фторпиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил, 1- (5-метилпиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил, 1- (5-фторпиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил, 4-фтор-1- (5-фторпиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил, 4-метил-1- (5-фторпиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил (или 1- (5-фторпиримидин-2-ил) -4-метилпиперидин-4-ил), 1- (пиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил, 4-метил-1- (пиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил, 1- (фенил) пиперидин-4-ил, 1- (пиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил, 1- (тиазол-2-ил) пиперидин-4-ил, 1- (бензо [d] оксазол-2-ил) пиперидин-4-ил или 5- (трифторметил) пиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил.

В других более конкретных вариантах осуществления R^1 представляет 1- (5-метилпиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил, 1- (5-фторпиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил, 1- (5-метилпиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил, 1- (5-фторпиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил, 1- (пиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил, 1- (фенил) пиперидин-4-ил, 1- (пиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил, 1- (бензо [d] оксазол-2-ил) пиперидин-4-ил или 5- ((трифторметил) пиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил.

В одном варианте осуществления соединений формулы (III) R^1 представляет собой незамещенный индолил; в частности, R^1 представляет собой индолил-2-ил.

В другом варианте осуществления соединений формулы (III) R^1 представляет собой незамещенный фенил. В других вариантах осуществления соединений формулы (III) R^1 представляет собой замещенный фенил, где фенил замещен (C_1-C_4) алкильной группой; в частности, R^1 представляет собой 3-метилфенил (м-толил) или 4-метилфенил (п-толил).

В других вариантах осуществления соединений формулы (III) R^1 представляет собой замещенный 5-членный гетероарил, который замещен (C_1-C_4) алкильной группой. В другом варианте осуществления соединений формулы (III) R^1 представляет собой незамещенный 5-членный гетероарил, в частности R^1 представляет собой тиен-2-ил.

В одном варианте осуществления соединений формул (I), (II) и (III) R^2 представляет собой замещенную или незамещенную фенильную, (C_3-C_6) циклоалкильную, 5-6-членную кислородсодержащую гетероциклоалкильную, 5-6-членную гетероарильную, 9-членную гетероарильную, 9-10-членную карбоциклическую арильную или 9-10-

членную гетероциклическую арильную группу,

где указанная замещенная фенильная, (C₃-C₆)циклоалкильная, 5-6-членная гетероциклоалкильная, 5-6-членная гетероарильная, 9-членная гетероарильная, 9-10-членная карбоциклическая арильная или 9-10-членная гетероциклическая арильная группа является замещенной 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C₁-C₄) алкила, галоген (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкокси, галоген (C₁-C₄) алкокси и циано.

В другом варианте осуществления R² представляет собой замещенную или незамещенную фенильную, (C₃-C₆)циклоалкильную, 5-6-членную кислородсодержащую гетероциклоалкильную, 5-6-членную гетероарильную или 9-членную гетероарильную группу,

где указанная замещенная фенильная, (C₃-C₆)циклоалкильная, 5-членная гетероциклоалкильная, 5-6-членная гетероарильная или 9-членная гетероарильная группа является замещенной 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C₁-C₄) алкила, галоген (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкокси и циано.

В другом варианте осуществления соединений формул (I), (II) и (III) R² представляет собой замещенную или незамещенную фенильную, (C₃-C₆)циклоалкильную, 5-членную кислородсодержащую гетероциклоалкильную, 5-6 членную гетероарильную или 9-членную гетероарильную группу,

где указанная замещенная фенильная, (C₃-C₆)циклоалкильная, 5-членная кислородсодержащая гетероциклоалкильная, 5-6-членная гетероарильная или 9-членная гетероарильная группа является замещенной 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C₁-C₄) алкила, галоген (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкокси и циано.

В другом варианте осуществления R² представляет собой незамещенную фенильную, (C₅-C₆)циклоалкильную, 5-6-членную кислородсодержащую гетероциклоалкильную, 5-6-членную гетероарильную, 9-членную гетероарильную, 9-10-членную карбоциклическую арильную или 9-10-членную гетероциклическую арильную группу или замещенный фенил или 5-6-членный гетероарил, где указанный замещенный фенил или 5-6-членный гетероарил является замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными

из галогена, (C₁-C₄) алкила, галоген (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкокси, галоген (C₁-C₄) алкокси и циано.

В другом варианте осуществления R² представляет собой незамещенную фенильную, (C₅-C₆) циклоалкильную, 5-6-членную кислородсодержащую гетероциклоалкильную, 5-6-членную гетероарильную или 9-членную гетероарильную группу; или замещенный фенил или 5-6-членный гетероарил, где указанный замещенный фенил или 5-6-членный гетероарил является замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C₁-C₄) алкил, галоген (C₁-C₄) алкил, (C₁-C₄) алкокси и циано.

В другом варианте осуществления R² представляет собой незамещенную фенильную, (C₅-C₆) циклоалкильную, 5-6-членную кислородсодержащую гетероциклоалкильную, 6-членную гетероарильную, 9-членную гетероарильную, 9-10-членную карбоциклическую арильную или 9-10-членную гетероциклическую арильную группу или замещенный фенил или 6-членный гетероарил, где замещенный фенил или 6-членный гетероарил является замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C₁-C₄) алкила, галоген (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкокси, галоген (C₁-C₄) алкокси и циано.

В другом варианте осуществления R² представляет собой незамещенную фенильную, (C₅-C₆) циклоалкильную, 5-членную кислородсодержащую гетероциклоалкильную, 6-членную гетероарильную или 9-членную гетероарильную группу, или замещенный фенил или 6-членный гетероарил, где замещенный фенил или 6-членный гетероарил является замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C₁-C₄) алкила, галоген (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкокси и циано.

В конкретных вариантах осуществления, когда R² представляет собой замещенный или незамещенный 6-членный гетероарил, 6-членный гетероарил содержит один или два атома азота.

В одном варианте осуществления соединений формул (I), (II) и (III) R² представляет собой незамещенный фенил.

В другом варианте осуществления R² представляет собой фенил, который является замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C₁-C₄) алкила, галоген (C₁-C₄) алкила, (C₁-

C_4) алкокси, галоген (C_1-C_4) алкокси и циано. В выбранных вариантах осуществления R^2 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из хлора, фтора, метила трифторметила метокси, дифторметокси и циано.

В другом варианте осуществления R^2 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C_1-C_4) алкила, галоген (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкокси и циано. В выбранных вариантах осуществления R^2 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из хлора, фтора, метила, трифторметила, метокси и циано. В других выбранных вариантах осуществления R^2 представляет собой замещенный фенил, где замещенный фенил замещен 1 или 2 галогеновыми заместителями, в частности 1 или 2 атомами фтора. В конкретных вариантах осуществления R^2 представляет собой фенил, замещенный двумя атомами фтора.

В конкретных вариантах осуществления R^2 представляет собой 3-хлорфенил, 4-хлорфенил, 2-фторфенил, 3-фторфенил, 4-фторфенил, 3,4-дихлорфенил, 3,5-дифторфенил, 2-метилфенил, 4-метилфенил, 4-трифторметилфенил, 4-метоксифенил, 4-дифторметоксифенил, 3-цианофенил, 4-цианофенил, 2-фтор-5-метилфенил, 2-фтор-4-метилфенил, 3-фтор-5-метилфенил, 3-фтор-4-метилфенил или 4-хлор-3-фторфенил.

В конкретных вариантах осуществления R^2 представляет собой 3-хлорфенил, 4-хлорфенил, 3-фторфенил, 3,4-дихлорфенил, 2-метилфенил, 4-метилфенил, 4-трифторметилфенил, 4-метоксифенил, 3-цианофенил, 4-цианофенил, 2-фтор-5-метилфенил, 2-фтор-4-метилфенил, 3-фтор-5-метилфенил или 3-фтор-4-метилфенил. В других конкретных вариантах осуществления R^2 представляет собой 3,5-дифторфенил.

В одном варианте соединений формул (I), (II) и (III) R^2 представляет незамещенный (C_5-C_6) циклоалкил, в частности циклопентил или циклогексил.

В одном варианте соединений формул (I), (II) и (III) R^2 представляет незамещенный 5-6-членный кислородсодержащий гетероциклоалкил, в частности R^2 представляет собой незамещенный 6-членный кислородсодержащий гетероциклоалкил, в частности

тетрагидропиран-2-ил (тетрагидро-2Н-пиран-2-ил).

В другом варианте осуществления R^2 представляет собой незамещенный 5-членный гетероарил. В конкретном варианте осуществления R^2 представляет собой незамещенный оксазол, в частности оксазол-4-ил.

В другом варианте осуществления соединений формул (I), (II) и (III) R^2 представляет собой необязательно замещенный 6-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома азота, где гетероарил необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C_1-C_4) алкила, галоген (C_1-C_4) алкила и (C_1-C_4) алкокси.

В другом варианте осуществления R^2 представляет собой необязательно замещенный пиридинил или пирозинил, который является необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C_1-C_4) алкила, галоген (C_1-C_4) алкила и (C_1-C_4) алкокси. В другом варианте осуществления R^2 представляет собой необязательно замещенный пиридинил, который является необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C_1-C_4) алкила, галоген (C_1-C_4) алкила и (C_1-C_4) алкокси.

В другом варианте осуществления R^2 представляет собой необязательно замещенный пиридинил или пирозинил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из хлора, фтора, метила и метокси. В другом варианте осуществления R^2 представляет собой необязательно замещенный пиридинил, который является необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из хлора, фтора, метила и метокси.

В конкретных вариантах осуществления R^2 представляет собой пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, 5-метилпиридин-2-ил, 5-фтор-6-метилпиридин-2-ил, 5-фторпиридин-3-ил, 5-хлорпиридин-3-ил, 5-метилпиридин-3-ил, 6-метилпиридин-3-ил, 6-метоксипиридин-3-ил или 5-метилпирозин-2-ил.

В выбранных вариантах осуществления R^2 представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил, где замещенный фенил или замещенный пиридил является замещенным 1 или 2 заместителями, независимо

выбранными из галогена, (C₁-C₄) алкила, галоген(C₁-C₄) алкила и (C₁-C₄) алкокси, в частности хлора, фтора, метила и метокси.

В другом варианте осуществления соединений формул (I), (II) и (III) R² представляет собой необязательно замещенную 9-членную гетероарильную группу, в частности незамещенный индолил (1H-индолил). В конкретных вариантах осуществления R² представляет индол-4-ил, индол-5-ил или индол-6-ил.

В другом варианте осуществления соединений формул (I), (II) и (III) R² представляет собой необязательно замещенную 9-10-членную карбоциклическую арильную группу, в частности незамещенный инданил (2,3-дигидроинденил). В конкретных вариантах осуществления R² представляет 2,3-дигидро-1H-инден-5-ил.

В другом варианте осуществления соединений формул (I), (II) и (III) R² представляет собой необязательно замещенную 9-10-членную гетероциклическую арильную группу, в частности незамещенный дигидробензофуранил, бензо-1,3-диоксолил или дигидробензо[1,4]диоксинил. В конкретных вариантах осуществления R² представляет 2,3-дигидробензофуран-5-ил, бензо[d][1,3]диоксол-5-ил или 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил.

В выбранных вариантах осуществления соединений формулы (III) R³ представляет собой H. В других вариантах осуществления соединений формулы (III) R³ представляет собой метил. В других вариантах осуществления соединения формулы (III) R³ представляет собой галоген, в частности бром.

В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I), (II) или (III), где R¹ представляет собой незамещенную (C₃-C₆) алкильную группу; R² представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил, где замещенный фенил или замещенный пиридил является замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C₁-C₄) алкила, галоген(C₁-C₄) алкила и (C₁-C₄) алкокси; R³ представляет собой H; или к его соли, в частности фармацевтически приемлемой соли. В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), (II) или (III), где R¹ представляет собой трет-

бутил; R^2 представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил, где замещенный фенил или замещенный пиридил является замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C_1-C_4) алкила, галоген (C_1-C_4) алкила и (C_1-C_4) алкокси; R^3 представляет собой H; или к его соли, в частности фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном варианте осуществления изобретение относится к соединению в формулы (I), (II) или (III), где R^1 представляет собой замещенную (C_2-C_5) алкильную группу, где указанный замещенный (C_2-C_5) алкил замещен гидроксильной или ((бензилокси) карбонил) аминогруппой; R^2 представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил, где замещенный фенил или замещенный пиридил является замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C_1-C_4) алкила, галоген (C_1-C_4) алкила и (C_1-C_4) алкокси; R^3 представляет собой H; или его соли, в частности фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I), (II) или (III), где R^1 представляет собой незамещенный тетрагидропиранил или тетрагидрофуранил; R^2 представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил, где замещенный фенил или замещенный пиридил является замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C_1-C_4) алкила, галоген (C_1-C_4) алкила и (C_1-C_4) алкокси; R^3 представляет собой H; или к его соли, в частности фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I), (II) или (III), где R^1 представляет собой замещенный пиперидин-4-ил, который замещен заместителем, выбранным из (C_1-C_4) алкил-CO-, галоген (C_1-C_4) алкил-CO- и замещенного 5-членного гетероарил-CO-, где указанный замещенный 5-членный гетероарил-CO- замещен (C_1-C_4) алкилом; R^2 представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил, где замещенный фенил или замещенный пиридил является замещенным 1 или 2 заместителями,

независимо выбранными из галогена, (C₁-C₄) алкила, галоген (C₁-C₄) алкила и (C₁-C₄) алкокси; R³ представляет собой H; или к его соли, в частности фармацевтически приемлемой соли. В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), (II) или (III), где R¹ представляет собой замещенный пиперидин-4-ил, который замещен группой (C₁-C₄) алкил-СО-; R² представляет собой замещенный или незамещенный фенил, где замещенный фенил является замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C₁-C₄) алкила, галоген (C₁-C₄) алкила и (C₁-C₄) алкокси; R³ представляет собой H; или к его соли, в частности фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительно варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I), (II) или (III), где R¹ представляет собой замещенную пиперидин-4-ильную группу, которая замещена незамещенным фенилом или бензоксазолилом, или необязательно замещенный пиридил или пиримидинил, необязательно замещенный галогеном, (C₁-C₄) алкилом или галоген (C₁-C₄) алкилом; R² представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил, где замещенный фенил или замещенный пиридил является замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C₁-C₄) алкила, галоген (C₁-C₄) алкила и (C₁-C₄) алкокси; R³ представляет собой H; или к его соли, в частности фармацевтически приемлемой соли.

Следует иметь в виду, что настоящее изобретение включает соединения формул (I), (II) или (III) в форме свободного основания и в форме солей, например в форме фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формул (I), (II) или (III) в форме свободного основания. В другом варианте осуществления изобретение относится к соединениям формул (I), (II) или (III) в форме соли, в частности фармацевтически приемлемой соли. Следует также отметить, что в одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям примеров в форме свободного основания. В другом варианте осуществления изобретение относится к соединениям примеров в форме соли, в частности их фармацевтически приемлемой соли.

Соединения по настоящему изобретению включают следующие соединения, описанные в настоящем документе:

(5-(5-фторпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(1-(5-метилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метанон,

(1-(5-фторпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон,

(1-(5-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон,

(1-(5-метилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон,

(1-(5-фторпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон,

(5-(5-фторпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(1-(5-фторпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метанон,

(5-(5-фторпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(1-(пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метанон,

(S)-2,2-диметил-1-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-он,

1-(5-(5-фторпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он,

(S)-1-(5-(5-фторпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он,

(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(1-фенилпиперидин-4-ил)метанон,

(1-фенилпиперидин-4-ил)(5-(пиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон,

циклогексил-(5-(пиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон,

циклопентил-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон,

(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанон,

2-циклопентил-1-(5-(5-фторпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)этанон,

1-(5-(5-фторпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1-он,

циклогексил-(5-(5-фторпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-

1-ил) метанон,

1- (5- (5-фторпиридин-3-ил) -4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) -2, 3-диметилбутан-1-он,

(5- (пиридин-3-ил) -4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) (1- (пиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил) метанон,

(S) - (5- (пиридин-3-ил) -4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) (1- (пиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил) метанон,

2-метил-1- (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) пропан-1-он, циклобутил- (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон,

(5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) (тетрагидро-2Н-пиран-3-ил) метанон,

2-метил-1- (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) бутан-1-он,

2-циклопентил-1- (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) этанон,

2, 3-диметил-1- (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) бутан-1-он,

1- (5- (3, 4-дихлорфенил) -4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) -2, 2-диметилпропан-1-он,

(S) -1- (5- (3, 4-дихлорфенил) -4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) -2, 2-диметилпропан-1-он,

2, 2-диметил-1- (5- (пиридин-3-ил) -4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) пропан-1-он,

(S) -2, 2-диметил-1- (5- (пиридин-3-ил) -4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) пропан-1-он,

1- (5- (3-хлорфенил) -4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) -2, 2-диметилпропан-1-он,

(S) -1- (5- (3-хлорфенил) -4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) -2, 2-диметилпропан-1-он,

1- (5- (6-метоксипиридин-3-ил) -4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) -2, 2-диметилпропан-1-он,

2, 2-диметил-1- (5- (5-метилпиридин-2-ил) -4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) пропан-1-он,

2, 2-диметил-1- (5- (пиридин-2-ил) -4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) пропан-1-он,

(S) -2, 2-диметил-1- (5- (пиридин-2-ил) -4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) пропан-1-он,

2,2-диметил-1-(5-(6-метилпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) пропан-1-он,
(S)-2,2-диметил-1-(5-(6-метилпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) пропан-1-он,
1-(5-(2-фтор-4-метилфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он,
1-(5-(3-фтор-4-метилфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он,
1-(5-циклогексил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он,
(S)-1-(5-циклогексил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он,
1-(5-циклопентил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он,
2,2-диметил-1-(5-(п-толил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) пропан-1-он,
2,2-диметил-1-(5-(оксазол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) пропан-1-он,
2,2-диметил-1-(5-(о-толил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) пропан-1-он,
2,2-диметил-1-(5-(4-(трифторметил) фенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) пропан-1-он,
(S)-2,2-диметил-1-(5-(4-(трифторметил) фенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) пропан-1-он,
1-(5-(4-метоксифенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он,
1-(5-(4-хлорфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он,
(S)-1-(5-(4-хлорфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он,
1-(5-(3-фторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он,
(S)-1-(5-(3-фторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он,
(1-(пиридин-2-ил) пиперидин-4-ил) (5-(пиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон,

2,2-диметил-1-(5-(5-метилпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) пропан-1-он,

2,2-диметил-(5-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) пропан-1-он,

2,2-диметил-1-(5-(5-метилпиразин-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) пропан-1-он,

1-(5-(5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он,

1-(5-(5-хлорпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он,

1-(5-(3-фтор-5-метилфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он,

1-(5-(2-фтор-5-метилфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он,

4-(1-пивалоил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-5-ил) бензонитрил,

3-(1-пивалоил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-5-ил) бензонитрил,

1-(5-(1Н-индол-6-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он,

1-(5-(1Н-индол-5-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он,

(S)-1-(5-(1Н-индол-5-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он,

1-(5-(1Н-индол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он,

(S)-1-(5-(1Н-индол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он,

(1-(бензо[d]оксазол-2-ил)пиперидин-4-ил)(5-(пиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон,

бензил-(2R)-1-оксо-1-(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) пропан-2-ил) карбамат,

(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)(1-(пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил) метанон,

(S)-(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)(1-(пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил) метанон,

3-гидрокси-2,2-диметил-1-(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) пропан-1-он,

(1-метил-1Н-пиррол-2-ил) (4- (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон,

(5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) (1- (пиридин-2-ил) пиперидин-4-ил) метанон,

2, 2, 2-трифтор-1- (4- (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) этанон,

(5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) (1- (5- (трифторметил) пиридин-2-ил) пиперидин-4-ил) метанон,

(1- (бензо [d] оксазол-2-ил) пиперидин-4-ил) (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон,

1- (4- (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) этанон -

в форме свободного основания или в форме соли, в частности фармацевтически приемлемой соли.

Типичные соединения по настоящему изобретению дополнительно включают следующие соединения:

(S) - (1- (5-фторпиридин-2-ил) пиперидин-4-ил) (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон,

(1- (5-фторпиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил) (5-фенил-3- (трифторметил) -4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон,

(S) - (5- (5-фторпиридин-3-ил) -4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) (1- (5-фторпиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил) метанон,

1- (4- (5- (бензо [d] [1, 3] диоксол-5-ил) -4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) этанон,

(S) - (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) (1-фенилпиперидин-4-ил) метанон,

(S) - (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) метанон,

(5- (6-метилпиридин-3-ил) -4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) (1- (пиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил) метанон,

(5- (6-метилпиридин-3-ил) -4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) (1- (пиридин-2-ил) пиперидин-4-ил) метанон,

(S) - (1- (пиридин-2-ил) пиперидин-4-ил) (5- (пиридин-3-ил) -4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон,

(S) -4- (1-пивалоил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-5-ил) бензонитрил,

(5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) (1-

(трифторметил) циклопропил) метанон,
2, 2-диметил-3-оксо-3-(5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) пропаннитрил,
2-метокси-2-метил-1-(5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) пропан-1-он,
1-(5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) циклопентанкарбонитрил,
(3-метил-5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) (1-(пиридин-2-ил) пиперидин-4-ил) метанон,
(1-(5-фторпиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил) (3-метил-5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон,
(5-(5-метилпиразин-2-ил)-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) (1-(пиридин-2-ил) пиперидин-4-ил) метанон,
(4-метил-1-(пиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил) (5-(5-метилпиразин-2-ил)-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон,
(1-(циклогексанкарбонил) пиперидин-4-ил) (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон,
(1-(циклобутанкарбонил) пиперидин-4-ил) (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон,
1-(4-(5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) пропан-1-он,
2-метил-1-(4-(5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) пропан-1-он,
(5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) (1-пиколиноилпиперидин-4-ил) метанон,
(5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) (1-(пиримидин-2-карбонил) пиперидин-4-ил) метанон,
(1-(4-морфолинобензоил) пиперидин-4-ил) (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон,
(1-(5-хлорпиколиноил) пиперидин-4-ил) (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон,
(1-изоникотиноилпиперидин-4-ил) (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон,
(1-(6-метилпиколиноил) пиперидин-4-ил) (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон,
(1-(6-хлорпиколиноил) пиперидин-4-ил) (5-фенил-4, 5-дигидро-

1Н-пиразол-1-ил) метанон,

(1- (6-хлорникотиноил) пиперидин-4-ил) (5-фенил-4, 5-дигидро-

1Н-пиразол-1-ил) метанон,

(1-никотиноилпиперидин-4-ил) (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон,

(1- (5-фторпиколиноил) пиперидин-4-ил) (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон,

(1- (4-хлорбензоил) пиперидин-4-ил) (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон,

2-фенил-1- (4- (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) этанон,

(1- (4-метоксибензоил) пиперидин-4-ил) (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон,

(5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) (1- (тиазол-2-карбонил) пиперидин-4-ил) метанон,

(5-циклопропилизоксазол-3-ил) (4- (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил-) метанон,

оксазол-4-ил- (4- (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон,

(1-метил-1Н-имидазол-2-ил) (4- (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон,

(1-метил-1Н-пиразол-5-ил) (4- (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон,

(1-метил-1Н-пиразол-3-ил) (4- (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон,

(2-метилоксазол-4-ил) (4- (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон,

(1-метил-1Н-имидазол-4-ил) (4- (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон,

(2-метилтиазол-4-ил) (4- (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон,

(1- (4-метилпиколиноил) пиперидин-4-ил) (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон,

(5-метилтиофен-2-ил) (4- (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон,

(1- (1Н-пиразол-4-карбонил) пиперидин-4-ил) (5-фенил-4, 5-

дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон,
(2-метилтиазол-5-ил) (4- (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон,
изотиазол-5-ил- (4- (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон,
(2-метилоксазол-5-ил) (4- (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон,
(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) (4- (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон,
(5-метилизоксазол-3-ил) (4- (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон,
2- (бензилокси) -1- (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1Н-пиразол-1-ил) этанон,
(1- (4-фторбензоил) пиперидин-4-ил) (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон,
(1- (2, 4-дифторбензоил) пиперидин-4-ил) (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон,
4- (4- (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-карбонил) бензонитрил,
(1- (1Н-пиразол-3-карбонил) пиперидин-4-ил) (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон,
3-оксо-3- (4- (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) пропаннитрил,
(2, 4-диметилтиазол-5-ил) (4- (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон,
(1- (3, 5-дифторбензоил) пиперидин-4-ил) (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон,
(1- (1Н-1, 2, 3-триазол-4-карбонил) пиперидин-4-ил) (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон,
(1- (1, 2, 3-тиадиазол-5-карбонил) пиперидин-4-ил) (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон,
бензо [d] тиазол-2-ил- (4- (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанона,
(1- (1Н-индазол-3-карбонил) пиперидин-4-ил) (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон,
(1-фенил-1Н-имидазол-4-ил) (4- (5-фенил-4, 5-дигидро-1Н-

пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон,
(1- (1H-бензо [d] [1, 2, 3] триазол-6-карбонил) пиперидин-4-ил) (5-фенил-4, 5-дигидро-1H-пиразол-1-ил) метанон,
(1- (1H-индазол-6-карбонил) пиперидин-4-ил) (5-фенил-4, 5-дигидро-1H-пиразол-1-ил) метанон,
имидазо [1, 2-b] пиридазин-2-ил- (4- (5-фенил-4, 5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон,
3-фенил-1- (4- (5-фенил-4, 5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) проп-2-ин-1-он,
бензо [d] изоксазол-3-ил- (4- (5-фенил-4, 5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон,
оксазол-5-ил- (4- (5-фенил-4, 5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон,
оксазол-2-ил- (4- (5-фенил-4, 5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон,
(3-метил-1H-пиразол-5-ил) (4- (5-фенил-4, 5-дигидро-1H-пиразол--1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон,
(5-метилтиазол-2-ил) (4- (5-фенил-4, 5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон,
изоксазол-5-ил- (4- (5-фенил-4, 5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон,
(5-фенил-4, 5-дигидро-1H-пиразол-1-ил) (1- (тиазол-5-карбонил) пиперидин-4-ил) метанон,
изоксазол-3-ил- (4- (5-фенил-4, 5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон,
(5-фенил-4, 5-дигидро-1H-пиразол-1-ил) (1- (тиазол-4-карбонил) пиперидин-4-ил) метанон,
(1- (1, 2, 5-тиадиазол-3-карбонил) пиперидин-4-ил) (5-фенил-4, 5-дигидро-1H-пиразол-1-ил) метанон,
изотиазол-4-ил- (4- (5-фенил-4, 5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон,
(4-метилтиазол-2-ил) (4- (5-фенил-4, 5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон,
(5-метилоксазол-4-ил) (4- (5-фенил-4, 5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон,
(1- (циклопропанкарбонил) пиперидин-4-ил) (5-фенил-4, 5-

дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон,
(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) (1-(фенилсульфонил) пиперидин-4-ил) метанон,
2-метокси-1-(4-(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) этанон,
(1-(циклопентанкарбонил) пиперидин-4-ил) (5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон,
1-(4-(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) бутан-1-он,
(1-бензоилпиперидин-4-ил) (5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон,
2-циклогексил-1-(4-(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) этанон,
(1-бензоил-4-метилпиперидин-4-ил) (5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон,
1-(4-метил-4-(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) этанон,
(1-(1Н-индол-2-карбонил) пиперидин-4-ил) (5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон,
(1-(1Н-индол-3-карбонил) пиперидин-4-ил) (5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон,
1-(4-(5-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) этанон,
1-(4-(5-(2,3-дигидро-1Н-инден-5-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) этанон,
(5-(2,3-дигидро-1Н-инден-5-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) (1-(5-фторпиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил) метанон,
(5-(4-(дифторметокси) фенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) (1-(5-фторпиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил) метанон,
(5-(6-метилпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) (1-(оксазол-5-карбонил) пиперидин-4-ил) метанон,
(1-(5-фторпиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил) (5-(6-метилпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон,
4-(1-(1-(5-фторпиримидин-2-ил) пиперидин-4-карбонил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-5-ил) бензонитрил,
(4-фтор-1-(5-фторпиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил) (5-фенил-

4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон,

(1-(5-фторпиримидин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон,

N-этил-4-(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-карбоксамид,

1-(3-бром-5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он,

1-(4-(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) этанон,

1-(4-(5-(4-(дифторметокси) фенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) этанон,

1-(4-(5-(2,3-дигидро[b][1,4] диоксин-6-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) этанон,

(S)-1-(4-(5-(3-фторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) этанон,

1-(4-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) этанон,

(S)-1-(4-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) этанон,

1-(4-(5-(2-фторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) этанон,

(S)-1-(4-(5-(2-фторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) этанон,

1-(4-(5-(4-фторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) этанон,

(S)-1-(4-(5-(4-фторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) этанон,

((1-метилциклопропил)(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон,

1-(4-(5-(4-хлорфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) этанон,

(1-(4-(5-(4-хлор-3-фторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) этанон,

1-(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) циклопропанкарбонитрил,

(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)(1-(тиазол-2-

ил) пиперидин-4-ил) метанон -

в форме свободного основания или в форме соли, в частности фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к (S)-1-(4-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанону или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к (S)-1-(4-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанону. В еще одном варианте осуществления соединение по изобретению представляет собой кристаллическую форму (S)-1-(4-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанона, характеризующуюся порошковой рентгенограммой (PXRD), которая представлена на фигуре 5.

Изобретение также включает в себя различные дейтерированные формы соединений формул (I), (II) и/или (III). Каждый доступный атом водорода, присоединенный к атому углерода, может быть независимо замещен атомом дейтерия. Специалисту данной области техники будет понятно, как синтезировать дейтерированную форму соединений формулы (I), (II) и/или (III). Например, коммерчески доступные дейтерированные исходные вещества могут использоваться при получении дейтерированных аналогов соединений формул (I), (II) и/или (III), или они могут быть синтезированы с использованием стандартных методик, в которых применяются дейтерированные реагенты (например, восстановление с использованием алюмодейтерида лития или бородейтерида натрия или посредством реакции обмена металл-галоген с последующим гашением с помощью D₂O или метанола-d₃).

Специалисту в данной области будет понятно, что сольваты (в частности, гидраты) соединений формул (I), (II) или (III), в том числе сольваты солей соединений формул (I), (II) или (III), могут образовываться при введении молекул растворителя в кристаллическую решетку в процессе кристаллизации. Область настоящего изобретения включает все возможные стехиометрические и нестехиометрические солевые и/или гидратные форма.

Когда представлено название раскрытого соединения или его

соли или изображена его структура, следует представлять, что соединение или соль, включая их сольваты (в частности, гидраты), может существовать в кристаллических формах, некристаллических формах или в формах их смесей. Соединение, его соль или сольваты (в частности, гидраты) также могут проявлять полиморфизм (т.е. способность существовать в различных кристаллических формах). Эти различные кристаллические формы обычно известны как «полиморфы». Следует представлять, что название или структурное изображение раскрытого соединения или его сольватов (в частности, гидратов) также включает все их полиморфы. Полиморфы имеют одинаковый химический состав, но различаются по «упаковке», геометрическому расположению и другим описательным свойствам твердого кристаллического состояния. Следовательно, полиморфы могут обладать различными физическими свойствами, такими как форма, плотность, твердость, деформируемость, стабильность и растворимость. Обычно полиморфы различаются температурами плавления, ИК-спектрами и порошковыми рентгенограммами, которые могут использоваться для их идентификации. Специалисту в данной области техники будет понятно, что различные полиморфы могут быть получены, например, посредством изменения или корректировки условий, используемых при кристаллизации/перекристаллизации соединения.

Специалистам в данной области техники хорошо известно и понятно, что используемая аппаратура, а также влажность, температура, ориентация порошкообразных кристаллов и другие параметры, связанные с получением порошковой рентгенограммы (PXRD), могут вызвать некоторое изменение вида, интенсивности и положения линий на дифрактограмме. Специалист в данной области техники может определить, имеет ли образец кристаллического соединения ту или иную форму из известных форм сравнением их PXRD. Например, специалист в данной области техники может наложить PXRD исследуемого образца кристаллической формы на PXRD известной формы и, исходя из опыта и знаний в данной области техники, определить, соответствует ли структура образца с данной PXRD структуре с известной PXRD. Если PXRD образца по существу соответствует PXRD известной формы, форма образца может быть

легко и точно определена как форма, идентичная известной кристаллической форме. Кроме того, специалист в данной области техники может определить, соответствует ли значение угла дифракции (выраженное в $^{\circ} 2\theta$), полученного из PXRD, известному значению.

Например, PXRD образца может быть идентична PXRD, представленной на фигуре 5, или, более вероятно, она может быть несколько иной. Такая PXRD необязательно может показывать каждую линию дифрактограммы, представленной в настоящем описании, и/или может показывать небольшое изменение вида, интенсивности указанных линий или сдвиг в их положении, что является результатом различий в условиях, при которых получены данные. Специалист в данной области может наложить PXRD образца кристаллической формы (S)-1-(4-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанона на PXRD, представленную на фигуре 5 и, используя опыт и знания в данной области техники, легко определить, соответствует ли по существу PXRD образца PXRD, представленной на фигуре 5. Если PXRD образца по существу соответствует PXRD, представленной на фигуре 5, форма образца может быть легко и точно определена как форма, аналогичная кристаллической форме (S)-1-(4-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанона, описанного в настоящем изобретении. Аналогично, специалист в данной области техники может определить, находится ли данный угол дифракции (выраженный в $^{\circ} 2\theta$), полученной PXRD дифрактограммы, примерно в том же положении, что и приведенное значение.

Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к кристаллической форме (S)-1-(4-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанона, PXRD которой по существу соответствует PXRD, представленной на фигуре 5.

Соли соединений формул (I), (II) и (III), благодаря возможности их применения в медицине, предпочтительно представляют собой фармацевтически приемлемые соли. Подходящие фармацевтически приемлемые соли могут включать кислотно- или

основно-аддитивные соли.

Термин «фармацевтически приемлемые», когда используется в настоящем описании, означает соединение, которое подходит для фармацевтического применения. Соли и сольваты (например, гидраты и гидраты солей) соединений формул (I), (II) и (III), которые подходят для применения в медицине, представляют собой соли и сольваты, в которых противоион или связанный растворитель является фармацевтически приемлемым.

Соли и сольваты, содержащие фармацевтически неприемлемые противоионы или связанные растворители, включены в объем настоящего изобретения, например, для использования в качестве промежуточных соединений при получении других соединений формул (I), (II) и (III) и их солей и сольватов.

Соли могут быть получены *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединения формул (I), (II) и (III). Если основное соединение формул (I), (II) или (III) выделяют в виде соли, соответствующая форма свободного основания этого соединения может быть получена любым подходящим способом, известным в данной области техники, включая обработку соли неорганическим или органическим основанием, предпочтительно неорганическим или органическим основанием с большим значением pK_a , чем значение pK_a соединения в форме свободного основания. Аналогичным образом, если раскрытое соединение, содержащее группу карбоновой кислоты или другую кислотную функциональную группу, выделено в виде соли, соответствующая форма свободной кислоты этого соединения может быть получена любым подходящим способом, известным в данной области техники, включая обработку соли неорганической или органической кислотой, предпочтительно неорганической или органической кислотой с меньшим значением pK_a , чем значение pK_a соединения в форме свободной кислоты. Настоящее изобретение также предоставляет превращение одной соли соединения по настоящему изобретению, например гидрохлоридной соли, в другую соль соединения по настоящему изобретению, например сульфатную соль.

Соли соединений формул (I), (II) и (III), содержащих основную аминую или другую основную функциональную группу, могут

быть получены любым подходящим способом, известным в данной области техники, таким как обработка свободного основания кислотой. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают полученные таким образом ацетат, адипат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, камфорат, камфор-сульфонат (камзилат), капрат (деканойт), капроит (гексанойт), каприлат (октаноат), карбонат, бикарбонат, циннамат, цитрат, цикламат, додецилсульфат (эстолат), этан-1,2-ди сульфонат (эдизилат), этансульфонат (эзилат), формиат, фумарат, галактарат (мукат), гентизат (2,5-дигидроксibenзоат), глюкогептонат (глюцептат), глюконат, глюкуронат, глутамат, глутарат, глицерофосфат, гликолят, гиппурат, гидробромид, гидрохлорид, гидройодид, изобутират, лактат, лактобионат, лаурат, малеат, малат, малонат, манделат, метансульфонат (мезилат), нафталин-1,5-дисульфонат (нападизилат), нафталинсульфонат (напсилат), никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоит, фосфат, пропионат, пироглутамат, салицилат, себацит, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат (тозилат), ундециленат, 1-гидрокси-2-нафтоат, 2-гидроксиэтансульфонат (изетионат), 2-оксоглутарат, 4-ацетамидобензоат и 4-аминосалицилат.

Соли раскрытых соединений, содержащих группу карбоновой кислоты или другую кислотную функциональную группу, могут быть получены взаимодействием с подходящим основанием. Такая фармацевтически приемлемая соль может быть получена с основанием, которое дает фармацевтически приемлемый катион, и включает в себя соли щелочных металлов (в частности, натрия и калия), соли щелочно-земельных металлов (в частности, кальция и магния), соли алюминия и соли аммония, а также соли, полученные из физиологически приемлемых органических оснований, таких как триметиламин, триэтиламин, морфолины, пиридин, пиперидин, пиколин, дициклогексиламин, N,N'-дибензилэтилендиамин, 2-гидроксиэтиламин, бис(2-гидроксиэтил) амин, три(2-гидроксиэтил) амин, прокаин, дибензилпиперидин, дегидроабиетиламин, N,N'-бисдегидроабиетиламин, глюкамин, N-метилглюкамин, коллидин, холин, хинин, хинолин, а также основных аминокислот, таких как лизин и аргинин.

Следует иметь в виду, что если соединение формулы (I), (II) или (III) содержит два или более основных фрагмента, стехиометрия образования соли может включать в себя 1, 2 или более эквивалентов кислоты. Такие соли должны содержать 1, 2 или более противоионов кислоты, например диацетатная или дигидрохлоридная соль.

Поскольку подразумевается, что соединения формул (I), (II) и (III) или их фармацевтически приемлемые соли предназначены для применения в фармацевтических композициях, легко понять, что каждое из них предпочтительно предоставлено по существу в чистом виде, например по меньшей мере с 60% чистотой, более предпочтительно по меньшей мере с 75% чистотой и предпочтительно по меньшей мере с 85% чистотой, в особенности по меньшей мере с 98% чистотой (в % по массе из расчета на массу). Неочищенные препараты соединений могут использоваться для получения более чистых форм, применяемых в фармацевтических композициях.

Соединения по настоящему изобретению могут быть особенно полезны для лечения RIP1 киназа-опосредованных заболеваний или расстройств. Такие RIP1 киназа-опосредованные заболевания или расстройства представляют собой заболевания или расстройства, которые опосредуются активацией RIP1 киназы и, как таковые, заболевания или расстройства, при которых ингибирование RIP1 киназы обеспечивает полезное действие.

В настоящем изобретении RIP1 киназа-опосредованные заболевания или расстройства представляют собой заболевания или расстройства, которые опосредуются активацией RIP1 киназы и, как таковые, заболевания или расстройства, при которых ингибирование RIP1 киназы обеспечивает полезное действие. Такими RIP1 киназа-опосредованными заболеваниями или расстройствами являются заболевания/расстройства, которые, вероятно, будут регулироваться, по меньшей мере частично, посредством запрограммированного некроза, апоптоза или продуцирования воспалительных цитокинов, и представляют собой, в частности, воспалительную болезнь кишечника (включая болезнь Крона и язвенный колит), псориаз, отслойку сетчатки (и дегенерацию сетчатки), пигментную дистрофию сетчатки, дегенерацию желтого

пятна, панкреатит, атопический дерматит, артрит (включая ревматоидный артрит, спондилоартрит, подагру, ювенильный идиопатический артрит (ювенильный идиопатический артрит с системным началом (systemic onset juvenile idiopathic arthritis - SoJIA)), псориаз, псориатический артрит), системную красную волчанку (systemic lupus erythematosus - SLE), синдром Шегрена, системную склеродермию, антифосфолипидный синдром (anti-phospholipid syndrome - APS), васкулит, остеоартрит, поражение/заболевания печени (неалкогольный стеатогепатит, алкогольный стеатогепатит, аутоиммунный гепатит, аутоиммунные заболевания печени и желчных путей, первичный склерозирующий холангит (primary sclerosing cholangitis - PSC), ацетаминофеновую токсичность, гепатотоксичность), поражение/травму почек (нефрит, почечный трансплантат, хирургическую операцию, введение нефротоксических лекарственных средств, например цисплатина, острую почечную недостаточность (acute kidney injury - AKI)), глютеночувствительную целиакию, аутоиммунную идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (autoimmune idiopathic thrombocytopenic purpura - аутоиммунная ИТП), отторжение трансплантата (отторжение трансплантатов органов, тканей и клеток после трансплантации), ишемически-реперфузионное поражение паренхиматозных органов, сепсис, синдром системной воспалительной реакции (systemic inflammatory response syndrome - SIRS), острое нарушение мозгового кровообращения (cerebrovascular accident - CVA, инсульт), инфаркт миокарда (myocardial infarction - MI), атеросклероз, болезнь Хантингтона, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз (amyotrophic lateral sclerosis - ALS), неонатальную гипоксическую травму головного мозга, ишемическое поражение головного мозга, черепно-мозговую травму, аллергические заболевания (включая астму и атопический дерматит), ожоги, рассеянный склероз, сахарный диабет I типа, гранулематоз Вегенера, легочный саркоидоз, болезнь Бехчета, синдром лихорадки, связанный с интерлейкин-1-превращающим ферментом (interleukin-1 converting enzyme - ICE, также известным как каспаза-1), хроническую обструктивную болезнь легких (chronic

obstructive pulmonary disease - COPD), поражение, вызванное дымом сигарет, муковисцидоз, периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome - TRAPS), неопластическую опухоль, периодонтит, мутации NEMO (мутации гена, кодирующего незаменимый модулятор NF-каппа-B (также известный как IKK гамма или IKKG)), в частности синдром NEMO-дефицита, HOIL-1 дефицит ((также известный как RVCK1), дефицит гемм-окисленной IRP2 убиквитин-лигазы-1), синдром дефицита комплекса сборки линейной убиквитиновой цепи (linear ubiquitin chain assembly complex - LUBAC), гемобластомы и злокачественные новообразования паренхиматозных органов, бактериальные и вирусные инфекции (такие, как грипп, стафилококковые и микобактериальные инфекции (туберкулез)), а также лизосомные болезни накопления (в частности, болезнь Гоше, включая GM2 ганглиозидоз, альфа-маннозидоз, аспартилглюкозаминурию, болезнь накопления эфиров холестерина, хроническую недостаточность гексозаминидазы A, цистиноз, болезнь Данона, болезнь Фабри, болезнь Фарбера, фукозидоз, галактосиалидоз, GM1 ганглиозидоз, муколипидоз, болезнь накопления свободной сиаловой кислоты раннего детского возраста, ювенильная недостаточность гексозаминидазы A, болезнь Краббе, недостаточность лизосомной кислот липазы, метахроматическую лейкоцистинофию, мукополисахаридозные расстройства, множественную сульфатазную недостаточность, болезнь Ниманна-Пика, восковидный липофусциноз нейронов, болезнь Помпе, пикноцистоз, болезнь Сандхоффа, болезнь Шиндлера, болезнь накопления сиаловой кислоты, болезнь Тея-Сакса и болезнь Волмана), синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, глаукому, повреждение спинного мозга, протоковую аденокарциному поджелудочной железы, гепатоцеллюлярную карциному, мезотелиому, меланому, острую печеночную недостаточность и радиационную защиту/подавление, слуховые расстройства, такие как потери слуха, вызванные шумом и лекарственными средствами, ассоциированными с ототоксичностью, такими как цисплатин, или для лечения клеток в условиях ex vivo для сохранения их жизнеспособности и функции.

Соединения по настоящему изобретению, в частности соединения формулы (I), (II) или (III) или их фармацевтически приемлемые соли могут быть особенно полезны для лечения следующих RIP1 киназа-опосредованных заболеваний или расстройств: воспалительная болезнь кишечника (включая болезнь Крона и язвенный колит), псориаз, отслойка сетчатки (и дегенерация сетчатки), пигментную дистрофию сетчатки, дегенерация желтого пятна, панкреатит, атопический дерматит, артрит (включая ревматоидный артрит, спондилоартрит, подагру, ювенильный идиопатический артрит с системным началом (SoJIA), псориатический артрит), системная красная волчанка (SLE), синдром Шегрена, системная склеродермия, антифосфолипидный синдром (APS), васкулит, остеоартрит, поражение/заболевания печени (неалкогольный стеатогепатит, алкогольный стеатогепатит, аутоиммунный гепатит, аутоиммунные заболевания печени и желчных путей, первичный склерозирующий холангит (PSC), ацетаминофеновая токсичность, гепатотоксичность), поражение/травма почек (нефрит, почечный трансплантат, хирургическая операция, передозировка нефротоксических лекарственных средств, например цисплатина, острая почечная недостаточность (AKI)), глютеночувствительная целиакия, аутоиммунная идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ITP), отторжение трансплантата (отторжение трансплантатов органов, тканей и клеток), ишемически-реперфузионное поражение паренхиматозных органов, сепсис, синдром системной воспалительной реакции (SIRS), острое нарушение мозгового кровообращения (CVA, инсульт), инфаркт миокарда (IM), атеросклероз, болезнь Хантингтона, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз (ALS), неонатальная гипоксическая травма головного мозга, аллергические заболевания (включая астму и атопический дерматит), ожоги, рассеянный склероз, сахарный диабет типа I, гранулематоз Вегенера, легочный саркоидоз, болезнь Бехчета, синдром лихорадки, связанный с интерлейкин-1-превращающим ферментом (ICE, также известным как каспаза-1), хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), поражение, вызванное димом сигарет, муковисцидоз, периодический синдром, ассоциированный с

рецептором фактора некроза опухоли (TRAPS), неопластическая опухоль, периодонтит, мутации NEMO (мутации гена, кодирующего незаменимый модулятор NF-каппа-B (также известный как IKK гамма или IKKG)), в частности синдром NEMO-дефицита, NOD1-1 дефицит ((также известный как RICK1), дефицит гемм-окисленной IRP2 убиквитин-лигазы-1), синдром дефицита комплекса сборки линейной убиквитиновой цепи (LUBAC), гемобластомы и злокачественные новообразования паренхиматозных органов, бактериальные и вирусные инфекции (такие, как грипп, стафилококковые и микобактериальные инфекции (туберкулез)), а также лизосомные болезни накопления (в частности, болезнь Гоше, включая GM2 ганглиозидоз, альфа-маннозидоз, аспартилглюкозаминурию, болезнь накопления эфиров холестерина, хроническую недостаточность гексозаминидазы А, цистиноз, болезнь Данона, болезнь Фабри, болезнь Фарбера, фукозидоз, галактосиалидоз, GM1 ганглиозидоз, муколипидоз, болезнь накопления свободной сиаловой кислоты раннего детского возраста, ювенильная недостаточность гексозаминидазы А, болезнь Краббе, недостаточность лизосомной кислой липазы, метахроматическая лейкодистрофия, мукополисахаридозные расстройства, множественная сульфатазная недостаточность, болезнь Ниманна-Пика, восковидный липофусциноз нейронов, болезнь Помпе, пикнодизостоз, болезнь Сандхоффа, болезнь Шиндлера, болезнь накопления сиаловой кислоты, болезнь Тея-Сакса и болезнь Волмана), синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, и/или для лечения клеток в условиях *ex vivo* для сохранения их жизнеспособности и функции.

Соединения по настоящему изобретению, в частности соединения формулы (I), (II) или (III) или их фармацевтически приемлемые соли, могут быть особенно полезны для лечения RIP1 киназа-опосредованных заболеваний или расстройств, которые, вероятно, будут регулироваться, по меньшей мере частично, активностью киназы RIP1 и представляют собой, в частности, воспалительную болезнь кишечника (включая болезнь Крона и язвенный колит), ревматоидный артрит, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), астму, поражение, вызванное дымом сигарет, муковисцидоз, псориаз, отслоение и дегенерацию

сетчатки, пигментную дистрофию сетчатки, дегенерацию желтого пятна, атопический дерматит, ожоговую травму, периодонтит, бактериальную или вирусную инфекцию (инфекции с патогеном, включая, но без ограничения, грипп, стафилококковую и/или микобактериальную инфекцию (туберкулез)), системную склеродермию (в частности, местное лечение участков загрубевшей и/или стянутой кожи) и/или ишемически-реперфузионное поражение паренхиматозных органов/отторжение трансплантата (в частности, местное лечение донорского органа (например, трансплантатов почек, печени, сердца и/или легких), инфузию органов реципиента), а также местное лечение кишечника.

Соединения по настоящему изобретению, в частности соединения формулы (I), (II) или (III) или их фармацевтически приемлемые соли могут быть полезны для лечения глаукомы.

Соединения по настоящему изобретению, в частности соединения формулы (I), (II) или (III) или их фармацевтически приемлемые соли, могут быть особенно полезны для лечения протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, гепатоцеллюлярной карциномы, мезотелиомы или меланомы.

Соединения по настоящему изобретению, в частности соединения формулы (I), (II) или (III) или их фармацевтически приемлемые соли, могут быть особенно полезны для лечения следующих RIP1 киназа-опосредованных заболеваний или расстройств: ревматоидный артрит, воспалительная болезнь кишечника (включая болезнь Крона и язвенный колит) и псориаз.

Лечение вышеуказанных заболеваний/расстройств может касаться, более конкретно, уменьшения интенсивности симптомов поражения органов или ущерба, причиненного в результате указанных заболеваний/расстройств. Например, соединения по настоящему изобретению могут быть особенно полезны для уменьшения интенсивности симптомов повреждения тканей головного мозга или повреждений после ишемического повреждения головного мозга или травмы головного мозга, для облегчения интенсивности симптомов повреждения ткани сердца или повреждений после инфаркта миокарда, для облегчения интенсивности симптомов повреждения ткани головного мозга или повреждения, связанного с

болезнью Хантингтона, болезнью Альцгеймера или болезнью Паркинсона, для уменьшения интенсивности симптомов поражения ткани печени или поражения, связанного с неалкогольным стеатогепатитом, алкогольным стеатогепатитом, аутоиммунным гепатитом, аутоиммунными заболеваниями печени и желчных путей и первичным склерозирующим холангитом или передозировкой ацетаминофена.

Соединения по настоящему изобретению могут быть особенно полезны для уменьшения интенсивности симптомов поражения органов или повреждения, нанесенного в результате лучевой терапии, уменьшения интенсивности симптомов травмы спинномозговой ткани или повреждения спинного мозга или уменьшения интенсивности симптомов поражения ткани печени или поражения, связанного с острой печеночной недостаточностью. Соединения по настоящему изобретению могут быть особенно полезны для уменьшения тяжести расстройств слуха, таких как потеря слуха, вызванная шумом, или расстройства слуха после введения ототоксических лекарственных средств или веществ, например цисплатина.

Соединения по настоящему изобретению могут быть особенно полезны для уменьшения интенсивности симптомов повреждения тканей паренхиматозных органов (в частности, почек, печени и сердца и/или легких) или повреждения после трансплантации или введения нефротоксических лекарственных средств или веществ, например цисплатина. Следует иметь в виду, что уменьшения интенсивности симптомов такого поражения ткани может быть достигнуто, когда это возможно, посредством предварительной обработки соединением формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой солью; например посредством предварительной обработки пациента перед введением цисплатина или предварительной обработки какого-либо органа или реципиента органа перед хирургической операцией трансплантации. Уменьшение интенсивности симптомов такого повреждения ткани может быть достигнуто посредством обработки соединением формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой солью во время хирургической операции трансплантации. Уменьшение интенсивности симптомов такого повреждения ткани также может быть достигнуто

посредством кратковременного лечения пациента соединением формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой солью после операции трансплантации.

В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению, в частности соединения формулы (I), (II) или (III) или их фармацевтически приемлемые соли, могут быть полезны для лечения отслойки сетчатки, дегенерации желтого пятна и пигментной дистрофии сетчатки.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению, в частности соединения формулы (I), (II) или (III) или их фармацевтически приемлемые соли, могут быть полезны для лечения рассеянного склероза.

В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению, в частности соединения формулы (I), (II) или (III) или их фармацевтически приемлемые соли, могут быть полезны для лечения черепно-мозговой травмы.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению, в частности соединения формулы (I), (II) или (III) или их фармацевтически приемлемые соли, могут быть полезны для лечения болезни Хантингтона, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза и болезни Ниманнана-Пика.

Лечение отслойки сетчатки, дегенерации сетчатки, пигментной дистрофии сетчатки, рассеянного склероза, черепно-мозговой травмы, болезни Хантингтона, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза и болезни Ниманна-Пика может касаться, более конкретно, уменьшения интенсивности симптомов такого повреждения органов или поражения, сохраняющегося в результате этих заболеваний/расстройств. Например, соединения по настоящему изобретению могут быть особенно полезны для уменьшения интенсивности симптомов повреждения тканей головного мозга или поврежденных клеток при черепно-мозговой травме, для уменьшения интенсивности симптомов повреждения тканей головного мозга или повреждений, связанных с болезнью Хантингтона, болезнью Альцгеймера, боковым амиотрофическим склерозом и болезнью Ниманна-Пика.

В другом варианте осуществления изобретения соединения по настоящему изобретению, в частности соединения формулы (I), (II) или (III) или их фармацевтически приемлемые соли, могут быть полезны для лечения отслойки сетчатки, дегенерации желтого пятна и пигментной дистрофии сетчатки и уменьшения интенсивности симптомов повреждения ткани головного мозга или повреждения головного мозга, поддерживающегося при рассеянном склерозе, черепно-мозговой травме, болезни Хантингтона, болезни Альцгеймера, боковом амиотрофическом склерозе и болезни Ниманна-Пика.

Лечение RIP1-опосредованных болезненных состояний может быть достигнуто с использованием соединения по настоящему изобретению, в частности соединения формулы (I) или формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, в виде монотерапии или двойной или множественной комбинированной терапии, в частности для лечения рефракторных случаев, например в сочетании с другими противовоспалительными и/или противо-TNF лекарственными средствами, вводимыми в терапевтически эффективных количествах, которые известны в данной области техники.

Соединения по настоящему изобретению, в частности соединения формулы (I), (II) или (III) или их фармацевтически приемлемые соли, могут использоваться отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими лекарственными средствами, например фармацевтически активными соединениями или биологическими продуктами (например, моноклональными антителами). Таким образом, комбинированная терапия в соответствии с настоящим изобретением включает введение по меньшей мере одного соединения по настоящему изобретению, в частности соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли, и по меньшей мере одного другого терапевтически активного агента. Предпочтительно, методы комбинированной терапии в соответствии с настоящим изобретением включают введение по меньшей мере одного соединения по настоящему изобретению, в частности соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли, и по меньшей мере одного другого терапевтически активного агента, в частности

одного или двух других терапевтически активных агентов, точнее одного другого терапевтически активного агента.

Например, уменьшение интенсивности симптомов повреждения тканей может быть достигнуто посредством обработки соединением формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой солью и по меньшей мере одним другим терапевтически активным вспомогательным агентом во время операции трансплантации. Уменьшение интенсивности симптомов повреждения ткани может быть также достигнуто посредством кратковременного лечения пациента соединением формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой солью и по меньшей мере одним другим терапевтически активным вспомогательным агентом после операции трансплантации. Уменьшение интенсивности симптомов повреждения тканей в условиях *ex vivo*, то есть сохранение тканей, органов и клеток в условиях *ex vivo*, также может быть достигнуто посредством кратковременной обработки тканей, органов и клеток соединением формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой солью и по меньшей мере одним другим вспомогательным терапевтически активным агентом до или во время операции трансплантации.

Соединение(я) по настоящему изобретению, в частности соединение(я) формулы (I), (II) или (III) или его(их) фармацевтически приемлемые соли и другой(ие) терапевтически активный(е) агент(ы) можно вводить вместе в одной фармацевтической композиции или по отдельности, и при введении по отдельности они могут вводиться одновременно или последовательно в любом порядке. Количества соединения(ий) по настоящему изобретению, в частности соединения(й) формулы (I), (II) или (III) или его(их) фармацевтически приемлемой соли, и другого(их) терапевтического(их) агента(ов) и задержки их введения относительно друг друга будут подбираться для достижения желаемого комбинированного терапевтического эффекта. Таким образом, в еще одном аспекте предложена комбинация, содержащая соединение по изобретению, в частности соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль, и одного или нескольких других терапевтически активных агентов, в частности одного или двух других терапевтически

активных агентов, точнее одного другого терапевтически активного агента. В одном аспекте предложена комбинация, содержащая (S)-1-(4-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанон или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими агентами, в частности с одним или двумя другими терапевтически активными агентами, точнее с одним другим терапевтически активным агентом.

Таким образом, в одном аспекте настоящего изобретения соединение по изобретению, в частности соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению, в частности соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль, может использоваться в комбинации с одним или несколькими другими терапевтически активными агентами или включать в себя один или несколько других терапевтически активных агентов, например противовоспалительное средство и/или противотеннозное средство.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению обычно содержат одно соединение по изобретению. Однако в некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат более одного соединения по настоящему изобретению. В других вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут содержать один или несколько дополнительных терапевтических агентов, в частности один или два других терапевтически активных агента, точнее один другой терапевтически активный агент.

Соединение, которое ингибирует RIP1 киназу, в частности соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может вводиться в сочетании с другими противовоспалительными агентами для любого из показаний, описанных выше, включая кортикостероиды для перорального или местного введения, противотеннозные агенты, препараты 5-аминосалициловой кислоты и мезаламина, гидроксихлорохин, тиопурины, метотрексат, циклофосфамид, циклоспорин, ингибиторы кальциневрина, микофеноловую кислоту, ингибиторы mTOR, ингибиторы JAK, ингибиторы Syk,

противовоспалительные биологические агенты, включая биологические средства против IL-6, биологические антитела против IL1, биологические антитела против IL17, антитела против CD22, биологические средства против интегрина, биологические средства против IFN α , биологические средства против CD20 или CD4 и другие ингибиторы цитокинов или биологические средства для рецепторов Т-клеток или В-клеток или интерлейкинов.

При лечении CVA соединение, которое ингибирует RIP1 киназу, в частности соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, может вводиться в сочетании с тромболитическим средством (таким как тканевый активатор плазминогена (TPA®), Activase®, Lanoteplase®, Reteplase®, Staphylokinase®, Streptokinase®, Tenecteplase®, Urokinase®), антикоагулянтом (таким как гепарин, кумадин, клопидрогель (Plavix®)), и ингибитором агрегации тромбоцитов (таким как дипиридамо́л (Persantine®), тиклопидин HCl (Ticlid®), эптифибатид (Integrillin®) и/или аспирин).

При лечении SIRS соединение, которое ингибирует RIP1 киназу, в частности соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, может вводиться в комбинации с антибиотиками широкого спектра действия (такими как вакомицин) или другой анти-MRSA терапией (цеферприм (Maxipime®), пиперациллином/тазобактамом (Zosyn®), карбапенем (имипенем, меропенем, дорипенем), хинолон (ципрофлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин, моксифлоксацин и т.д.) и стероиды низких доз, такие как гидрокортизоны.

При лечении воспалительных заболеваний кишечника (в частности, болезни Крона и/или язвенного колита) соединение, которое ингибирует RIP1 киназу, в частности соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, может вводиться в комбинации с ведолизумабом (Entyvio®), аликафорсеном или remestemcel-L (Prochymal®).

При лечении псориаза соединение, которое ингибирует RIP1 киназу, в частности соединение формулы (I) или его

фармацевтически приемлемая соль, может вводиться в комбинации с иксекизумабом, тилдракизумабом (МК-3222) или секукинумабом (AIN457).

При лечении периодонтита соединение, которое ингибирует RIP1 киназу, в частности соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, может вводиться в комбинации с противомикробным средством (таким как хлоргексидин (Peridex®, PerioChip®, PerioGard® и т.д.)) или антибиотиком (таким как доксициклин (Vibrox®, Periostat®, Monodox®, Oracea®, Doryx® и т.д.) или миноциклин (Dynacin®, Minocin®, Arestin®, Dynacin® и т.д.)).

При лечении астмы соединение, которое ингибирует RIP1 киназу, в частности соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, может вводиться в комбинации с ингаляционным кортикостероидом (ICS), таким как флутиказона пропионат (Flovent®), флутиказона фуоат (Veramyst®/Avamys®), беклометазона дипропионат (QVAR®), будезонид (Pulmicort), тримцинолона ацетонид (Azmacort®), флунизолид (Aerobid®), мометазона фуоат (Asmanex® Twisthaler®) или циклесонид (Alvesco®), бета-агонистом длительного действия (LABA), таким как формотерола фуоат (Foradil®), сальметерола ксинафоат (Serevent®), индакатерол (Arcapta®Neohaler®); с комбинацией ICS и LABA (такой как флутиказона фуоат и вилантерол (Breo Ellipta®/Relvar Ellipta®), с ингаляцией формотерол/будесонид (Symbicort®), мометазона фуоат/дигидрат формотерола фуоата (Dulera®), беклометазона дипропионат/формотерол (Inuvair®), флутиказона пропионат/дигидрат формотерола фуоата (Flutiform®) и флутиказона пропионат/сальметерол (Advair®), бета-агонистом кратковременного действия ((short acting beta agonist - SABA), таким как салбутамол в форме сухого порошка для ингаляции, альбутерола сульфат (ProAir®, Proventil HFA®, Ventolin HFA®, ингаляционный раствор AccuNeb®), левалбутерола тартрат (Xopenex® 3), антиму斯卡риновым средством, таким как ипратропия бромид

(ATROVENT® HFA); антимускариновым средством в комбинации с бета-агонистом, таким как ипратропия бромид/альбутерол (Combivent® Respimat®); антагонистами мускарина длительного действия ((LAMA), такими как умеклидиния бромид (Incruse®) или тиотропия бромид (Spiriva®HandiHaler; комбинация LAMA и LABA, такая как умеклидиния бромид и вилантерол (Anoro®), модификатором лейкотриена (например, монтелукаст натрия (Singulair®), зафирлукаст (Accolate®) или zileuton (Zyflo®), и антителом против IgE (таким как омализумаб (Xolair®)), метилксантиновым бронходилатором (таким как теофиллин (Accurbron®, Aerolate®, Aquaphyllin®, Asbron®, Bronkodyl®, Duraphyl®, Elixicon®, Elixomin®, Elixophyllin®, Labid®, Lanophyllin®, Quibron-T®, Slo-Bid®, Slo-Phyllin®, Somophyllin®, Sustaire®, Synophylate®, T-Phyll®, Theo-24®, Theo-Dur®, Theobid®, Theochron®, Theoclear®, Theolair®, Theolixir®, Theophyl®, Theovent®, Unidur®, Uniphyl®), ингибитором тучных клеток (таким как кромолин натрия (Nasal crom®) и недокромил натрия (Tilade®)).

Другие агенты, которые могут подходить для применения в комбинированной терапии при лечении астмы, включают ингибитор протеинтирозинкиназы (маситиниб), антагонист CRTH2/D-простаноидного рецептора (AMG 853), аэрозоль эпинефрина для ингаляции (E004), реслизумаб, VR506 (производства Vectura), лебрикизумаб (RG3637), комбинированный ингибитор фосфодиэстеразы (PDE)-3 и (PDE)-4 (RPL554).

При лечении COPD соединение, которое ингибирует RIP1 киназу, в частности соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, может вводиться в комбинации с LABA (таким как сальметерола ксинафоат (Serevent), аформотерола тартрат (Brovana®), формотерола фумарат в форме порошка для ингаляции (Foradil®), индактерола малеат (Arcapta® Neohaler®)), ингаляционным холинолитиком длительного действия (или антагонистом мускарина, таким как умеклидиний (Incruse Ellipta®), тиотропия бромид (Spiriva®) и аклидиния бромид

(Tudorza® Pressair®), ингибитором фосфодиэстеразы (PDE-r) (таким как рофлумиласт, Daliresp®), комбинированными препаратами ICS/LABA (такими как флутиказона фураат и вилантерол (Breo Ellipta®/Relvar Ellipta®), флутиказона пропионат/сальметерол (Advair®), будесонид/формотерол (Symbicort®), мометазон/формотерол (Dulera®) или флутиказона пропионат/дигидрат формотерола fumarата (Flutiform®)); антимускариновым средством, таким как ипратропия бромид (ATROVENT®); антимускариновым средством в комбинации с бета-агонистом, таким как ипратропия бромид/альбутерол (Combivent® Respimat®); антимускариновым средством длительного действия, таким как умеклидиния бромид (Incruse®) или тиотропия бромид (Spiriva®); с комбинацией умеклидиний/вилантерол (Anoro Ellipta®); с комбинацией LAMA и LABA, такой как комбинация бромид умеклидиния и вилантерола (Anoro®).

Другие лекарственные средства, которые подходят для применения в комбинированной терапии при лечении COPD включают SCH527123 (антагонист CXCR2), гликопирролия бромид ((NVA237) Seebri®, Breezhaler®), гликопиррония бромид и индакатерола малеат ((QVA149) Ultibro®, Breezhaler®), гликопирролат и формотерола fumarат (PT003), индакатерола малеат (QVA149), олодатерол (Striverdi® Respimat®), тиотропий (Spiriva®)/олодатерол (Striverdi®, Respimat®) и аклидиний/формотерол в форме препарата для ингаляции.

В лечении микобактериальной инфекции (туберкулеза) соединение, которое ингибирует RIP1 киназу, в частности соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, может вводиться в комбинации с противомикобактериальным агентом (таким как изониазид (INH), этамбутол (Myambutol®), рифампицин (Rifadin®) и пипразинамид (PZA)), бактерицидным антибиотиком (таким как рифабутин (Mycobutin®) или рифапентин (Priftin®)), аминогликозидом (Capreomycin®), фторхинолоном (левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин), тиаамидом (этионамид),

циклоспорином (Sandimmune®), парааминосалициловой кислотой (Paser®), циклосерином (Seromycin®), канамицином (Kantrex®), стрептомицином, виомицином, капреомицином (Capastat®), бедаквила фумаратом (Sirturo®), оксазолидиноном (Sutezolid®) или деламамидом (OPC-67683).

При лечении системной склеродермии соединение, которое ингибирует RIP1 киназу, в частности соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, может вводиться в комбинации с пероральным кортикостероидом (таким как преднизолон (Delatsone®, Orapred, Millipred, Ominpred, Econopred, Flo-Pred), иммунодепрессантом (таким как метотрексат (Rhuematrex®, Trexall®), циклоспорин (Sandimmune®), антитимоцитарный глобулин (Atgam®), микофенолятмофетил (CellCept®), циклофосфамид (Cytoxan®), FK506 (такролимус), талидомид (Thalomid®), хлорамбуцил (Leukeran®), азатиоприн (Imuran®, Azasan®)), блокатором кальциевых каналов (таким как нифедипин (Procardia®, Adalat®) или никардипин (Cardene®), местным смягчающим средством (нитроглицерин в форме мази), ингибитором АСЕ (таким как лизиноприл (Zestril®, Prinivil®), дилтазем (Cardizem®, Cardizem SR®, Cardizem CD®, Cardia®, Dilacor®, Tiazac®)), ингибитором обратного захвата серотонина, таким как флуоксетин (Prozac®)), ингибитором рецептора эндотелина-1 (таким как босентан (Tracleer®) или эпопростенол (Flolan®, Veletri®, Prostacyclin®)) противofiброзным средством (таким как колхицины (Colcrys®), парааминобензойная кислота (ПАВА), диметилсульфоксид (KMSO) и D-пеницилламин (Cuprimine®, Depen®), интерферон-альфа и интерферон-гамма (INF-g)), ингибитором протонного насоса (таким как омепразол (Prilosec®), метоклопрамид (Reglan®), лансопразол (Prevacid®), эзомепразол (Nexium®), пантопразол (Protonix®), рабепразол (Aciphex®)) или иматинибом (Gleevec®) ARG201 (arGentis Pharmaceutical), белимумабом (Benlysta®), тоцилизумабом (Actema®).

При лечении муковисцидоза соединение, которое ингибирует RIP1 киназу, в частности соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, может вводиться в комбинации с усилителем трансмембранного регулятора муковисцидоза (CFTR) (ивакафтор (Kalydeco®)), муколитическим средством (таким как дорназа альфа (Pulmozyme®)), ферментами поджелудочной железы (такими как панкрелипаза (Creon®, Pancreaze®, Ultresa®, Zenper®)), бронхолитическим средством (таким как альбутерол (AccuNeb®, ProAir®, Proventil HFA®, VoSpire ER®, Ventolin HFA®)), антибиотиком (например, для ингаляции, перорального или парентерального введения, таким как раствор тобрамицина для ингаляции (TOBI®, Bethkis®, TOBI Podhaler®), азтреонам для ингаляции (Azactam®, Cayston®), колистиметат натрия (Coly-Mycin®), цефалоспорины (моногидрат цефадроксила (Duricef®), цефазолин (Kefzol®), цефалексин (Keflex®), цефазолины (Ancef® и т.д.), фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин, гемифлоксацин и т.д.), азитромицин (Zithromax®), гентамицин (Garamycin®), пиперациллин/тазобакам (Zosyn®), цефалексин (Keflex), цефтазидим (Fortaz, Tazicef), ципрофлоксин (Cipro XR, Proquin XR), триметоприм/сульфаметоксазол (Bactrim DS, Septra DS), хлорамфеникол)), с ивакафтором (Kalydeco®)/лумакафтор (VX-809), аталуреном (Translarna®) или с тиотропия бромидом (Spiriva® HandiHaler®) в качестве дополнения к стандартной терапии.

При лечении пигментной дистрофии сетчатки соединение, которое ингибирует RIP1 киназу, в частности соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, может вводиться в сочетании с цилиарным нейротрофным фактором роста (NT-501-CNTF) или агентом переноса генов (UshStat®).

При лечении дегенерации желтого пятна соединение, которое ингибирует RIP1 киназу, в частности соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, может вводиться в комбинации с глазными инъекциями в стекловидное тело

(афлиберцепт (Eylea®)) или с ингибитором фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) (таким как ранибизумаб (Lucentis®) или пегаптаниб натрия (Macugen®)), мерцательным нейротрофическим фактором роста (NT501), iSONEP® или бевацизумабом (Avastin®).

При лечении гриппа соединение, которое ингибирует RIP1 киназу, в частности соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может вводиться в комбинации с трехвалентной (IIV3) инактивированной вакциной против гриппа (такой как Afluria®, Fluarix®, Flucelvax®, FluLaval®, Fluvirin®, Fluzone®), четырехвалентной (IIV4) инактивированной вакциной против гриппа (такой как FluMist® Quadrivalent, Flulaval® Quadrivalent, Fluzone® Quadrivalent), трехвалентной рекомбинантной вакциной гриппа (такой как FluBlok®), четырехвалентной живой аттенуированной вакциной против гриппа (такой как FluMist® Quadrivalent), противовирусным средством (таким как озельтамивир Tamiflu®, занамивир (Relenza®), ремантадин (Flumadine®) или амантадин (Symmetrel®)) или с Fluad®, Fludase, FluNhance®, Preflucel или VaxiGrip®

При лечении стафилококковой инфекции соединение, которое ингибирует RIP1 киназу, в частности соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, может вводиться в комбинации с антибиотиком (таким как β -лактами цефалоспорин (Duricef®, Kefzol®, Ancef®, Biocef®, и т.д.), нафциллином (Unipen®), сульфаниламидом (сульфаметоксазол и триметоприм (Bacrim®, Septra®), сульфасалазин (Azulfidine®), ацетилсульфизоксазол (Gantrisin®) и т.д.) или с ванкомицином (Vancocin®)).

При лечении отторжения трансплантата соединение, которое ингибирует RIP1 киназу, в частности соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, может вводиться в комбинации с кортикостероидами высоких доз (такими как преднизон (Deltasone®), метилпреднизолон (SoluMedrol®) и т.д.), ингибитором кальциневрина (таким как циклоспорин (Sandimmune®),

Neoral®), Gengraf®), такролимус (Prograf®, Astragraf XL®)), ингибитором mTOR (таким как сиролимус (Rapamune®) или эверолимус (Afinitor®)), антипролиферативным средством (таким как азатиоприн (Imuran®, Azasan®), микофенолят мофетила (CellCept®) или микофенолят натрия (Myfortic®)), моноклональным антителом (таким как муромонаб-CD3 (Orthoclone OKT3®)), антагонистом рецептора интерлейкина-2 ((Basiliximab®, Simulect®), даклизумаб (Zenarax®) или ритуксимаб (Rituxan®)), поликлональным антителом против Т-клеток (таким как антитело лошадиного антитимоцитарного гамма-глобулина (Atgam®) или антитело кроличьего антитимоцитарного глобулина (Thymoglobulin®)), антителом-антагонистом против CD40 (ASKP-1240), ингибитором JAK (ASP015K) или моноклональным мышинным антителом против TCR (TOL101).

При лечении атопического дерматита соединение, которое ингибирует RIP1 киназу, в частности соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, может вводиться в комбинации с местным иммуномодулятором или ингибитором кальциневрина (таким как пимекролимус (Elidel®) или такролимус в форме мази (Protopic®)), кортикостероидом для местного применения (такими как гидрокортизон (Synacort®, Westcort®), бетаметазон (Diprolene®), флурандренолид (Cordan®), флутиказон (Cutivate®), триамцинолон (Kenalog®), флуоцинонид (Lidex®) и клобетазол (Temovate®)), кортикостероидом для перорального введения (таким как гидрокортизон (Cortef®), метилпреднизолон (Medrol®) или преднизолон (Pediapred®, Prelone®)), иммунодепрессантом (таким как циклоспорин (Neoral®) или интерферон гамма (Alferon N®, Infergen®, Intron A, Roferon-A®)), антигистамином (для лечения зуда, таким как Atarax®, Vistaril®, Benadryl®), антибиотиком (таким как производный пенициллина флуклоксациллин (Floxapen®) или диклоксациллин (Dynapen®), эритромицин (Eryc®, T-Stat®, Erythra-Derm® и т.д.)), нестероидным иммунодепрессивным средством (таким как азатиоприн

(Imuran®, Azasan ®), метотрексат (Rheumatrex®, Trexall®), циклоспорин (Sandimmune®) или микофенолата мофетил (CellCept®).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один другой терапевтически активный агент выбран из тромболитического средства, активатора тканевого плазминогена, антикоагулянта и ингибитора агрегации тромбоцитов. В другом варианте осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один другой терапевтически активный агент выбран из гепарина, кумадина, клопидрогеля, дипиридамола, тиклопидина HCl, эптифибатида и аспирина. В одном варианте осуществления настоящего изобретения RIP1 киназа-опосредованное заболевание или расстройство, которое подлежит лечению указанными агентами, представляет собой нарушение мозгового кровообращения (инсульт).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один другой терапевтически активный агент выбран из антибиотиков широкого спектра действия, терапевтических лекарственных средств против MRSA и стероидов низких доз. В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один другой терапевтически активный агент выбран из вакомицина, цефеприма, комбинации пиперациллина и тазобактама, имипенема, меропенема, дорипенема, ципрофлоксацина, левофлоксацина, офлоксацина, моксифлоксацина и гидрокортизона. В одном варианте осуществления настоящего изобретения RIP1 киназа-опосредованное заболевание или расстройство, которое подлежит лечению указанными агентами, представляет собой является синдром системной воспалительной реакции.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один другой терапевтически активный агент представляет собой аликафорсен или реместемцел-L (remestemcel-L). В одном варианте осуществления RIP1 киназа-опосредованное заболевание или расстройство, которое подлежит лечению указанными агентами, представляет собой болезнь Крона или язвенный колит.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один другой терапевтически активный агент

представляет собой иксекизумаб или тилдракизумаб. В одном варианте осуществления RIP1 киназа-опосредованное заболевание или расстройство, которое подлежит лечению указанными агентами, представляет собой псориаз.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один другой терапевтически активный агент представляет собой бактерицидное средство или антибиотик. В другом варианте осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один другой терапевтически активный агент выбран из хлоргексидина, доксициклина и миноциклина. В одном варианте осуществления настоящего изобретения RIP1 киназа-опосредованное заболевание или расстройство, которое подлежит лечению указанными агентами, представляет собой периодонтит.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один другой терапевтически активный агент выбран из кортикостероида для ингаляции, бета-агониста длительного действия, комбинации кортикостероида для ингаляции и бета-агониста длительного действия, бета-агониста кратковременного действия, модификатора лейкотриена, антитела против IgE, метилксантинового бронходилатора, ингибитора тучных клеток и антагониста мускарина длительного действия. В другом варианте осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один другой терапевтически активный агент выбран из флутиказона пропионата, беклометазона дипропионата, будесонида, триамцинолона ацетонида, флунизолида, мометазона фууроата или циклесонида, формотерола fumarата, сальметерола ксинафоата, комбинации флутиказона фууроата и вилантерола, комбинации формотерола и будесонида для ингаляции, комбинации беклометазона дипропионата и формотерола, комбинации флутиказона пропионата и сальметерола, альбутерола, сульфата, левалбутерола тартрата, комбинации ипратропия бромида и альбутерола, ипратропия бромида, монтелукаста натрия, зафирлукаста, zileutона, омализумаба теофиллина, кромолина натрия, недокромилла натрия и комбинации мометазона фууроата и дигидрата формотерола fumarата. В другом варианте осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один другой терапевтически активный агент выбран из ингибитора

протеинтирозинкиназы, антагониста CRTH2/D-простаноидного рецептора, эпинефрина для аэрозольной ингаляции, а также комбинированного ингибитора фосфодиэстеразы-3 и фосфодиэстеразы-4. В другом варианте осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один другой терапевтически активный агент выбран из маситиниба, AMG 853, индакатерола, E004, комбинации флутиказона фууроата и флутиказона пропионата, комбинации ванантерола и флутиказона фууроата, комбинации флутиказона пропионата и дегидрата формотерола фуумарата, реслизумаба, сальбутамола, бромида тиотропия, комбинации формотерола и будесонида, флутиказона фууроата, VR506, лебрикизумаба и RPL554. В одном варианте осуществления настоящего изобретения RIP1 киназа-опосредованное заболевание или расстройство, которое подлежит лечению указанными агентами, представляет собой астму.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один другой терапевтически активный агент выбран из бета-агониста длительного действия, ингаляционного антихолинергического средства длительного действия или антагониста мускарина, ингибитора фосфодиэстеразы, комбинации кортикостероидов длительного действия для ингаляции, бета-агониста кратковременного действия и кортикостероида для ингаляции. В другом варианте осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один другой терапевтически активный агент выбран из сальметерола ксинафоата, комбинации умеклидиния и вилантерола, умеклидиния, аформотерола тартрата, формотерола фуумарата, индактерола малеата, комбинации флутиказона пропионата и дигидрата формотерола фуумарата, тиотропия бромида, аклидиния бромида, рофлумиласта, комбинации флутиказона фууроата и вилантерола, комбинации флутиказона пропионата и сальметерола, комбинации будезонида и формотерола, комбинации мометазона и формотерола, комбинации ипратропия бромида и альбутерола сульфата, комбинации альбутерола и ипратропиума, ипратропия бромида, альбутерол сульфата, будесонида, флутиказона пропионата и беклометазона дипропионата. В другом варианте осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один другой терапевтически активный агент выбран из SCH527123, glycoprronium

бромид, комбинации гликопиррония метила и индакатерола малеата, комбинации гликопирролата и формотерола fumarата, индакатерола малеата, олодатерола, тиотропия, олодатерола и комбинации аклидиния и формотерола. В одном варианте осуществления настоящего изобретения RIP1 киназа-опосредованное заболевание или расстройство, которое подлежит лечению указанными агентами, представляет собой COPD.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один другой терапевтически активный агент представляет собой противомикобактериальное средство или бактерицидный антибиотик. В другом варианте осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один другой терапевтически активный агент выбран из изониазида, этамбутола, рифампина, пиразинамида, рифабутина, рифапентина, капреомицина, левофлоксацина, моксифлоксацина, офлоксацина, этионамида, циклосерина, канамицина, стрептомицина, виомицина, бедаквилина fumarата, PNU-100480 и деламанида. В одном варианте осуществления настоящего изобретения RIP1 киназа-опосредованное заболевание или расстройство, которое подлежит лечению указанными агентами, представляет собой микобактериальную инфекцию.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один другой терапевтически активный агент выбран из кортикостероида для перорального введения, антитимоцитарного глобулина, талидомида, хлорамбуцила, блокатора кальциевых каналов, смягчающего средства для местного применения, ингибитора ACE, ингибитора обратного захвата серотонина, ингибитора рецептора эндотелина-1, протифиброзного средства, ингибитор протонного насоса или иматиниба, ARG201 и тоцилизумаба. В другом варианте осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один другой терапевтически активный агент выбран из преднизолона, антитимоцитарного глобулина, FK506 (такролимуса), талидомида, хлорамбуцила, нифедипина, никардипина, нитроглицерина в форме мази, лизиноприла, дилтиазема, флуоксетина, босентана, эпопростенола, колхицинов, парааминобензойной кислоты, диметилсульфоксида, D-пенициллина,

интерферона-альфа, интерферона-гамма (INF-g)), омепразола, метоклопрамида, лансопризола, эзомепразола, пантопризола, рабепразола, иматиниба, ARG201 и тоцилизумаба. В одном варианте осуществления настоящего изобретения RIP1 киназа-опосредованное заболевание или расстройство, которое подлежит лечению указанными агентами, представляет собой системную склеродермию.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один другой терапевтически активный агент выбран из усилителя трансмембранного регулятора муковисцидоза, муколитического средства, ферментов поджелудочной железы, бронхолитического средства, антибиотика или ивакфтора/лумакафтора, аталурена и тиопротия бромиды. В другом варианте осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один другой терапевтически активный агент выбран из ивакфтора, дорназы альфа, панкрелипазы, альбутерола, тобрамицина, азтреонама, колистиметата натрия, моногидрата цефадроксила, цефазолина, цефалексина, цефазолина, моксифлоксацина, левофлоксацина, гемифлоксацина, азитромицина, гентамицина, пиперациллина/тазобакама, цефтазидима, ципрофлоксина (ciprofloxin), триметоприма/сульфаметоксазола, хлорамфеникола, или ивакфтора/лумакафтора, аталурена и тиопропия бромиды. В одном варианте осуществления настоящего изобретения RIP1 киназа-опосредованное заболевание или расстройство, которое подлежит лечению указанными агентами, представляет собой муковисцидоз.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один другой терапевтически активный агент представляет собой цилиарный нейротрофический фактор роста или агент переноса генов. В другом варианте осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один другой терапевтически активный агент представляет собой NT-501-CNTF или агент переноса генов, кодирующий агент миозин VIIA (MY07A). В одном варианте осуществления настоящего изобретения RIP1 киназа-опосредованное заболевание или расстройство, которое подлежит лечению указанными агентами, представляет собой пигментную дистрофию сетчатки.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения по

меньшей мере один другой терапевтически активный агент выбран из средства для глазных инъекций в стекловидное тело, ингибитора фактора роста эндотелия сосудов и средства цилиарного нейротрофического фактора роста. В другом варианте осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один другой терапевтически активный агент выбран из афиберцепта, ранибизумаба, пегаптаниба натрия, NT501, гуманизованного сфингомаба и бевацизумаба. В одном варианте осуществления настоящего изобретения RIP1 киназа-опосредованное заболевание или расстройство, которое подлежит лечению указанными агентами, представляет собой дегенерацию желтого пятна.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один другой терапевтически активный агент выбран из трехвалентной (IIV3) инактивированной вакцины против гриппа, четырехвалентной (IIV4) инактивированной вакцины против гриппа, трехвалентной рекомбинантной вакцины против гриппа, четырехвалентной живой аттенуированной вакцины против гриппа, противовирусного средства или инактивированная вакцины против гриппа. В другом варианте осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один другой терапевтически активный агент выбран из осельтамивира, занамивира, римантадина или амантадина. В одном варианте осуществления настоящего изобретения RIP1 киназа-опосредованное заболевание или расстройство, которое подлежит лечению указанными агентами, представляет собой грипп.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один другой терапевтически активный агент выбран из β -лактама, нафциллина, сульфаметоксазола (sulfamethoxazole), триметоприма, сульфасалазина, ацетила, сульфизоксазола и ванкомицина. В одном варианте осуществления RIP1 киназа-опосредованное заболевание или расстройство, которое подлежит лечению указанными агентами, представляет собой стафилококковую инфекцию.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один другой терапевтически активный агента выбран из моноклонального антитела, поликлонального антитела против T-

клеток, антитела лошадиного антитимоцитарного гамма-глобулина, антитела кроличьего антитимоцитарного глобулина, антитела-антагониста против CD40, ингибитора JAK и мышинового моноклонального антитела против TCR. В другом варианте осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один другой терапевтически активный агент выбран из муромонаба-CD3, ASKP-1240, ASP015K и TOL101. В одном варианте осуществления RIP1 киназа-опосредованное заболевание или расстройство, которое подлежит лечению указанными агентами, представляет собой отторжение трансплантата.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один другой терапевтически активный агент выбран из местного иммуномодулятора или ингибитора кальциневрина, кортикостероида для местного применения, кортикостероида для перорального введения, интерферона гамма, антигистамина или антибиотика. В другом варианте осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один другой терапевтически активный агент выбран из пимекролимуса, такролимуса, гидрокортизона, бетаметазона, флурандренолида, флутиказона, триамцинолона, флуоцинонида, клобетазола, гидрокортизона, метилпреднизолона, преднизолона, белка интерферонов альфа, рекомбинантного синтетического интерферона I типа, интерферона альфа-2a, интерферона альфа-2b, гидроксизина, дифенгидрамина, флуклоксациллина, диклосациллина и эритромицина. В одном варианте осуществления RIP1 киназа-опосредованное заболевание или расстройство, которое подлежит лечению указанными агентами, представляет собой атопический дерматит.

Соответственно, один вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу ингибирования RIP1 киназы, включающему контактирование клетки с соединением по настоящему изобретению. Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ ингибирования RIP1 киназы, включающий контактирование клетки с соединением формулы (II) или формулы (III) или его солью, в частности его фармацевтически приемлемой солью. Конкретный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ ингибирования RIP1 киназы, включающий

контактирование клетки с соединением формулы (II) или (III) или его солью, в частности его фармацевтически приемлемой солью.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения RIP1 киназа-опосредованного заболевания или расстройства (например, заболевания или расстройства, упомянутого в настоящем описании), включающему введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (II), или (III) или его соли, в частности фармацевтически приемлемой соли, человеку, нуждающемуся в этом. В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения RIP1 киназа-опосредованного заболевания или расстройства (такого как заболевание или расстройство, упомянутое в настоящем описании), включающему введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном описании, или его соли, в частности его фармацевтически приемлемой соли, человеку, нуждающемуся в этом. В одном конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения RIP1 киназа-опосредованного заболевания или расстройства (в частности заболевания или расстройства, упомянутого в настоящем описании), включающему введение терапевтически эффективного количества (S)-1-(4-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанона или его фармацевтически приемлемой соли человеку, нуждающемуся в этом. В другом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения RIP1 киназа-опосредованного заболевания или расстройства (в частности заболевания или расстройства, упомянутого в настоящем описании), включающий введение терапевтически эффективного количества (S)-1-(4-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанона человеку, нуждающемуся в этом.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в терапии. Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении RIP1 киназа-опосредованного заболевания или расстройства (такого как

заболевание или расстройство, упомянутое в настоящем описании). В частности, настоящее изобретение относится к соединению, описанному в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли для применения в терапии. Точнее, настоящее изобретение относится к (S)-1-(4-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанону или его фармацевтически приемлемой соли для применения в терапии. Точнее, настоящее изобретение относится к (S)-1-(4-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанону для применения в терапии.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению по изобретению для применения в лечении RIP1 киназа-опосредованного заболевания или расстройства, в частности заболевания или расстройства, упомянутого в настоящем описании. Настоящее изобретение относится к соединению, описанному в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении RIP1 киназа-опосредованного заболевания или расстройства, в частности заболевания или расстройства, упомянутого в настоящем описании. В другом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к (S)-1-(4-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанону или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении RIP1 киназа-опосредованного заболевания или расстройства, в частности заболевания или расстройства, упомянутого в настоящем описании. В другом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к (S)-1-(4-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанону для применения в лечении RIP1 киназа-опосредованного заболевания или расстройства, в частности заболевания или расстройства, упомянутого в настоящем описании.

Настоящее изобретение, в частности, относится к применению соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли в качестве терапевтически активного вещества. Точнее, настоящее изобретение относится к применению соединений, описанных в настоящем изобретении, для лечения RIP1 киназа-

опосредованного заболевания или расстройства, в частности заболевания или расстройства, упомянутого в настоящем описании. Соответственно, настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I), (II) или (III) в качестве терапевтически активного терапевтического вещества для лечения человека, нуждающегося в этом, с RIP1 киназа-опосредованным заболеванием или расстройством, в частности заболеванием или расстройством, упомянутом в настоящем описании. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению (S)-1-(4-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанона или его фармацевтически приемлемой соли в качестве терапевтически активного вещества для лечения RIP1 киназа-опосредованного заболевания или расстройства, в частности заболевания или расстройства, упомянутого в настоящем описании. В более конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению (S)-1-(4-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанона в качестве терапевтически активного вещества для лечения RIP1 киназа-опосредованного заболевания или расстройства, в частности заболевания или расстройства, упомянутого в настоящем описании.

Кроме того, изобретение относится к применению соединения формулы (I), (II) или (III) или его соли, в частности его фармацевтически приемлемой соли, в производстве лекарственного средства для применения в лечении RIP1 киназа-опосредованного заболевания или расстройства, например заболевания и расстройства, упомянутого в настоящем описании. В частности, изобретение также относится к применению соединения, описанного в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для применения в лечении RIP1 киназа-опосредованного заболевания или расстройства, такого как заболевания и расстройства, упомянутые в настоящем описании. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению (S)-1-(4-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанона или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для применения в лечении RIP1 киназа-опосредованного заболевания или

расстройства, такого как заболевания и расстройства, упомянутые в настоящем описании. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению (S)-1-(4-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанона в производстве лекарственного средства для применения в лечении RIP1 киназа-опосредованного заболевания или расстройства, такого как заболевания и расстройства, упомянутые в настоящем описании.

Подразумевается, что термин терапевтически «эффективное количество» означает такое количество соединения, которое при введении пациенту, нуждающемуся в таком лечении, является достаточным для эффекта лечения, как определено в данном описании. Таким образом, например, терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой количество заявленного в изобретении агента, которое при введении в организм человека, нуждающегося в этом, является достаточным для модуляции и/или ингибирования активности RIP1 киназы таким образом, что болезненное состояние, которое опосредовано этой активностью, снижается, улучшается или предотвращается. Количество данного соединения, которое будет соответствовать этому количеству, будет изменяться в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение (например, его активности (pIC_{50}), эффективности (EC_{50}) и периода биологического полураспада), болезненное состояние и его тяжесть, особенности пациента (например, возраст, размер и масса тела), нуждающегося в лечении, но, тем не менее, может быть определено специалистом в данной области техники. Кроме того, длительность лечения, а также периодичность и время введения соединения (период времени между дозировками и время введения доз, например до/во время/после приема пищи) будут изменяться в зависимости от особенности организма млекопитающего, нуждающегося в лечении (например, массы тела), конкретного соединения и его свойств (например, фармакокинетических свойств), заболевания или расстройства и его тяжести и конкретной композиции и способа применения, но, тем не менее, могут быть определены специалистом

в данной области техники.

Термин «лечащий» или «лечение» означает по меньшей мере ослабление симптомов заболевания или расстройства у пациента. Способы лечения для ослабления симптомов заболевания или расстройства включают применение соединений по настоящему изобретению любым традиционно приемлемым способом, например для предотвращения, замедления развития, профилактики, терапевтического лечения или излечения RIP1 киназа-опосредованного заболевания или расстройства, которое упомянуто выше.

Соединения по изобретению могут вводиться любым подходящим способом введения, включая системное и местное введение. Системное введение включает пероральное введение, парентеральное введение, чрескожное введение, ректальное введение и введение ингаляцией. Парентеральное введение относится к способам введения, отличным от энтерального, чрескожного введения или введения ингаляцией, и обычно представляет собой введение инъекцией или инфузией. Парентеральное введение включает внутривенную, внутримышечную и подкожную инъекцию или инфузию. Ингаляция относится к введению в легкие пациента вдыханием через рот или через носовые проходы. Местное введение включает в себя нанесение на кожу.

Соединения по изобретению можно вводить однократно или в соответствии со схемой применения, где определенное количество доз вводится через различные интервалы времени в течение заданного периода времени. Например, дозы могут вводиться один раз, два, три или четыре раза в день. Дозы могут вводиться до достижения желаемого терапевтического эффекта или неопределенно долго для поддержания желаемого терапевтического эффекта. Подходящие схемы введения для соединения по настоящему изобретению зависят от фармакокинетических свойств данного соединения, таких как поглощение, распределение и период полураспада, которые могут быть определены специалистом в данной области техники. Кроме того, подходящие схемы введения соединения по настоящему изобретению, включая продолжительность таких схем, зависят от заболевания или расстройства, подлежащего

лечению, тяжести заболевания или расстройства, подлежащего лечению, возраста и физического состояния пациента, подлежащего лечению, истории болезни пациента, подлежащего лечению, характера сопутствующей терапии, желаемого терапевтического эффекта и т.п. факторов, которые известны специалисту данной области техники. Специалисту в данной области техники также будет понятно, что подходящие схемы введения могут подлежать корректировке с учетом реакции отдельного пациента на схему введения или с течением времени по мере изменения индивидуальных потребностей пациента. Общие суточные дозы находятся в интервале от 1 мг до 2000 мг.

Для применения в терапии соединения по настоящему изобретению будут обычно, но не обязательно, вводиться в фармацевтическую композицию перед введением пациенту. Соответственно, настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, включающим соединение по изобретению и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов. Изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов. В одном варианте осуществления настоящего изобретения предоставлена фармацевтическая композиция, содержащая (S)-1-(4-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанон или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов. В другом варианте осуществления настоящего изобретения предоставлена фармацевтическая композиция, содержащая (S)-1-(4-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанон и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов. В еще одном варианте осуществления изобретения предоставлена фармацевтическая композиция, содержащая кристаллический (S)-1-(4-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанон, PXRD дифрактограмма которого представлена на фигуре 5, и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции, включающей соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль, один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов и по меньшей мере один другой терапевтически активный агент, в частности один или два других терапевтически активных агента, точнее один другой терапевтически активный агент. Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей (S)-1-(4-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанон или его фармацевтически приемлемую соль, один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов и по меньшей мере один другой терапевтически активный агент, в частности один или два других терапевтически активных агента, точнее один другой терапевтически активный агент. Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей ((S)-1-(4-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанон, один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов и по меньшей мере один другой терапевтически активный агент, в частности один или два других терапевтически активных агента, точнее один другой терапевтически активный агент. Еще один вариант осуществления настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей кристаллический ((S)-1-(4-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанон, PXRD которого представлена на фигуре 5, один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов и по меньшей мере один другой терапевтически активный агент, в частности один или два других терапевтически активных агента, точнее один другой терапевтически активный агент.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть получены и расфасованы в объемную форму, из которой эффективное количество соединения по настоящему изобретению может быть извлечено и введено пациенту, например, в виде порошков, сиропов и растворов для инъекций. Альтернативно, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть

приготовлены и расфасованы в лекарственную форму стандартной дозы. Стандартная доза фармацевтической композиции содержит по меньшей мере терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению (то есть соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли). При получении лекарственной формы стандартной дозы фармацевтические композиции могут содержать от 1 мг до 1000 мг соединения по настоящему изобретению.

Как указано в описании, лекарственные формы стандартной дозы (фармацевтические композиции), содержащие от 1 мг до 1000 мг соединения по изобретению, могут вводиться один раз, два, три или четыре раза в день, предпочтительно один раз, два или три раза в день, более предпочтительно, один или два раза в день, для лечения RIP1 киназа-опосредованного заболевания или расстройства.

Термин «фармацевтически приемлемый эксципиент», когда используется в настоящем описании, означает материал, композицию или разбавитель, введенный в данную форму или консистенцию в композиции. Каждый эксципиент должен быть совместимым с другими ингредиентами фармацевтической композиции при смешивании, например, во избежание взаимодействий, которые могли бы существенно снизить эффективность соединения по настоящему изобретению при введении пациенту, и взаимодействий, которые привели бы к фармацевтическим неприемлемым композициям. Кроме того, каждый эксципиент должен быть в достаточной степени чистым, чтобы быть фармацевтически приемлемым.

Соединения по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый эксципиент или эксципиенты, как правило, вводятся в лекарственную форму, подходящую для введения пациенту желаемым способом. Традиционные лекарственные формы, подходящие для применения с соединениями по настоящему изобретению, включает лекарственные формы, которые подходят (1) для перорального введения, такие как таблетки, капсулы, капли, пилюли, пастилки, порошки, сиропы, эликсиры, суспензии, растворы, эмульсии, саше и крахмальные облатки; (2) для парентерального введения, такие как стерильные растворы, суспензии и порошки для восстановления; (3)

для трансдермального введения, такие как трансдермальные пластыри; (4) для ректального введения, такие как суппозитории; (5) для ингаляции, такие как аэрозоли и растворы; и (6) для местного применения, такие как кремы, мази, лосьоны, растворы, пасты, спреи, пены и гели.

Подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты будут изменяться в зависимости от конкретной выбранной лекарственной формы. Кроме того, подходящие фармацевтически приемлемые наполнители могут быть выбраны для конкретной функции, которую они выполняют в композиции. Например, некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты выбраны по их способности облегчать получение однородных лекарственных форм. Некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть выбраны по их способности облегчать получение стабильных лекарственных форм. Некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть выбраны по их способности облегчать доставку или транспортировку соединения или соединений по настоящему изобретению после введения пациенту от одного органа или части тела к другому органу или части тела. Некоторые фармацевтически приемлемые наполнители могут быть выбраны на основе их способности повышать комплаентность пациента.

Подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты включают следующие виды эксципиентов: разбавители, наполнители, связующие вещества, дезинтеграторы, смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению, гранулирующие агенты, вещества для покрытий, смачивающие агенты, растворители, соразтворители, суспендирующие агенты, эмульгаторы, подсластители, ароматизаторы, вещества, маскирующие запах, красители, вещества, предотвращающие слипание, увлажнители, хелатирующие агенты, пластификаторы, вещества, повышающие вязкость, антиоксиданты, консерванты, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества и буферные агенты. Специалисту в данной области будет понятно, что некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты могут выполнять более одной функции и могут выполнять альтернативные функции в зависимости от того, сколько наполнителя присутствует в композиции и какие другие ингредиенты присутствуют в композиции.

Квалифицированные специалисты способны выбрать подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты в соответствующих количествах для применения в настоящем изобретении. Кроме того, существует целый ряд ресурсов, доступных специалистам в данной области, в которых подробно описаны фармацевтически приемлемые эксципиенты и которые могут быть полезны при выборе подходящих фармацевтически приемлемых эксципиентов. Примеры включают Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), and The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению получают с использованием способов и методов, известных специалистам в данной области техники. Некоторые из методов, обычно используемых в данной области, описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company). Соответственно, другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ получения фармацевтической композиции, включающий стадию смешивания соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами. Еще один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ получения фармацевтической композиции, включающий стадию смешивания кристаллического (S)-1-(4-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанона, PXRD дифрактограмма которого представлена на фигуре 5, с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к лекарственной форме для местного применения, такой как крем, мазь, лосьон, паста или гель, содержащей эффективное количество соединения по настоящему изобретению и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов. Основа липофильных препаратов, таких как безводные кремы и мази, обычно будет

получена из жирных спиртов и также полиэтиленгликолей. Дополнительные компоненты включают спирты, неионогенные поверхностно-активные вещества и антиоксиданты. Основой для мази обычно будет масло или смесь масла и воска, например вазелин. Кроме того, в незначительных количествах будет включен антиоксидант. Поскольку композиции применяются местно и эффективная доза может контролироваться общим количеством нанесенной композиции, процентное содержание активного ингредиента в композиции может изменяться в широких пределах. Подходящие концентрации находятся в интервале от 0,5% до 20%.

Местно применяемые гели также могут представлять собой вспениваемый суспензионный гель, содержащий соединение по настоящему изобретению в качестве активного агента, один или несколько загустителей и, необязательно, диспергирующий/смачивающий агент, добавку для регулирования pH, поверхностно-активное вещество, пропеллент, антиоксидант, дополнительное пенообразующее вещество, хелатирующее/комплексообразующее вещество, растворитель, отдушку, краситель и консервант, где гель представляет собой водный раствор и образует однородную пену.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к лекарственной форме для местного применения, которую можно вводить ингаляцией, то есть назальной и пероральной ингаляцией. Подходящие лекарственные формы для такого введения, такие как аэрозольный препарат или дозирующий ингалятор, могут быть получены в соответствии с обычными методиками. Назальные спреи могут быть получены с использованием водных или неводных носителей с использованием таких добавок, как загустители, буферные соли или кислота или щелочь для регулирования pH, добавки для регулирования изотоничности или антиоксиданты. Растворы для ингаляции распылением могут быть получены с помощью водного носителя с использованием таких добавок, как кислота или щелочь, буферные соли, добавки для регулирования изотоничности или бактерициды.

В препаратах для введения ингаляцией или в пенообразующем геле зачастую необходимо использование подходящего пропеллента.

Капсулы и картриджи, например из желатина, для использования в ингаляторе или инсуффляторе могут быть изготовлены с использованием подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к твердой лекарственной форме для перорального введения, такой как таблетки или капсулы, содержащей эффективное количество соединения по настоящему изобретению и разбавитель или наполнитель. Подходящие разбавители и наполнители включают лактозу, сахарозу, декстрозу, маннит, сорбит, крахмал (например, кукурузный крахмал, картофельный крахмал и предварительно желатинированный крахмал), целлюлозу и ее производные (например, микрокристаллическую целлюлозу), сульфат кальция и двухосновный фосфат кальция. Твердая лекарственная форма для перорального введения может дополнительно содержать связующее вещество. Подходящие связующие вещества включают крахмал (например, кукурузный крахмал, картофельный крахмал и предварительно желатинированный крахмал), желатин, гуммиарабик, альгинат натрия, альгиновую кислоту, трагакант, гуаровую камедь, повидон и целлюлозу и ее производные (например, микрокристаллическую целлюлозу). Твердая лекарственная форма для перорального введения может дополнительно содержать дезинтегрирующее вещество. Подходящие дезинтегрирующие вещества включают кросповидон, крахмалгликолят натрия, кроскармелозу, альгиновую кислоту и натрийкарбоксиметилцеллюлозу. Твердая лекарственная форма для перорального введения может дополнительно содержать смазывающие вещества. Подходящие смазывающие вещества включают стеариновую кислоту, стеарат магния, стеарат кальция и тальк.

ПРИМЕРЫ

Представленные далее примеры иллюстрируют настоящее изобретение. Данные примеры не предназначены для ограничения области настоящего изобретения, но скорее предоставляют руководство для специалиста в данной области для получения и применения соединений, композиций и способов по настоящему изобретению. Несмотря на то, что описаны конкретные варианты осуществления настоящего изобретения, специалисту в данной

области будет понятно, что различные изменения и модификации могут быть сделаны без выделения их из сущности и объема настоящего изобретения.

Реакции, описанные в настоящем изобретении, применимы для получения соединений формул (I), (II) и (III), содержащих множество различных групп заместителей (например, R¹, R² и т.д.), как определено в настоящем описании. Специалисту в данной области будет понятно, что если конкретный заместитель не совместим со способами синтеза, описанными в настоящем изобретении, заместитель может быть защищен подходящей защитной группой, которая стабильна в условиях реакции. Защитная группа может удаляться в подходящий момент последовательности реакций для получения желаемого промежуточного или целевого соединения. Подходящие защитные группы и способы введения и удаления защиты различных заместителей с использованием таких подходящих защитных групп хорошо известны специалистам в данной области техники; их примеры можно найти в монографии Т. Greene и Р. Wuts, Protecting Groups in Chemical Synthesis (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999).

Названия промежуточных и конечных соединений, описанных в настоящем изобретении, получены с помощью программного обеспечения ACD/Name Pro V6.02, доступного от Advanced Chemistry Development, Inc., 110 Yonge Street, 14th Floor, Toronto, Ontario, Canada, M5C 1T4 (<http://www.acdlabs.com/>), или программы названий в ChemDraw, Struct=Name Pro 12.0 в рамках ChemBioDraw Ultra, доступной от CambridgeSoft, 100 CambridgePark Drive, Cambridge, MA 02140 USA (www.cambridgesoft.com).

Специалистам в данной области техники будет понятно, что в некоторых случаях эти программы могут присвоить название таутомеру соединения, структура которого представлена на изображении. Следует иметь в виду, что любая ссылка на названное соединение или представленную структуру соединения включает все таутомеры таких соединений и любые смеси их таутомеров.

¹H ЯМР спектры записаны в CDCl₃ или DMSO-d₆ на спектрометрах Bruker DPX 400, Bruker Avance DRX, Varian Unity 400 или JEOL Delta при 400 М Гц. В качестве внутреннего стандарта

использовался тетраметилсилан или остаточный протонированный растворитель при 7,25 м.д. для CDCl_3 или 2,50 м.д. для DMCO-d_6 .

Масс-спектр записаны на масс-спектрометре Waters ZQ с использованием альтернативного сканирования положительного и отрицательного режима ионизации электрораспылением. Напряжение на конусе: 20 или 5V.

ЖХ/МС - метод 1: ВЭЖХ проводят на колонке X-Select CSH C18 XR (2,5 мкм, 30 × 4,6 мм id) с элюированием 0,1% раствором муравьиной кислоты в воде (растворитель А) и 0,1% раствором муравьиной кислоты в ацетонитриле (растворитель В), используя следующий градиент элюирования: 0-3 мин. от 5% до 100% В, 3-4 мин. 100% В, скорость истечения 1,8 мл/мин. при 40 °С.

ЖХ/МС - метод 2: Анализ СВЭЖХ проводят на колонке Acquity UPLC CSH C18 (50 мм × 2,1 мм, id насадки 1,7 мкм) при 40 °С, с элюированием 0,1% раствором муравьиной кислоты в воде (растворитель А) и 0,1% раствором муравьиной кислоты в ацетонитриле (растворитель В), используя следующий градиент элюирования: 0 мин. 97%/3% (А/В), 1,5 мин. 5%/95% (А/В), 1,9 мин. 5%/95% (А/В), 2 мин. 97%/3% (А/В), скорость истечения 1 мл/мин., суммарный сигнал УФ-детектора с длиной волны от 210 нм до 350 нм.

ЖХ/МС - метод 3: Анализ СВЭЖХ проводят на колонке SAcquity UPLC VEN C₁₈ (50 мм × 2,1 мм ID, 1,7 мм) с элюированием 0,1% раствором муравьиной кислоты в воде (растворитель А) и 0,1% раствором муравьиной кислоты в ацетонитриле (растворитель В), используя следующий градиент элюирования: 0-3,8 мин. от 3% до 98% В, 3,8-4,5 мин. 97% В, скорость истечения в интервале от 0,6 до 1 мл/мин. при температуре 35 или 40 °С с интервалом сигнала УФ детектора от 210 до 350 нм.

ЖХ/МС - метод 4: Анализ ВЭЖХ проводят на колонке XX-Bridge C-18 (150×4,6 мм, 3,5 мкм), элюируя подвижной фазой: А: 10 мМ ацетата аммония, и В: 100% ацетонитрил, используя следующий градиент элюирования-время/% В: 0/5, 1,5/5, 3/15, 7/55, 10/95, 15/95, 17/5, 20/5, скорость истечения 1,0 мл/мин. при 40° С. Разбавитель 70:30 (ацетонитрил: H_2O).

ЖХ/МС – метод 5: Анализ ВЭЖХ проводят на колонке X-Select CSH C18 XP (2,5 мкм, 30 × 4,6 мм id) с элюированием 0,1% раствором муравьиной кислоты в воде (растворитель А) и 0,1% раствором муравьиной кислоты в ацетонитриле (растворитель В), используя следующую градиент элюирования: 0-4 мин. от 0% до 50% В при скорости истечения 1,8 мл/мин. при 40° С.

Анализ хиральной мверхкритической флюидной хроматографией (СФХ) проводят на Chiralpak IC (4,6 × 250 мм) 5 мкм CO₂, элюируя 40% модификатором от 0,5% DEA в метаноле, скорость истечения 3 мл/мин. при 30° С давлении 100 бар.

Метод аналитической хиральной ВЭЖХ 1: на AD-H используют колонку 4,6×150 мм, 50:50 EtOH:гептан с 0,1% изопропиламина при 254 нм, скорость истечения 1 мл/мин. Метод аналитической хиральной ВЭЖХ 2: CHIRALPAK IE 250×4,6 5 мкм, C7/этанол 70/30+0,1% ТФУК+0,3% ТЕА, 1,5 мл/мин., 40° С.

В представленных далее описаниях экспериментов могут использоваться следующие сокращения:

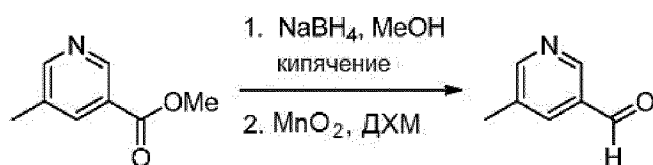
Аббревиатура	Значение
2-МеТГФ	2-Метилтетрагидрофуран
Водн.	Водный
ВІНАР	2,2'-бис (Дифенилфосфино) -1,1'-бинафталин
Вос, тВос, Вос	трет-Бутоксикарбонил
уш.	уширенный
Насыщенный водный раствор соли	Насыщенный водный раствор хлорида натрия
CH ₂ Cl ₂ или ДХМ	Метиленхлорид или 1,2-дихлорметан
CH ₃ CN или MeCN	Ацетонитрил
CPME	Циклопентилметилловый эфир
CH ₃ NH ₂	Метиламин
Cs ₂ CO ₃	Карбонат цезия
Cy или CyH	Циклогексан
д	день
DCE	1,2-дихлорэтан
DIBAL или DIBAL-H	Гидрид диизобутиламмония
DIEA или DIPEA	Диизопропилэтиламин

DMAP	4-Диметиламинопиридин
DMFA	<i>N,N</i> -диметилформамид
DMCO	Диметилсульфоксид
EDC	1-Этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимид
Экв.	Эквивалент
Et	Этил
Et ₃ N или TEA	Триэтиламин
Et ₂ O	Диэтиловый эфир
EtOH	Этанол
EtOAc	Этилацетат
Ч., час.	час (ы)
HATU	Гексафторфосфат <i>O</i> -(7-азабензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилурония
HCl	Соляная кислота
<i>i</i> -Pr ₂ NEt	<i>N',N'</i> -диизопропилэтиламин
KOH	Гидроксид калия
KOt-Bu	трет-Бутоксид калия
ЖХМС	Жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
LiNDMS	Гексаметилдисилазид лития
LiOH	Гидроксид лития
Me	Метил
MeOH или CH ₃ OH	Метанол
MgSO ₄	Сульфат магния
Мин.	Минута (ы)
MnO ₂	Диоксид марганца
МС	Масс-спектр
μw	Микроволна
NaBH ₄	Борогидрид натрия
Na ₂ CO ₃	Карбонат натрия
NaNH	Гидрид натрия
NaHCO ₃	Бикарбонат натрия
NaOH	Гидроксид натрия
Na ₂ SO ₄	Сульфат натрия
N ₂ H ₂	Гидразин

NH ₄ Cl	Хлорид аммония
NH ₄ OH	Гидроксид аммония
NiCl ₂ •6H ₂ O	Гексагидрат хлорида никеля (II)
NMP	<i>N</i> -метил-2-пирролидон
o.n.	В течение ночи
PCC	Хлорхромат пиридиния
PdOAc ₂	Ацетат свинца
Ph	Фенил
PPh ₃	Трифенилфосфин
POCl ₃	Фосфорилхлорид
Pr	Пропил
PyBROP	Гексафторфосфат бромтрипирролидинофосфония
rbf	Круглогорлая колба
rmor rxn mixture	Реакционная смесь
К.т.	Комнатная температура
Насыщ.	Насыщенный
sm или SM	Исходное вещество
SOCl ₂	Тионилхлорид
T3P	Ангидрид пропилфосфоновой кислоты
TBAF	Фторид трет-бутиламмония
<i>t</i> -BuOH	<i>трет</i> -Бутанол
TEA	Триэтиламин
ТФУК	Трифторуксусная кислота
ТГФ	Тетрагидрофуран
ТСХ	Тонкослойная хроматография
<i>t</i> _R или R _f	Время удерживания
СВЭЖХ	Сверхэффективная жидкостная хроматография
УФ	Ультрафиолетовый

Получение 1

5-Метилникотинальдегид



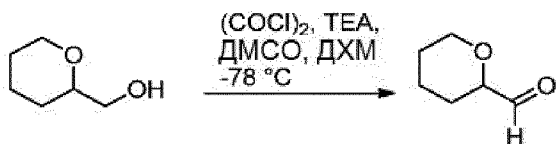
Стадия 1: К раствору метил-5-метилникотината (2,37 г, 15,7 ммоль) в MeOH (50 мл) при комнатной температуре добавляют NaBH₄

(3,31 г, 87,5 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 часов, затем кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Реакционной смеси дают остыть до комнатной температуры, затем ее гасят осторожным добавлением $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$. Суспензию перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре, затем летучие вещества удаляют при пониженном давлении. Остаток растворяют в CH_2Cl_2 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 1,85 г (97%) сырого (5-метилпиридин-3-ил)метанола, который используют в следующей стадии без дополнительной очистки. МС (m/z) 124 (M+H⁺).

Стадия 2: MnO_2 (46,2 г, 531 ммоль) добавляют к раствору (5-метилпиридин-3-ил)метанола в сухом ДХМ (75 мл). Суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь фильтруют и растворитель удаляют при пониженном давлении с получением 1,91 г (60%) 5-метилпиридин-3-карбальдегида. Сырой продукт используют без дополнительной очистки. МС (m/z) 122 (M+H⁺).

Получение 2

Тетрагидро-2Н-2-карбальдегид

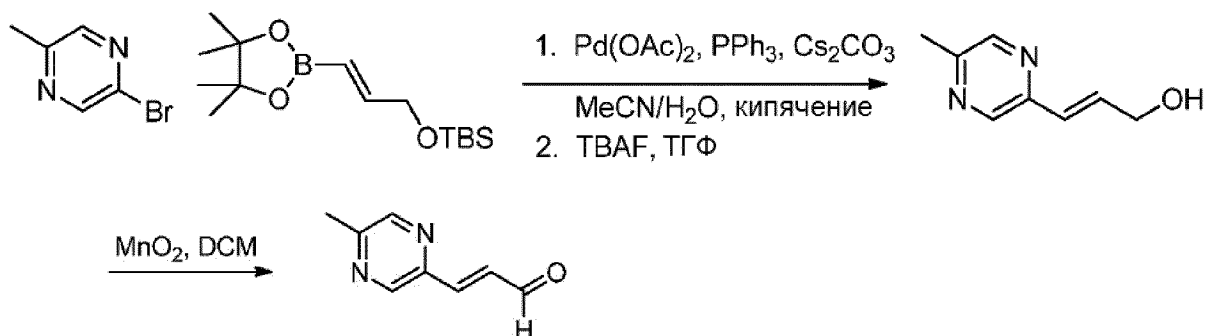


ДМСО (690 мкл, 9,71 ммоль) в атмосфере инертного газа добавляют к охлажденному (-78°C) раствору оксалилхлорида (410 мкл, 4,85 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (22 мл). Смесь перемешивают в течение 5 минут, затем добавляют тетрагидропиран-2-метанол (500 мкл, 4,42 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 30 минут при -78°C . К смеси по каплям добавляют Et_3N (3,1 мл, 22,3 ммоль) и реакционную смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры. После полного расходования спирта, которое контролируют с помощью ТСХ, реакционную смесь гасят насыщенным раствором NH_4Cl (водн.), смесь перемешивают в течение 5 минут и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические экстракты сушат над Na_2SO_4 и фильтруют. Раствор сырого оксан-2-карбальдегида не концентрируют при пониженном давлении, чтобы избежать потери

вследствие предполагаемой летучести продукта, и используют в виде раствора в следующей стадии.

Получение 3

(E)-3-(5-метилпиразин-2-ил) проп-2-ен-1-ол



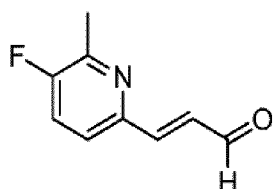
Стадия 1: К 2-бром-5-метилпиразину (2 г, 11,6 ммоль) в MeCN/H₂O 4/1 (40 мл) добавляют трет-бутилдиметил-[(2E)-3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)проп-2-ен-1-ил]окси}силан (3,98 мл, 12,1 ммоль), Cs₂CO₃ (7,53 г, 23,1 ммоль), PPh₃ (0,76 г, 2,9 ммоль) и Pd(OAc)₂ (0,13 г, 0,58 ммоль) и кипятят реакционную смесь с обратным холодильником (внешняя температура ~100° С) в течение 1,5 часов. Органический растворитель удаляют в вакууме и распределяют органическую смесь между водой и EtOAc. Водный фазу снова экстрагируют этилацетатом и промывают объединенные органические фазы насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄ и растворитель удаляют в вакууме. Полученное сырое коричневое масло очищают с помощью флэш-хроматографии (силикагель, 340 Snap картридж, от 100% Cy до Cy/EtOAc 60/40), получая указанное в заголовке соединение (2,57 г, 84%). МС (m/z) 265 (M+H⁺).

Стадия 2: TBAF (1,0 М в ТГФ, 12 мл, 12 ммоль) добавляют при 0° С к раствору 2-[(1E)-3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]проп-1-ен-1-ил]-5-метилпиразина (2,57 г, 9,72 ммоль) в сухом ТГФ (24 мл). Смесь перемешивают при 0° С в течение часа, после чего гасят добавлением 2,63 г NaHCO₃ в виде твердого вещества и суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Суспензию фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 7,99 г сырого продукта. Сырой продукт очищают с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage SP, картридж 100 г,

EtOAc/MeOH от 100:0 до 90:10) с получением 1,40 г (96%) (2E)-3-(5-метилпиразин-2-ил)проп-2-ен-1-ола. МС (m/z) 151 (M+H⁺).

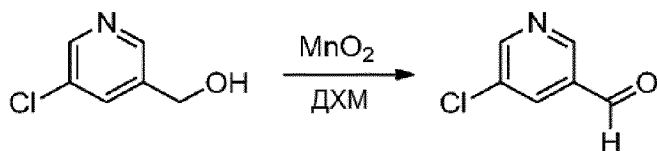
Стадия 3: MnO₂ (20,5 г, 236 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору (2E)-3-(5-метилпиразин-2-ил)проп-2-ен-1-ола в сухом ДХМ (35 мл). Суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь фильтруют и растворитель удаляют при пониженном давлении с получением 740 мг (54%) (2E)-3-(5-метилпиразин-2-ил)проп-2-ен-1-ола. Сырой продукт используют без дополнительной очистки. МС (m/z) 149 (M+H⁺).

Представленный ниже промежуточный продукт, используемый для получения соединений, указанных в заглавии примеров, синтезируют в соответствии с методиками, аналогичными описанным выше.



Получение 4

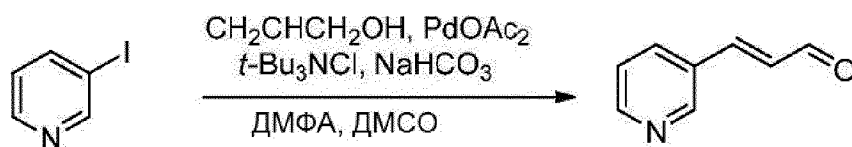
5-Хлорникотинальдегид



К раствору (5-хлорпиридин-3-ил)метанола (292 мг, 2,03 ммоль) в сухом ДХМ (10 мл) добавляют MnO₂ (3,54 г, 40,6 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Твердое вещество удаляют фильтрацией (промывают ДХМ) и раствор упаривают досуха с получением указанного в заголовке соединения (128 мг, 0,9 ммоль, чистота: 85% по данным ЯМР, выделение: 44%). МС (m/z) 142, 144 (M+H⁺).

Получение 5

(E)-3-(пиридин-3-ил)акриальдегид

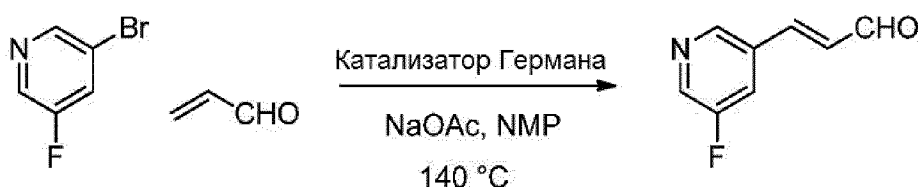


К перемешиваемому раствору 3-йодпиридина (5 г, 24,39 ммоль)

в ДМФА (25 мл) и ДМСО (25 мл) добавляют аллиловый спирт (1,91 мл, 29,3 ммоль), PdOAc₂ (1,095 г, 4,88 ммоль), хлорид тетрабутиламония (7,22 г, 24,39 ммоль) и NaHCO₃ (5,12 г, 61,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 60° С в течение 16 часов в атмосфере кислорода. ТСХ показывает завершение реакции, после чего полученную смесь охлаждают до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтруют через целит, промывая EtOAc (100 мл). Фильтрат разбавляют водой (150 мл) и EtOAc (100 мл) и слои разделяют. Водный слой экстрагируют EtOAc (100 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1 г, чистота 73%, выход 22%). МС (m/z) 134 (M+H⁺).

Получение 6

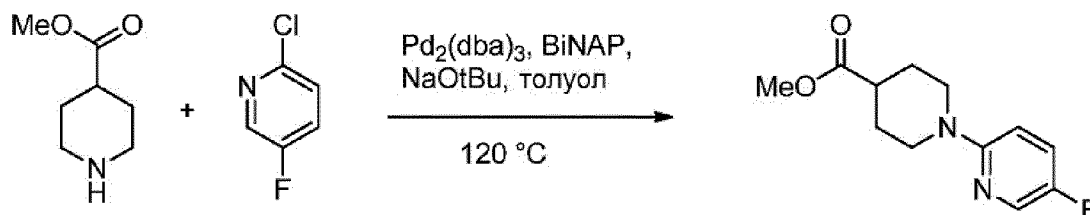
(Е)-3-(5-фторпиридин-3-ил) акриальдегид



Раствор 3-бром-5-фторпиридина (5,0 г, 28,4 ммоль), катализатора Германа (Herrmann) (0,533 г, 0,568 ммоль) и ацетата натрия (2,56 г, 31,3 ммоль) в NMP (60 мл) перемешивают в атмосфере азота при комнатной температуре в герметично закрытой пробирке, затем дегазируют азотом в течение 10 минут и к полученной смеси добавляют раствор акриальдегида (1,752 г, 31,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 140° С в течение 2 часов, после чего ТСХ показывает, что исходные вещества израсходованы. Смесь охлаждают до комнатной температуры, добавляют воду (200 мл), экстрагируют ДХМ (100 мл) и органический слой концентрируют с получением сырого продукта. Сырой продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (10-30% EtOAc в гексане) с получением (Е)-3-(5-фторпиридин-3-ил)акриальдегида (2,0 г, 12,67 ммоль, выход 44,6%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета, что подтверждает спектральный анализ. МС (m/z) 152 (M+H⁺).

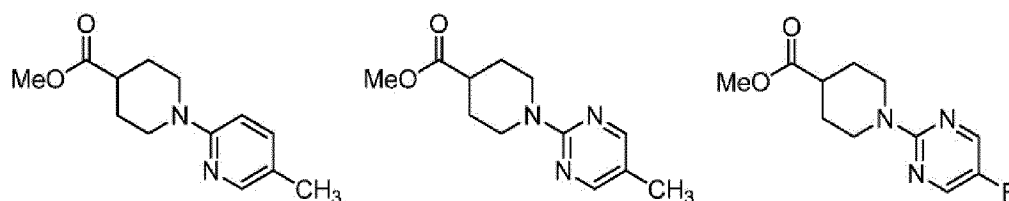
Получение 7

Метил-1-(5-фторпиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат



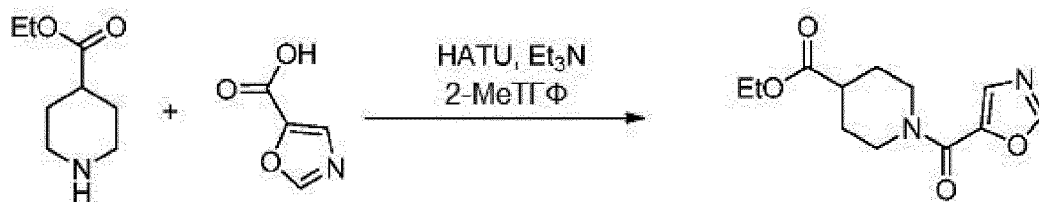
К раствору метилпиперидин-4-карбоксилата (4,6 мл, 34,22 ммоль) и 2-хлор-5-фторпиридина (1,5 г, 11,4 ммоль) в сухом толуоле (25 мл) добавляют трет-бутоксид натрия (1,37 г, 14,25 ммоль), BINAP (212 мг, 0,34 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (104 мг, 0,114 ммоль). Смесь нагревают до 120°C и перемешивают при указанной температуре в течение 2 часов, затем охлаждают до комнатной температуры. К смеси добавляют воду (30 мл) и EtOAc (20 мл). Фазы разделяют и водный слой экстрагируют (2×) EtOAc. Объединенные органические фазы сушат над Na_2SO_4 и упаривают. Сырой продукт очищают с помощью флэш-хроматографии (силикагель, Cy/EtOAc, от 1/0 до 8/2) с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, 7,6 ммоль, чистота 97% (УФ а/а), выделение 66%). МС (m/z) 239 ($M+H^+$).

Представленные ниже промежуточные соединения, используемые для получения соединений, указанных в заголовках примеров, синтезируют в соответствии с методиками, аналогичными описанным выше.



Получение 8

Метил-1-(оксазол-5-карбонил)пиперидин-4-карбоксилат

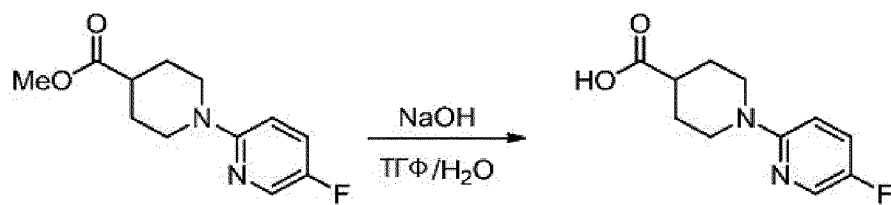


К раствору этилпиперидин-4-карбоксилата (15,3 г, 97 ммоль)

в 2-МетГФ (300 мл) при комнатной температуре добавляют оксазол-5-карбоновую кислоту (11,00 г, 97 ммоль), НАТУ (38,9 г, 102 ммоль) и Et₃N (14,92 мл, 107 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. После этого к смеси добавляют воду (500 мл) и экстрагируют EtOAc (2 × 300 мл). Объединенные органические фазы сушат над Na₂SO₄, фильтруют и упаривают досуха. Остаток очищают с помощью хроматографии [силикагель, СуН/(этилацетат-этанол 3:1), от 100/0 до 75/25] с получением указанного в заголовке соединения (23,6 г, чистота >95% (ЖХМС), выделение 96%) в виде масла желтого цвета. ЖХМС (m/z) 253 (M+N)⁺, время удерживания: 1,68 мин., метод 1 20V.

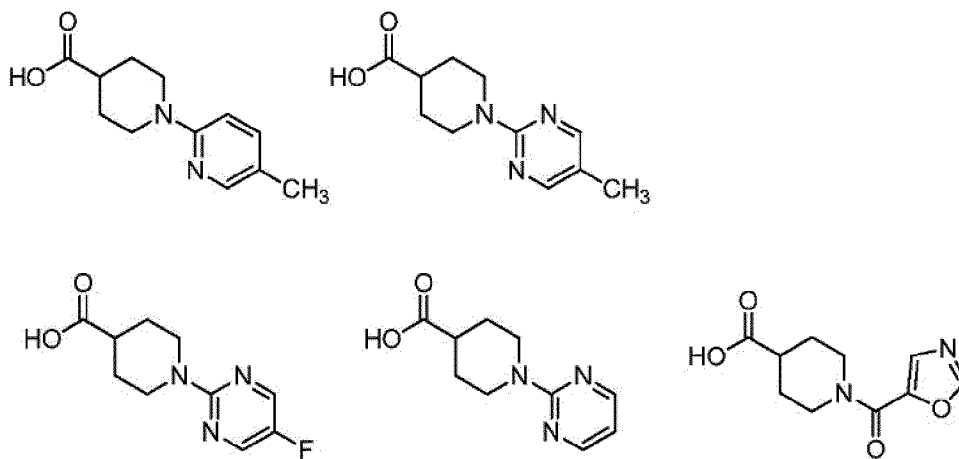
Получение 9

1-(5-Фторпиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота



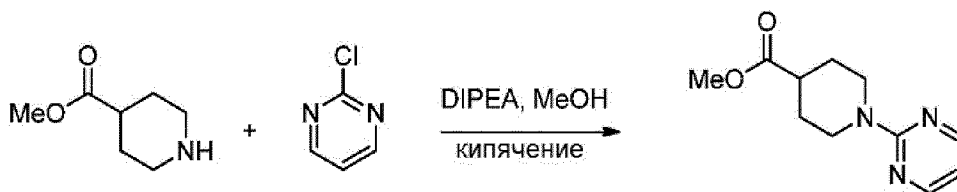
2М раствор NaOH в воде (9,5 мл, 19 ммоль) добавляют к раствору метил-1-(5-фторпиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (1,8 г, 7,6 ммоль) в ТГФ (19 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов, затем гасят реакцию добавлением 4М раствора HCl в 1,4-диоксане (4,75 мл, 19 ммоль). Растворитель выпаривают, полученный неочищенный продукт растворяют в ДХМ/MeOH (9/1, 15 мл) и выдерживают при перемешивании в течение 1 часа. Твердое вещество удаляют фильтрацией и фильтрат упаривают досуха с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 4,78 ммоль, чистота 100% (УФ а/а), выделение 64%) в виде порошка бледно-желтого цвета. МС (m/z) 225 (M+N⁺).

Представленные ниже промежуточные соединения, используемые для синтеза соединений, указанных в заголовках примеров, получают в соответствии с методиками, аналогичными описанным выше.



Получение 10

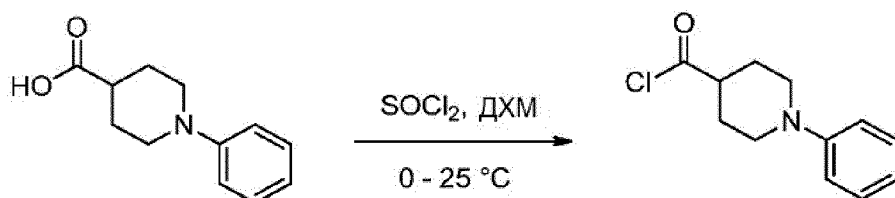
Метил-1-(пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат



К раствору метилпиперидин-4-карбоксилата (0,8 г, 5,59 ммоль) в сухом MeOH (20 мл) добавляют 2-хлорпиримидин (0,7 г, 6,14 ммоль) и DIPEA (2 мл, 11,18 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником при перемешивании в течение ночи. Растворители выпаривают и сырую смесь очищают с помощью флэш-хроматографии (силикагель, Cy/EtOAc, от 1/0 до 0/1) с получением указанного в заголовке соединения (0,25 г, 1,13 ммоль, чистота 97% (УФ а/а), выделение 20%). МС (m/z) 222 (M+H⁺).

Получение 11

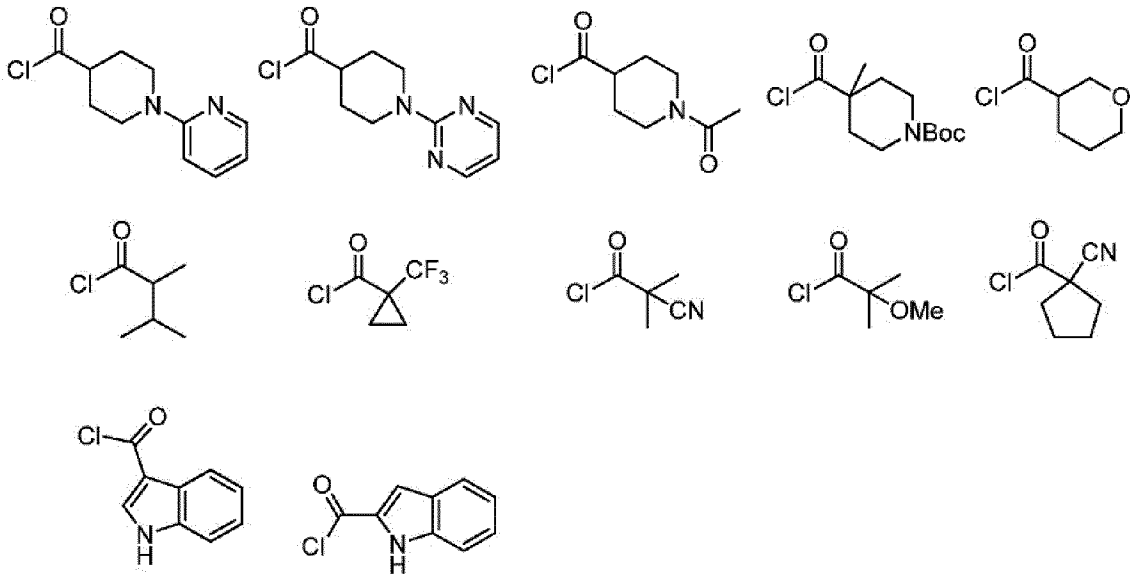
1-Фенилпиперидин-4-карбонилхлорид



К раствору 1-фенилпиперидин-4-карбоновой кислоты (500 мг, 2,436 ммоль) в ДХМ (10 мл) с перемешиванием в атмосфере азота при 0° С по каплям в течение 5 минут добавляют SOCl₂ (0,889 мл, 12,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре 0-25° С в течение 16 часов. ТСХ показывает, что исходные вещества

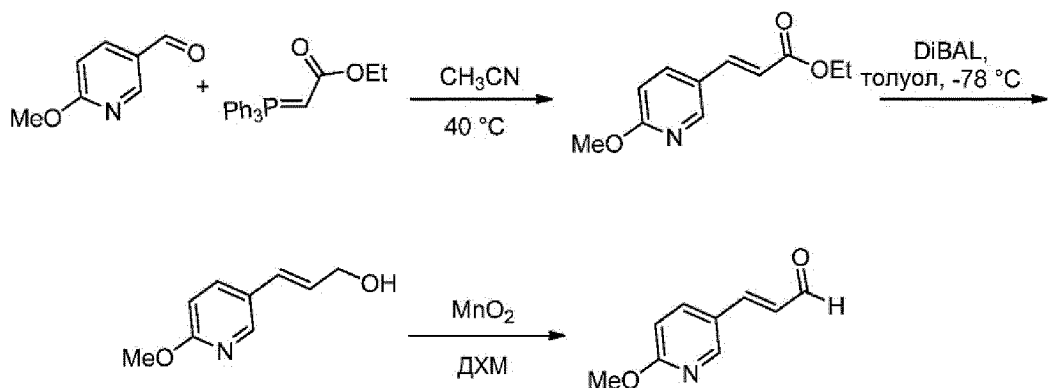
израсходованы, после чего смесь концентрируют в вакууме (в атмосфере азота) с получением 1-фенилпиперидин-4-карбонилхлорида (520 мг, 2,325 ммоль, выход 95%), что подтверждает ТСХ, и полученный продукт используют в следующей стадии.

Представленные ниже промежуточные соединения, используемые для синтеза соединений, указанных в заголовках примеров, получают в соответствии с методиками, аналогичными описанным выше. Тионилхлорид можно заменить оксалилхлоридом или реагентом Жосеза (Ghosez's reagent).



Получение 12

(E) -3-(6-метоксипиперидин-3-ил) акриальдегид



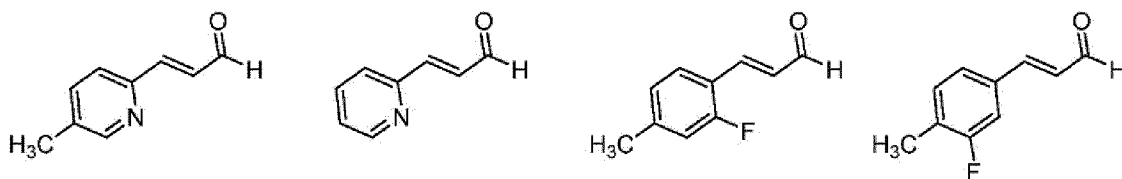
Стадия 1. К раствору 6-метоксипиперидин-3-карбальдегида (2 г, 14,6 ммоль) в сухом CH_3CN (20 мл) добавляют (карбэтоксиметил) трифенилфосфоран (5,59 г, 16,06 ммоль) и перемешивают реакционную смесь при 40° С в течение ночи. Растворитель выпаривают и полученный неочищенный продукт очищают

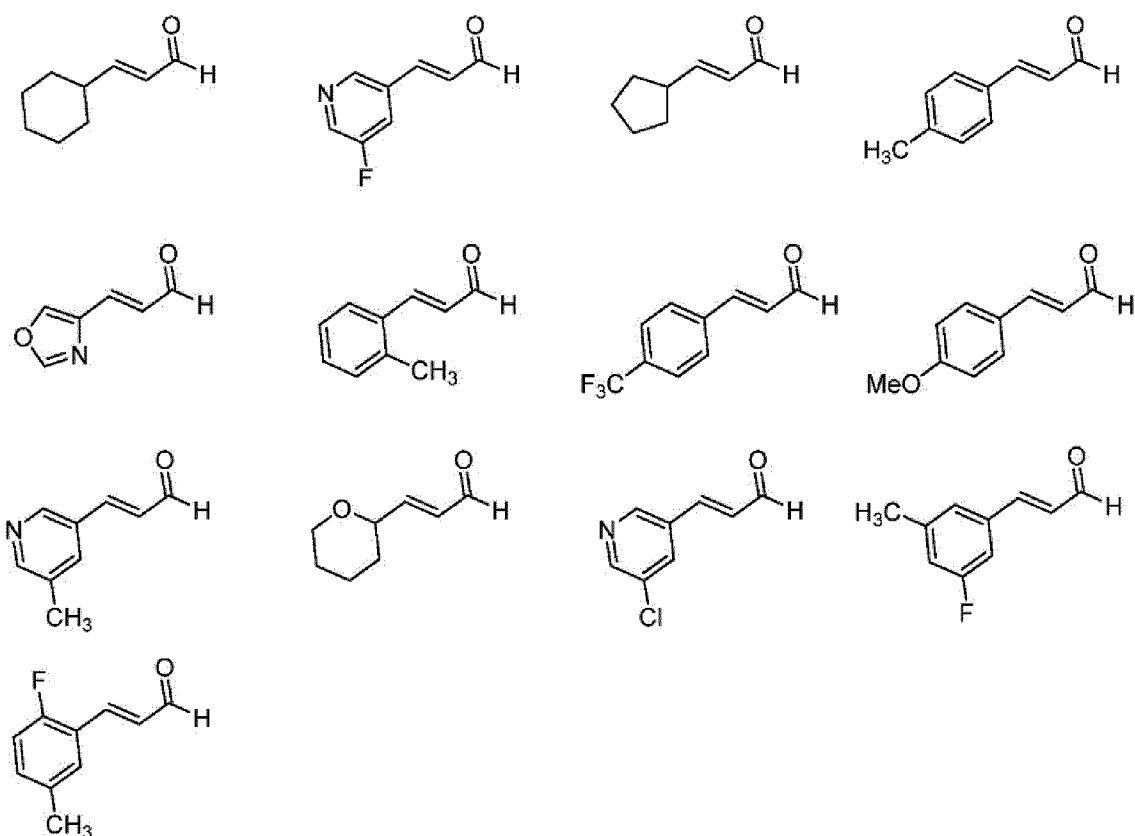
с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, Cy/EtOAc, от 9/1 до 0/1) с получением целевого соединения (3,01 г, 14,5 ммоль, чистота 100% (УФ а/а), выделение 99%). МС (m/z) 208 (M+H⁺).

Стадия 2: К раствору (E)-этил-3-(6-метоксипиридин-3-ил)акрилата (3,01 г, 14,5 ммоль) в сухом толуоле (30 мл) при -78°С по каплям добавляют 1М раствор DIBAL в толуоле (31,9 мл) и перемешивают полученную реакционную смесь при указанной температуре в течение 3 часов. К смеси при -78°С порциями добавляют Na₂SO₄×10H₂O и перемешивают полученную смесь при указанной температуре в течение 30 минут, после чего ее оставляют нагреваться до комнатной температуры. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Твердое вещество удаляют фильтрацией (промывают ДХМ) и фильтрат концентрируют. Полученный сырой продукт очищают с помощью флэш-хроматографии (силикагель, Cy/EtOAc, от 8/2 до 4/6) с получением (E)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)проп-2-ен-1-ола (2,09 г, 12,65 ммоль, чистота 99% (УФ а/а), выделение 87%). МС (m/z) 166 (M+H⁺).

Стадия 3: К раствору (E)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)проп-2-ен-1-ола (2,09 г, 12,7 ммоль) в сухом ДХМ (25 мл) добавляют MnO₂ (16,55 г, 190,5 ммоль) и перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Твердое вещество удаляют фильтрацией (промывают ДХМ) и упаривают полученный фильтрат досуха с получением (E)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)акриальдегида (1,9 г, 11,64 ммоль, чистота >99% (УФ а/а), выделение 92%). МС (m/z) 164 (M+H⁺).

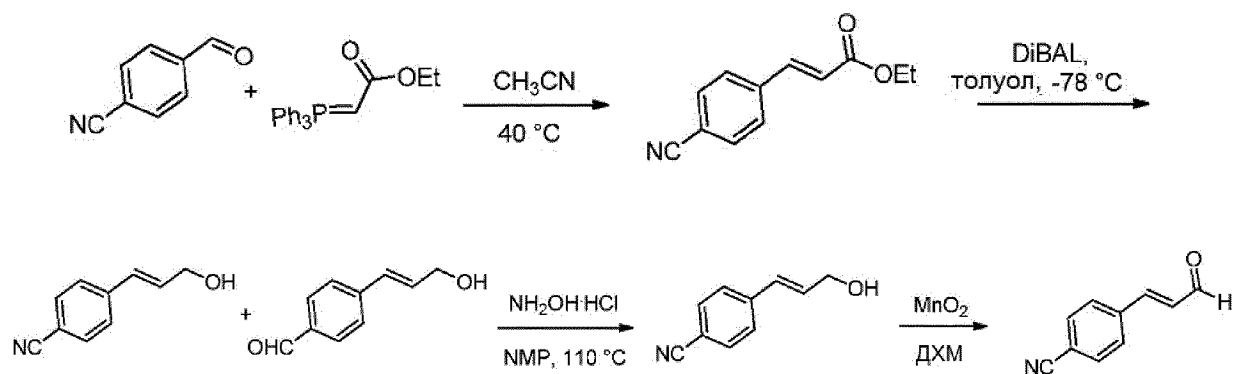
Представленные ниже промежуточные соединения, используемые для синтеза соединений, указанных в заголовках примеров, получают в соответствии с методиками, аналогичными описанным выше.





Получение 13

(E)-4-(3-оксопроп-1-ен-1-ил) бензонитрил



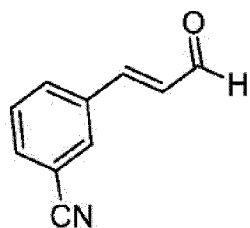
Стадия 1: К 4-формилбензонитрилу (1 г, 7,63 ммоль) в сухом CH_3CN (8 мл) добавляют (карбэтоксиметил)трифенилфосфоран (2,9 г, 8,39 ммоль) и перемешивают реакционную смесь при 40° С в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют EtOAc и промывают 5% раствором NaHCO_3 , органический растворитель удаляют в вакууме с получением 3,9 г сырого продукта. Сырой продукт очищают с помощью Biotage System Flash (SNAP 100, от C_y 100% до C_y/EtOAc 7/3), фракции собирают с получением 1,64 г (107%) целевого соединения. МС (m/z) 202 ($M+H^+$).

Стадия 2: Этил-(2E)-3-(4-цианофенил)проп-2-еноат (1,6 г, 7,95 ммоль) растворяют в 15 мл сухого толуола и охлаждают полученный раствор до -78°C . К полученному раствору по каплям в течение 40 минут добавляют раствор DIBAL (1M в толуоле, 22,3 мл, 22,26 ммоль) и перемешивают реакционную смесь при указанной температуре в течение 1,5 часа. Реакционную смесь нагревают до $-30/20^{\circ}\text{C}$ и гасят EtOAc (5 мл) и насыщенным водным раствором тартрата калия-натрия (сегнетовой соли) (30 мл) с последующим интенсивным перемешиванием в течение 30 минут. Водную фазу экстрагируют EtOAc, объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат и концентрируют в вакууме с получением 612 мг смеси спирта и соответствующего альдегида. Смесь очищают с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, Cy/EtOAc, от 9/1 до 0/1) с получением смеси продуктов (419 мг, 2,63 ммоль, 33%). MS(m/z) 163 (альдегид) и 160 (нитрил) (M+H⁺).

Стадия 3: К раствору полученной в предыдущей стадии смеси (419 мг, 2,6 ммоль) в NMP (6 мл) добавляют гидрохлорид гидроксиламина (269 мг, 3,9 ммоль). Смесь перемешивают при 100°C в течение 1 часа, затем при 110°C в течение 5 часов. Смесь разбавляют EtOAc и промывают водой и насыщенным раствором соли. Органический слой сушат (Na_2SO_4) и упаривают. Сырой продукт очищают с помощью флэш-хроматографии (силикагель, Cy/EtOAc, от 8/2 до 2/8) с получением целевого спирта (238 мг, 1,5 ммоль, чистота 73% (УФ а/а), выделение 57%), MS (m/z) 160 (M+H⁺).

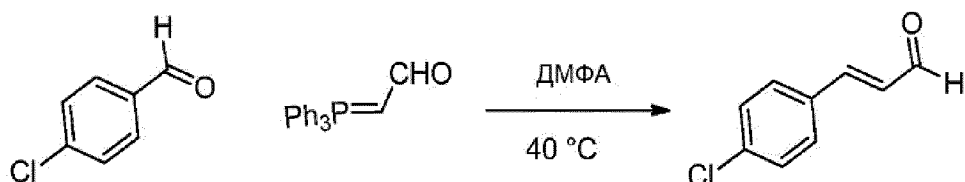
Стадия 4: К раствору спирта (238 мг, 1,5 ммоль) в сухом ДХМ (10 мл) добавляют MnO_2 (1,95 г, 22,5 ммоль) и перемешивают полученную реакционную смесь при комнатной температуре в течение 5 часов. Твердое вещество удаляют фильтрацией (промывают ДХМ) и упаривают фильтрат досуха с получением указанного в заголовке соединения (193 мг, чистота 92% (УФ а/а), выделение 82%).

Представленный ниже промежуточный продукт, используемый для синтеза соединений, указанных в названии примеров, получают в соответствии с методиками, аналогичными описанным выше.



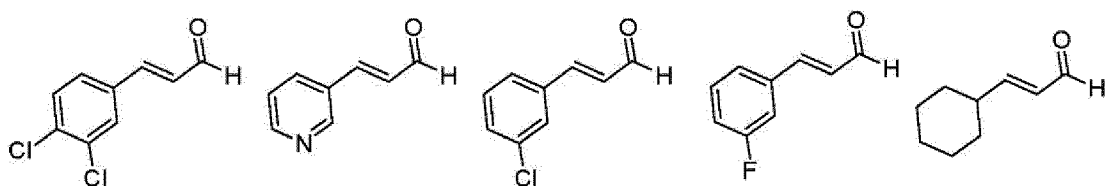
Получение 14

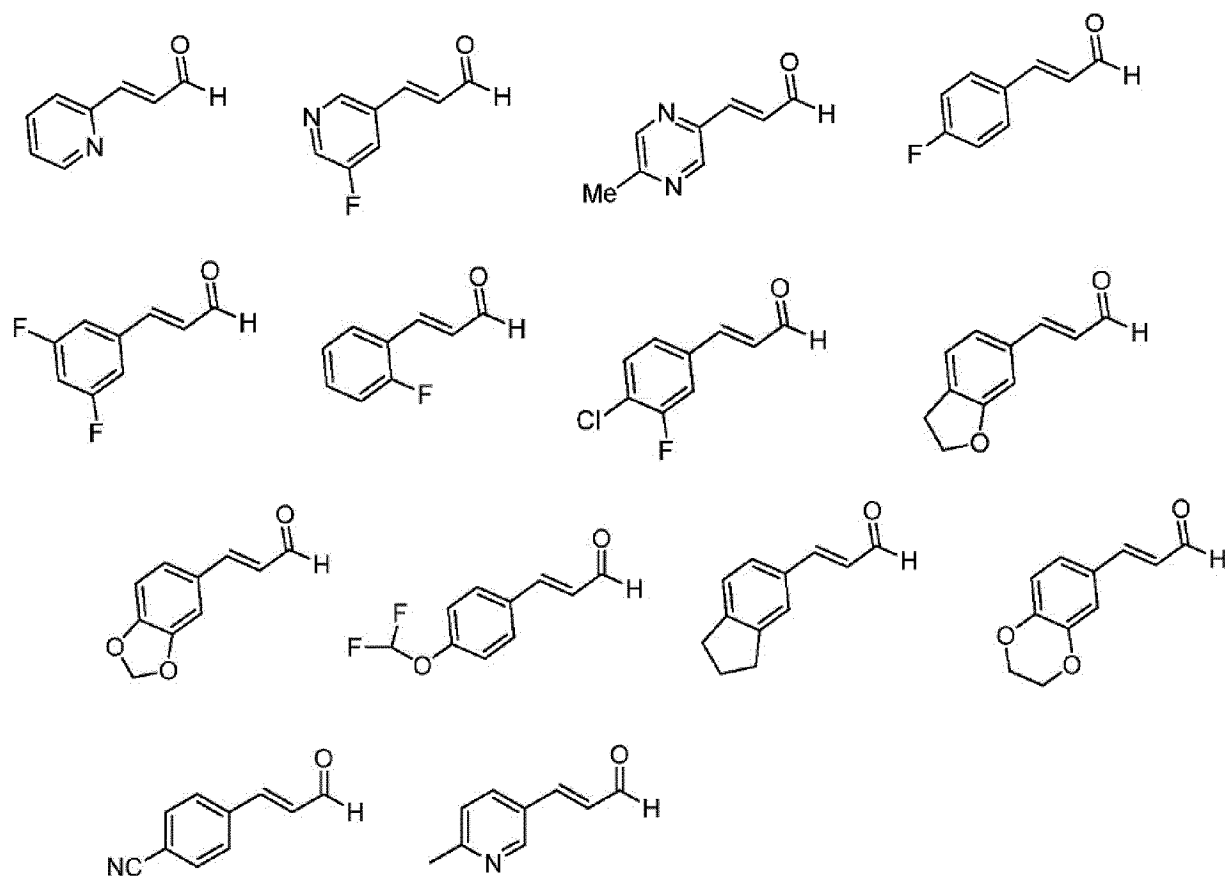
(E)-3-(4-хлорфенил) акриальдегид



(Трифенилфосфоранилиден) ацетальдегид (1,08 г, 3,55 ммоль) растворяют в 2,5 мл сухого ДМФА, к полученному раствору добавляют 4-хлорбензальдегид (0,5 г, 3,55 ммоль) и перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. СВЭЖХ показывает неполную реакцию, реакционную смесь нагревают до 40° С и выдерживают при указанной температуре в течение 8 часов, а затем при комнатной температуре в течение ночи. Хотя СВЭЖХ все еще показывает, что реакция не завершена, реакционную смесь разбавляют EtOAc и промывают холодным 5% раствором NaHCO₃ (25 мл × 4). Органическую фазу сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт (1,2 г) используют в следующей стадии без дополнительной очистки. МС (m/z) 167 (M+H⁺).

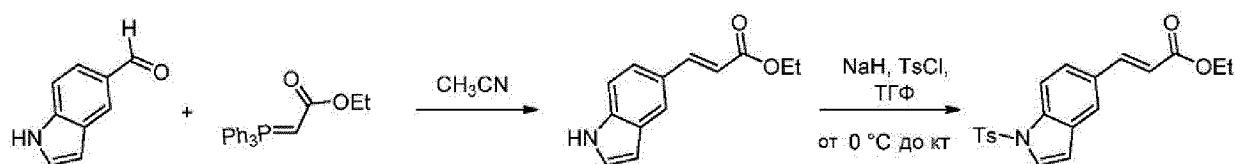
Представленные ниже промежуточные соединения, используемые для синтеза соединений, указанных в заголовках примеров, получают в соответствии с методиками, аналогичными описанным выше. ТГФ, 2-МетТГФ и толуол можно использовать вместо ДМФА. Температуру можно повышать до 80° С.





Получение 15

(E)-этил-3-(1-тозил-1H-индол-5-ил)акрилат

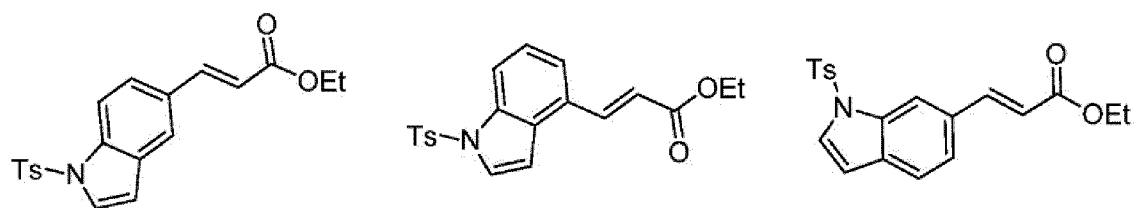


Стадия 1: К раствору 1H-индол-5-карбальдегида (1,5 г, 8,96 ммоль) в сухом CH_3CN (15 мл) добавляют (карбэтоксиметил) трифенилфосфоран (3,43 г, 9,85 ммоль) и перемешивают реакционную смесь при 40° С в течение ночи. После этого реакционную смесь разбавляют этилацетатом и промывают раствором NaHCO_3 (5%). Фазы разделяют, органический слой концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью флэш-хроматографии (силикагель, $\text{C}_6\text{H}_6/\text{EtOAc}$, от 95/5 до 7/3) с получением целевого сложного эфира (2,16 г, 10,03 ммоль, чистота: 95% смесь изомеров, выделение 97%) в виде твердого белого вещества. МС (m/z) 216 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия 2: К суспензии NaH (481 мг, 12,04 ммоль) в ТГФ (30 мл) при 0° С добавляют полученный сложный эфир (2,16 г, 10,03

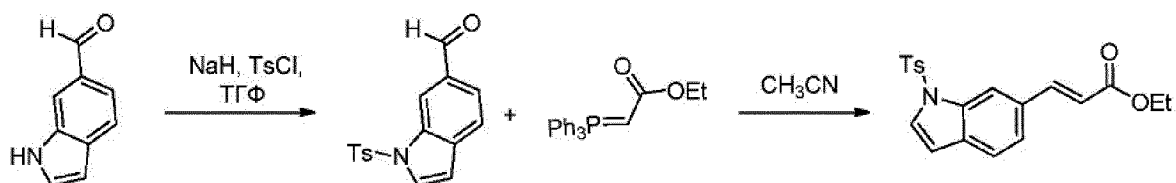
ммоль). После перемешивания при 0° С в течение 30 минут к смеси порциями добавляют 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (2,87 г, 15,05 ммоль) и перемешивают смесь при комнатной температуре в течение 5 часов. СВЭЖХ показывает наличие продукта и исходных веществ. Реакционную смесь охлаждают до 0° С и добавляют дополнительное количество NaN (80 мг). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 минут, затем добавляют 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (382 мг). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. На следующий день СВЭЖХ все еще показывает присутствие исходного материала. Реакционную смесь охлаждают до 0° С и добавляют NaN (80 мг), затем смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. К смеси добавляют насыщенный раствор NH₄Cl и насыщенный раствор соли и водную фазу экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Полученный сырой продукт очищают с помощью флэш-хроматографии (силикагель, Cy/EtOAc, от 1/0 до 8/2) с получением указанного в заголовке соединения (3,279 г, 8,88 ммоль, чистота 97% (УФ а/а), выделение 88%) в виде пены розового цвета. МС (m/z) 370 (M+H⁺).

Представленные ниже промежуточные соединения, используемые для синтеза соединений, указанных в заголовках примеров, получают в соответствии с методиками, аналогичными описанным выше.



Получение 16

(E)-этил-3-(1-тозил-1H-индол-5-ил) акрилат



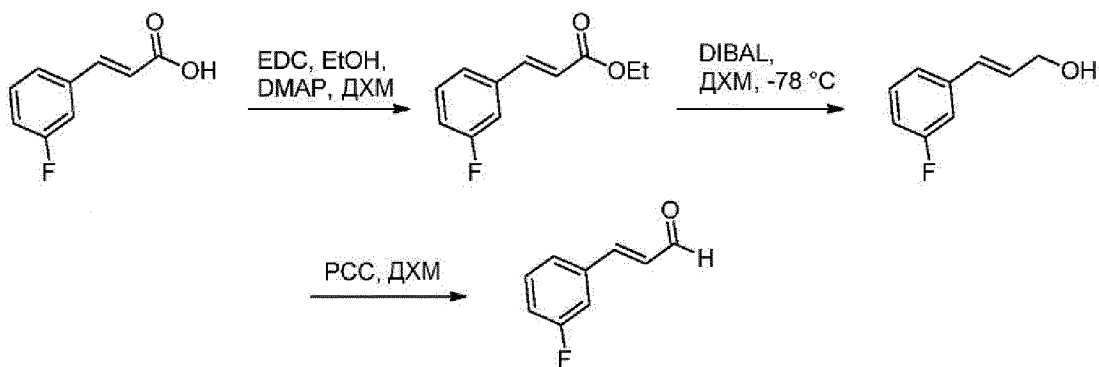
Стадия 1: К суспензии NaN (620 мг, 15,5 ммоль) в ТГФ (25 мл) при комнатной температуре добавляют 1H-индол-6-карбальдегид

(1,5 г, 10,33 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 минут к смеси добавляют 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (2,95 г, 15,5 ммоль) и оставляют смесь перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. СВЭЖХ показывает наличие продукта и исходного материала. К смеси добавляют насыщенный раствор NH_4Cl и экстрагируют водную фазу EtOAc . Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме с получением 5,47 г сырого продукта, который очищают с помощью системы Biotage Spl (SNAP340, Cu 100% Cu/EtOAc 8/2) с получением 1,48 г (48%) тозилированного альдегида. МС (m/z) 300 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадия 2: К 1-[(4-метилбензол)сульфонил]-1H-индол-6-карбальдегиду (1,46 г, 4,91 ммоль) в сухом CH_3CN (16 мл) добавляют (карбэтоксиметил)трифенилфосфоран (1,88 г, 5,4 ммоль) и перемешивают реакционную смесь при 40°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом и промывают раствором NaHCO_3 (5%), органический растворитель удаляют в вакууме с получением 2,8 г сырого продукта, который очищают с помощью системы Biotage SP4 (SNAPI00, от Cu 100% до Cu/EtOAc 8/2) с получением 1,26 (69%) указанного в заголовке соединения. МС (m/z) 370 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Получение 17

(E)-3-(3-фторфенил)акриальдегид



Стадия 1: К раствору (E)-3-(3-фторфенил)акриловой кислоты (2,88 г, 17,33 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляют EDC (3,49 г, 18,20 ммоль) и DMAP (0,212 г, 1,733 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 15 минут, затем добавляют этанол (10,12 мл, 173 ммоль) и перемешивают полученную реакционную смесь в

течение ночи. После этого реакционную смесь концентрируют, остаток переносят в ДХМ и промывают HCl, водой, насыщенным раствором бикарбоната натрия и затем насыщенным раствором соли. Органический слой сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением 3,06 г сырого продукта. Образец используют в следующей реакции без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ м.д.: 7,60-7,71 (м, 1H), 7,55 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,45 (тд, J=8,0, 6,1 Гц, 1H), 7,19-7,31 (м, 1H), 6,71 (д, J=16,2 Гц, 1H), 4,20 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,26 (т, J=7,1 Гц, 3H).

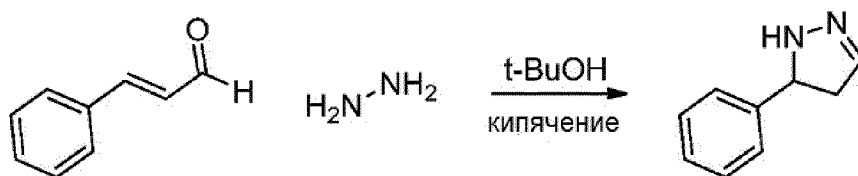
Стадия 2: Раствор (E)-этил-3-(3-фторфенил)акрилата (3,06 г, 15,76 ммоль) в ДХМ (2 мл ДХМ/ммоль сложного эфира) обрабатывают, медленно добавляя по каплям DIBAL-H (33,1 мл, 33,1 ммоль) в ДХМ при -78° С. Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов при -78° С, затем гасят 10% раствором NaOH и оставляют самопроизвольно нагреваться до температуры окружающей среды. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи для обеспечения разложения остаточного DIBAL-H с помощью NaOH. Органический слой промывают водой, 1N HCl и насыщенным раствором соли. Органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют с получением 1,81 г сырого продукта. Остаток используют непосредственно в следующей реакции без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 7,36 (тд, J=7,8, 6,3 Гц, 1H), 7,22-7,31 (м, 2H), 7,00-7,07 (м, 1H), 6,53-6,61 (м, 1H), 6,42-6,51 (м, 1H), 4,94 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,10-4,17 (м, 2H).

Стадия 3: К раствору (E)-3-(3-фторфенил)проп-2-ен-1-ола (1,81 г, 11,89 ммоль) в ДХМ (24 мл) добавляют 8 г целита и затем PCC (3,85 г, 17,84 ммоль). Реакцию контролируют с помощью ЖХ/МС. После завершения реакции смесь фильтруют и концентрируют. Полученное масло коричневого цвета очищают с помощью нормально-фазовой очистки (EtOAc в гексанах, от 10% до 60%). Чистые фракции собирают и концентрируют с получением 1,12 г указанного в заголовке соединения (63%). Структуру подтверждают с помощью ¹H ЯМР. ¹H ЯМР (400 М Гц, DMCO-d₆) δ м.д. 9,69 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,74 (д, J=15,92 Гц, 1H), 7,67 (дт, J=10,23, 1,96 Гц, 1H) 7,55 - 7,64 (м, 1H), 7,51 (тд, J=7,89, 5,94 Гц, 1H), 7,23-7,40 (м, 1H),

6,94 (дд, J=16,04, 7,71 Гц, 1H).

Получение 18

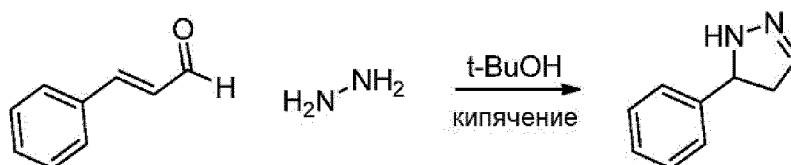
5-Фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол



Гидразин (6,84 мл, 190 ммоль) кипятят с обратным холодильником. К раствору по каплям добавляют раствор коричневого альдегида (10 г, 76 ммоль) в трет-бутаноле (20 мл) и кипятят с обратным холодильником полученную смесь в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт разбавляют ДХМ и промывают водой. Объединенные органические слои промывают водой, затем сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразола (9,4 г, 64,3 ммоль, выход 85%) в виде масла желтого цвета. Продукт используют в следующей реакции без дополнительной очистки. МС (m/z) 147 ($\text{M}+\text{H}^+$).

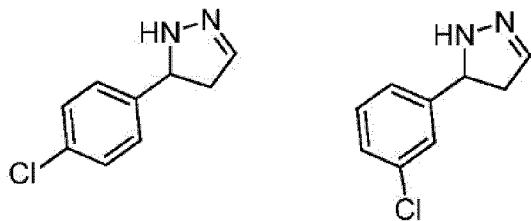
Получение 19

5-Фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол



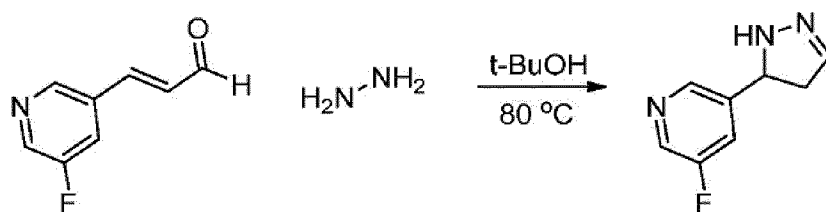
Гидразин (6,84 мл, 190 ммоль) нагревают с обратным холодильником до температуры кипения. К раствору по каплям добавляют раствор коричневого альдегида (10 г, 76 ммоль) в трет-бутаноле (20 мл) и кипятят полученную смесь с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт разбавляют ДХМ и промывают водой. Объединенные органические слои промывают водой, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразола (9,4 г, 64,3 ммоль, выход 85%) в виде масла желтого цвета. Продукт используют в следующей реакции без дополнительной очистки. МС (m/z) 147 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Представленные ниже промежуточные соединения, используемые для синтеза соединений, указанных в заголовках примеров, получают в соответствии с методиками, аналогичными описанным выше.



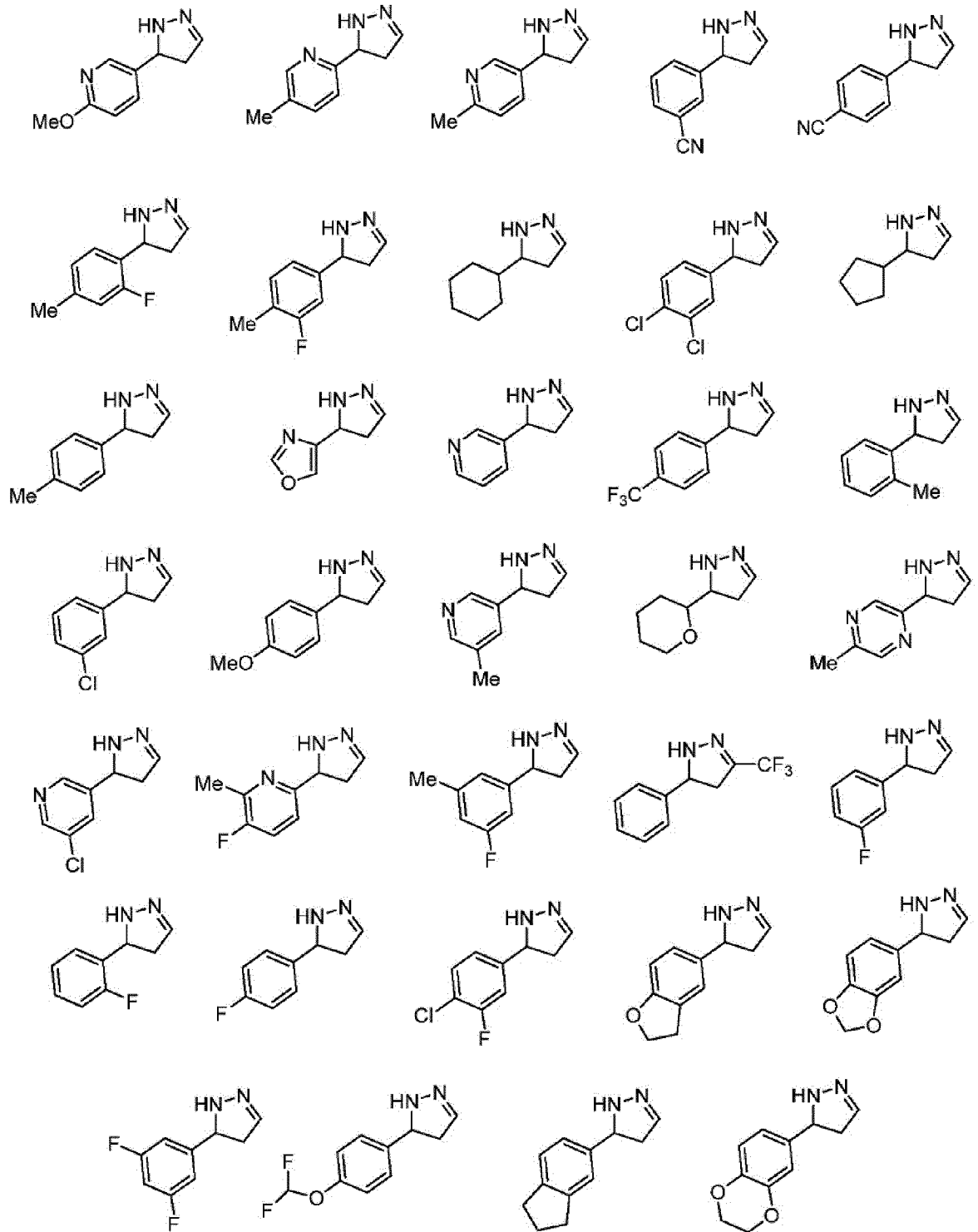
Получение 20

3-(4,5-Дигидро-1H-пиразол-5-ил)-5-фторпиридин



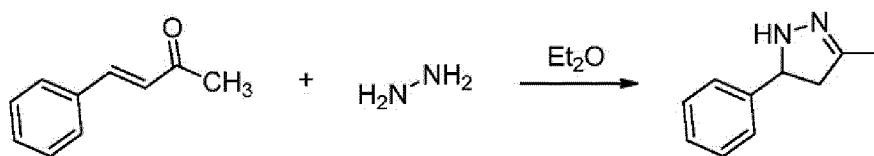
Гидразин-моногидрат (65% масс./масс. в воде, 2,46 мл, 33,1 ммоль) добавляют к раствору 3-(5-фторпиридин-3-ил)проп-2-енала (1 г, 6,62 ммоль) в трет-бутаноле (25 мл). Реакционный раствор нагревают до 80° С и выдерживают при указанной температуре в течение ночи, затем растворитель удаляют в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью флэш-хроматографии (силикагель; от АсОEt 100% до АсОEt/MeOH 97/3) с получением 3-(4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ил)-5-фторпиридина в виде масла оранжевого цвета (0,800 г, выделение 73,2%). МС (m/z) 156 (M+H⁺).

Представленные ниже промежуточные соединения, используемые для синтеза соединений, указанных в заголовках примеров, получают в соответствии с методиками, аналогичными описанным выше при температуре реакции в интервале 80–95° С. В некоторых случаях этанол заменяют трет-бутанолом. В некоторых случаях сырую реакцию смесь распределяет между органическим растворителем, таким как ДХМ, и водой; органическую фазу сушат и концентрируют и используют выделенный сырой продукт в следующей стадии без дополнительной очистки.



Получение 21

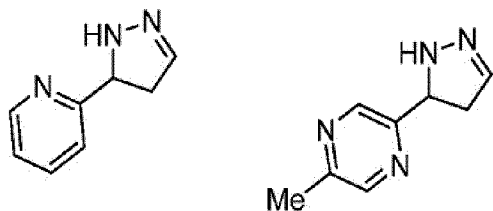
3-Метил-5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол



Гидразин-гидрат (2,6 мл, 82,2 ммоль) растворяют в Et₂O (15 мл) и раствор охлаждают до 0° С на ледяной бане. К полученному

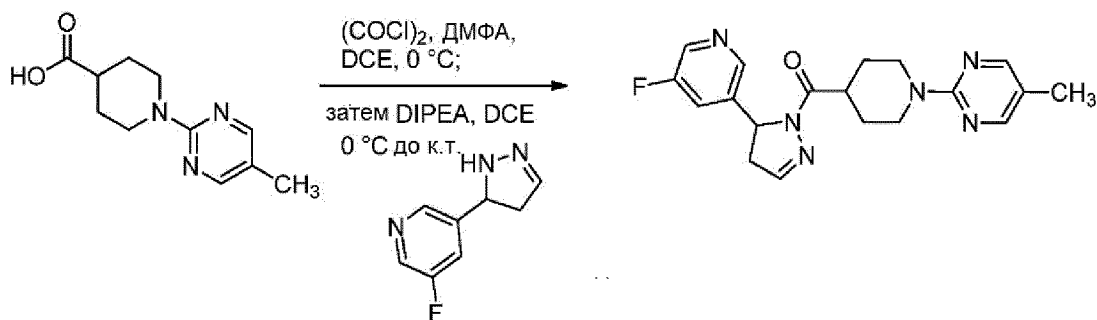
раствору медленно добавляют (Е)-4-фенилбут-3-ен-2-он (1 г, 6,85 ммоль), растворенный в Et₂O (10 мл), и перемешивают реакционную смесь в течение 18 часов, нагревая реакционную смесь в течение этого времени до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и распределяют между ДХМ (100 мл) и водой (100 мл), водную фазу отделяют и промывают дополнительной порцией ДХМ (100 мл), объединенные органические фракции концентрируют в вакууме с получением масла желтого цвета (1,153 г). МС (m/z) 147 (M+H⁺) 161,1.

Представленные ниже промежуточные соединения, используемые для синтеза соединений, указанных в заголовках примеров, получают в соответствии с методиками, аналогичными описанным выше.



Пример 1

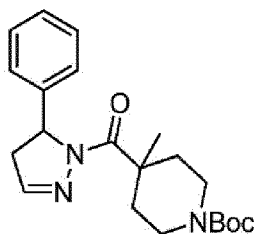
(5-(5-Фторпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(1-(5-метилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метанон



К раствору оксалилхлорида в сухом DCE (1 мл) при 0° С добавляют одну каплю ДМФА. Смесь перемешивают в течение 10 минут, затем при 0° С добавляют раствор 1-(5-метилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (135 мг, 0,52 ммоль) в сухом DCE (2 мл). Смесь перемешивают в течение 45 минут, затем по каплям при 0° С добавляют раствор 3-(4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ил)-5-фторпиридина (86 мг, 0,52 ммоль) и DIPEA (0,27 мл, 1,56 ммоль) в сухом DCE (2 мл). Смесь оставляют нагреваться до

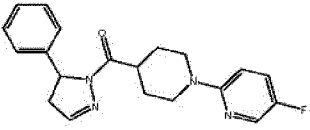
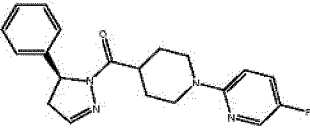
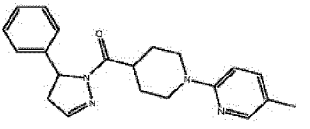
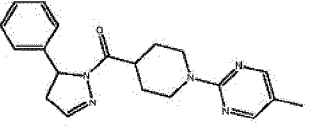
комнатной температуры и перемешивают при указанной температуре в течение 30 минут. Раствор концентрируют и очищают с обращенной фазой (2×), получая указанное в заголовке соединение (21 мг, 0,057 ммоль, чистота 99% (согласно УФ а/а), выделение 11%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 8,47 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,28 (т, J=1,6 Гц, 1H), 8,20 (д, J=0,8 Гц, 2H), 7,46 (дт, J=9,6, 2,4 Гц, 1H), 7,28 (т, J=1,6 Гц, 1H), 5,40 (дд, J=12,0, 5,2 Гц, 1H), 4,59 (дд, J=13,1, 2,8 Гц, 2H), 3,52 (ддд, J=19,0, 12,1, 1,5 Гц, 1H), 3,29-3,39 (м, 1H), 2,88-2,98 (м, 2H), 2,84 (ддд, J=18,9, 5,3, 1,8 Гц, 1H), 2,07 (с, 3H), 1,69-1,88 (м, 2H), 1,31-1,52 (м, 2H). МС (m/z) 369 (M+H⁺).

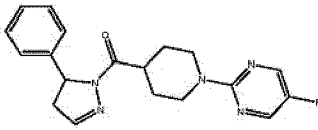
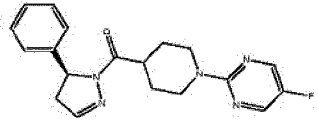
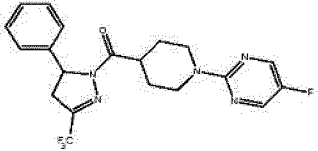
Представленный ниже промежуточный продукт синтезируют аналогичным образом:

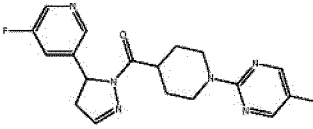
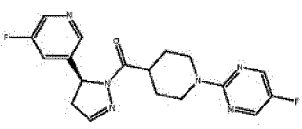
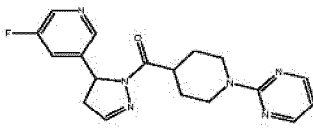
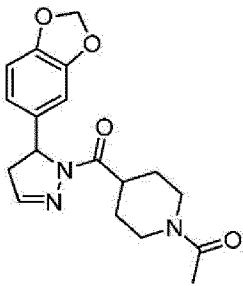


Представленные ниже соединения синтезируют аналогичным образом. Соединения выделяют в виде рацематов. Хиральное ВЭЖХ разделение для выделения единственного активного энантиомера проводят для отдельных примеров, как показано на структуре. Абсолютную конфигурацию активного энантиомера определяют как (S) в каждом случае на основе на определении (S)-2,2-диметил-1-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-она в качестве активного энантиомера, как описано в примере 13. Метод получения: колонка Chiralcel OD-H 30 мм × 25 см; 30% этанол/гептан, скорость истечения=30 мл/мин., длина волны 215 нм.

Прим.	Название	Структура	¹ H ЯМР ЖХ время удерживания (мин.)	МС (M+H) +
-------	----------	-----------	--	------------------

2	(1-(5-Фторпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,07 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 7,47 (ддд, $J=9,2, 8,3, 3,2$ Гц, 1H), 7,28-7,36 (м, 2H), 7,19-7,27 (м, 2H), 7,07-7,14 (м, 2H), 6,87 (дд, $J=9,3, 3,3$ Гц, 1H), 5,31 (дд, $J=11,9, 4,8$ Гц, 1H), 4,22 (д, $J=12,9$ Гц, 2H), 3,49 (ддд, $J=18,8, 11,9, 1,6$ Гц, 1H), 3,26-3,36 (м, 1H), 2,81-2,94 (м, 2H), 2,67 (ддд, $J=18,8, 4,7, 1,8$ Гц, 1H), 1,68-1,90 (м, 2H), 1,41-1,62 (м, 2H).	353
3	(S)-(1-(5-Фторпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,07 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,47 (ддд, $J=9,3, 8,3, 3,2$ Гц, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,23 (м, 2H), 7,11 (м, 2H), 6,87 (дд, $J=9,3, 3,4$ Гц, 1H), 5,31 (дд, $J=12,0, 4,6$ Гц, 1H), 4,22 (м, 2H), 3,49 (м, 1H), 3,32 (м, 1H), 2,88 (м, 2H), 2,67 (ддд, $J=18,8, 4,6, 1,7$ Гц, 1H), 1,87 (м, 1H), 1,74 (м, 1H), 1,53 (м, 2H). ЖХ - метод 3: 1,00 мин.	353
4	(1-(5-Метилпиперидин-2-ил)пиперидин-4-ил)(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,90-7,94 (м, 1H), 7,28-7,37 (м, 3H), 7,20-7,26 (м, 2H), 7,07-7,13 (м, 2H), 6,75 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,30 (дд, $J=12,0, 4,7$ Гц, 1H), 4,24 (д, $J=12,9$ Гц, 2H), 3,49 (ддд, $J=18,8, 11,9, 1,6$ Гц, 1H), 3,26-3,36 (м, 1H), 2,76-2,89 (м, 2H), 2,67 (ддд, $J=18,9, 4,5, 1,8$ Гц, 1H), 2,12 (с, 3H), 1,63-1,88 (м, 2H), 1,41-1,60 (м, 2H)	349
5	(1-(5-Метилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,20 (д, $J=0,8$ Гц, 2H), 7,28-7,35 (м, 2H), 7,20-7,26 (м, 2H), 7,07-7,13 (м, 2H), 5,30 (дд, $J=11,9, 4,5$ Гц, 1H), 4,60 (д, $J=12,4$ Гц, 2H), 3,49 (ддд, $J=18,9, 11,9, 1,5$ Гц, 1H), 3,30-3,41 (м, 1H), 2,94 (ддд, $J=12,7, 7,6, 2,7$ Гц, 2H), 2,67 (ддд, $J=18,9, 4,5, 1,8$	350

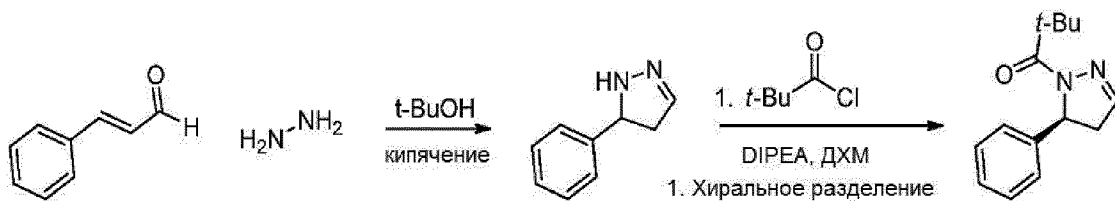
			Гц, 1H), 2,06 (с, 3H), 1,67-1,89 (м, 2H), 1,34-1,54 (м, 2H)	
6	(1-(5-Фторпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,43 (д, J=0,8 Гц, 2H), 7,27-7,36 (м, 2H), 7,19-7,26 (м, 2H), 5,31 (дд, J=11,7, 4,7 Гц, 1H), 4,56 (д, J=12,6 Гц, 2H), 3,49 (ддд, J=18,9, 11,9, 1,5 Гц, 1H), 3,29-3,42 (м, 1H), 3,00 (тдд, J=12,7, 7,7, 2,8 Гц, 2H), 2,67 (ддд, J=18,8, 4,7, 1,8 Гц, 1H), 1,88 (д, J=11,1 Гц, 1H), 1,74 (д, J=11,4 Гц, 1H), 1,35-1,56 (м, 2H)	354
7	(S)-(1-(5-Фторпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ=8,42 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,34-7,28 (м, 2H), 7,25-7,20 (м, 2H), 7,12-7,08 (м, 2H), 5,30 (дд, J=12,0, 4,6 Гц, 1H), 4,59-4,52 (м, 2H), 3,49 (ддд, J=18,9, 11,9, 1,5 Гц, 1H), 3,36 (тт, J=11,5, 3,8 Гц, 1H), 3,05-2,95 (м, 2H), 2,67 (ддд, J=19,0, 4,6, 1,8 Гц, 1H), 1,91-1,70 (м, 2H), 1,56-1,37 (м, 2H). ЖХ - метод 3: 1,15 мин.	354
8	(1-(5-Фторпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)(5-фенил-3-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,34-8,50 (м, 2H) 7,33-7,43 (м, 2H) 7,24-7,32 (м, 1H) 7,12-7,24 (м, 2H) 5,63 (дд, J=12,3, 5,3 Гц, 1H) 4,45-4,63 (м, 2H) 3,82 (ддд, J=18,7, 12,5, 1,8 Гц, 1H) 3,32-3,45 (м, 1H), 3,01-3,12 (м, 2H), 2,85-2,99 (м, 1H), 1,87 (д, J=11,1 Гц, 1H) 1,77 (д, J=11,3 Гц, 1H), 1,31-1,61 (м, 2H) ЖХ - метод 2: 1,34 мин.	422

9	(5-(5-Фторпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)(1-(5-фторпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 8,47 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,43 (д, J=0,8 Гц, 2H), 8,28 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,47 (дт, J=9,9, 2,3 Гц, 1H), 7,28 (т, J=1,6 Гц, 1H), 5,40 (дд, J=12,1, 5,3 Гц, 1H), 4,56 (д, J=10,6 Гц, 2H), 3,52 (ддд, J=18,9, 12,1, 1,5 Гц, 1H), 3,29-3,40 (м, 1H), 2,93-3,05 (м, 2H), 2,84 (ддд, J=19,1, 5,2, 1,8 Гц, 1H), 1,71-1,91 (м, 2H), 1,34-1,54 (м, 2H).	373
10	(S)-(5-(5-Фторпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)(1-(5-фторпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 8,47 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,43 (с, 2H), 8,29 (с, 1H), 7,47 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 5,41 (дд, J=11,9, 5,0 Гц, 1H), 4,56 (д, J=12,1 Гц, 2H), 3,52 (дд, J=18,8, 12,1 Гц, 1H), 3,35 (м, 1H), 2,99 (м, 2H), 2,84 (дд, J=19,0, 4,2 Гц, 1H), 1,87 (д, J=12,1 Гц, 1H), 1,76 (д, J=12,1 Гц, 1H), 1,45 (м, 2H). ЖХ - метод 3: 0,94 мин.	373
11	(5-(5-Фторпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)(1-(пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 8,47 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,33 (д, J=4,8 Гц, 2H), 8,28 (с, 1H), 7,46 (дт, J=9,7, 2,2 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,59 (т, J=4,8 Гц, 1H), 5,40 (дд, J=12,0, 5,3 Гц, 1H), 4,65 (д, J=12,0 Гц, 2H), 3,51 (ддд, J=19,1, 12,0, 1,5 Гц, 1H), 3,28-3,42 (м, 1H), 2,91-3,03 (м, 2H), 2,83 (ддд, J=19,0, 5,2, 1,6 Гц, 1H), 1,70-1,92 (м, 2H), 1,31-1,55 (м, 2H).	355
12	1-(4-(5-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 7,21 (с, 1H), 6,84 (д, J=8 Гц, 1H), 6,63 (м, 1H), 6,59 (м, 1H), 5,98 (с, 2H), 5,22 (дд, J=12, 4,6 Гц, 1H), 4,35 (м, 1H), 3,82 (д, J=13,5 Гц, 1H), 3,43 (дд, J=18,5, 11,9 Гц, 1H), 3,27 (м, 1H), 3,09 (м, 1H), 2,63 (м, 2H), 1,98 (с, 3H), 1,80	344

			(m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,55-1,25 (m, 2H) ЖХ - метод 1: 1,85 мин.	
--	--	--	--	--

Пример 13

(S)-2,2-Диметил-1-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил) пропан-1-он

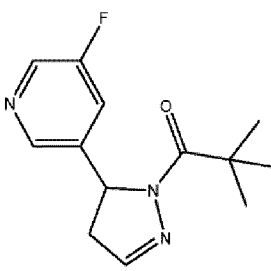
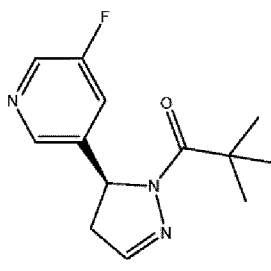


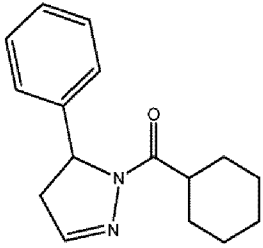
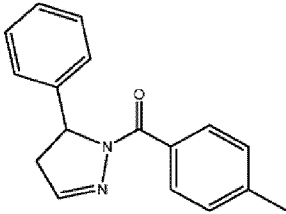
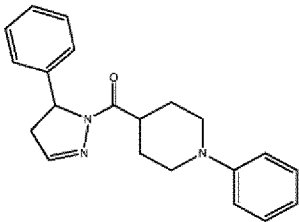
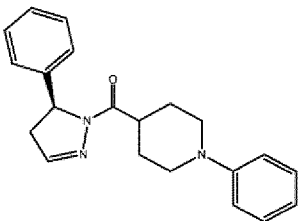
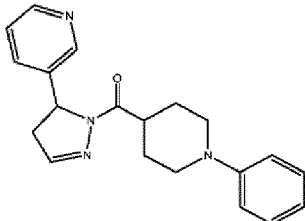
Стадия 1: Гидразин (6,84 мл, 190 ммоль) нагревают с обратным холодильником до температуры кипения. К раствору по каплям добавляют раствор коричневого альдегида (10 г, 76 ммоль) в трет-БуОН (20 мл) и кипятят полученную смесь с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт разбавляют ДХМ и промывают водой. Объединенные органические слои промывают водой, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразола (9,4 г, 64,3 ммоль, выход 85%) в виде масла желтого цвета. Продукт используют в следующей реакции без дополнительной очистки. МС (m/z) 147 ($M+H^+$).

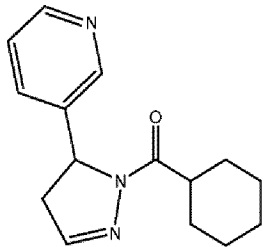
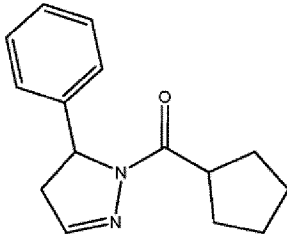
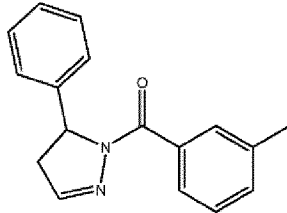
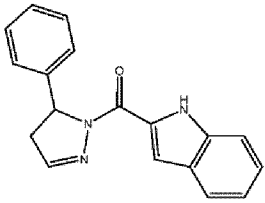
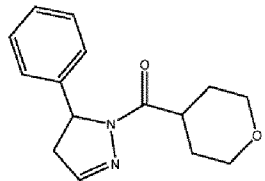
Стадия 2: К раствору 5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразола (150 мг, 1,026 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляют DIPEA (0,376 мл, 2,155 ммоль) и затем пивалоилхлорид (0,153 мл, 1,129 ммоль). Реакция является очень экзотермической. Спустя 15 минут образец реакционной смеси подвергают ЖХ/МС анализу, который показывает, что реакция завершена. Реакционную смесь концентрируют, затем растворяют в ДМСО и очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с получением чистого рацемата. ^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1,25 (с, 9H), 2,55 (ддд, $J=18,7$, 4,6, 1,8 Гц, 1H), 3,37 (ддд, $J=18,8$, 11,9, 1,6 Гц, 1H), 5,31 (дд, $J=11,9$, 4,6 Гц, 1H), 7,05-7,12 (м, 2H), 7,18 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,20-7,25 (м, 1H), 7,28-7,34 (м, 2H). МС (m/z) 231 ($M+H^+$).

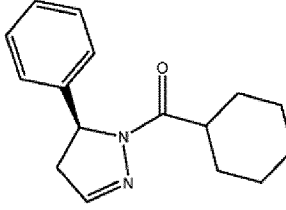
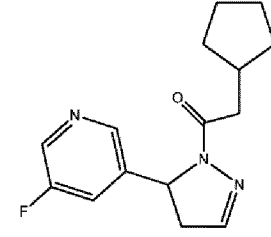
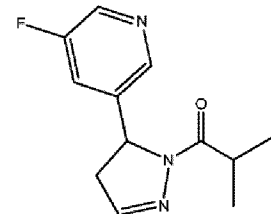
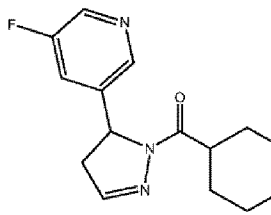
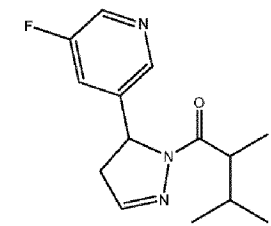
Энантиомеры разделяют с помощью хиральной ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка IC, 10:90 EtOH:гептан) с получением 75 мг (30%) (S)-2,2-диметил-1-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-она. Абсолютные конфигурации (R) и (S) энантиомеров определяют помощью *ab initio* VCD анализа. МС (m/z) 231 (M+H⁺). ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ м.д.: 7,28-7,36 (м, 1H), 7,16-7,27 (м, 1H), 7,04-7,12 (м, 1H), 5,32 (дд, J=11,9, 4,5 Гц, 1H), 3,38 (ддд, J=18,9, 11,9, 1,5 Гц, 1H), 2,56 (ддд, J=18,8, 4,5, 1,8 Гц, 1H), 1,26 (с, 9H).

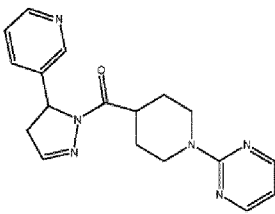
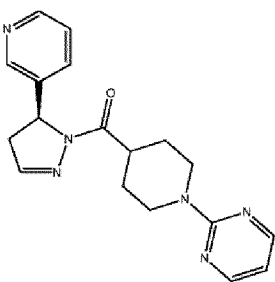
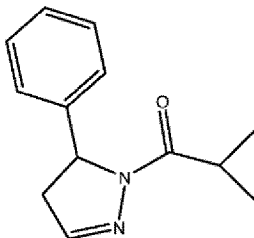
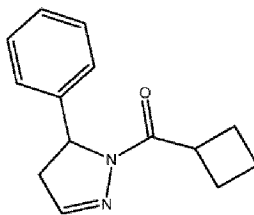
Представленные ниже соединения синтезируют аналогичным образом с использованием трет-БуОН или EtOH в качестве растворителя на стадии 1, ДХМ или ДМСО в качестве растворителя на стадии 2 и DIPEA или TEA в качестве аминного основания. Соединения выделяют в виде рацематов. Разделение с помощью хиральной ВЭЖХ, как и в приведенном выше примере, проводят для отдельных примеров, как показано в структуре. Абсолютную конфигурацию активного энантиомера определяют как (S) в каждом случае на основе определения (S)-2,2-диметил-1-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-она в качестве активного энантиомера, как описано выше. Полимер-связанный DIPEA используют в примере 68 (см. таблицу).

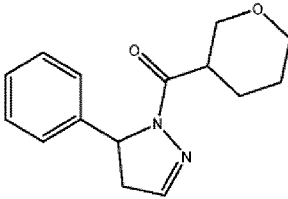
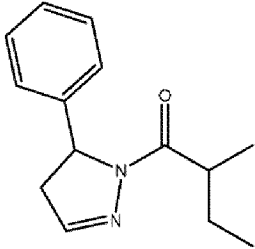
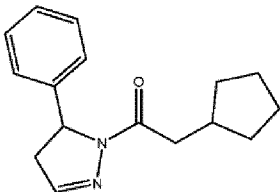
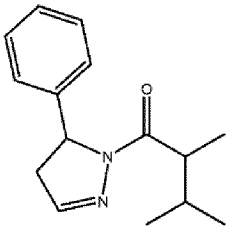
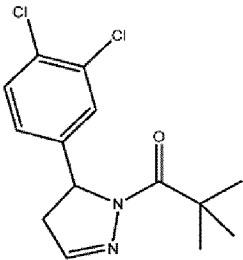
Прим.	Название	Структура	¹ H ЯМР ЖХ время удерживания (мин.)	МС (M+H) ⁺
14	1-(5-(5-Фторпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,47 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,25 (т, J=1,6 Гц, 1H), 7,40 (дт, J=9,7, 2,2 Гц, 1H), 7,24 (т, J=1,6 Гц, 1H), 5,41 (дд, J=12,1, 5,1 Гц, 1H), 3,26-3,47 (м, 1H), 2,73 (ддд, J=18,9, 5,1, 1,8 Гц, 1H), 1,25 (с, 9H).	250
15	(S)-1-(5-(5-Фторпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,48 (уш. с, 1H), 8,26 (уш. с, 1H), 7,41 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 5,41 (дд, J=11,9, 5,1 Гц, 1H), 3,41 (дд, J=18,6, 12,5 Гц, 1H), 2,73 (дд, J=18,9, 3,5 Гц, 1H), 1,25 (с, 9H).	250

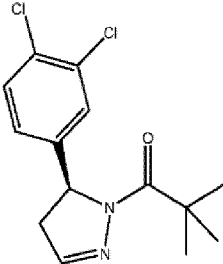
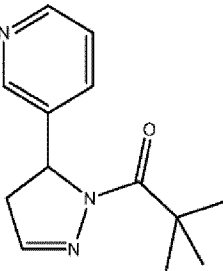
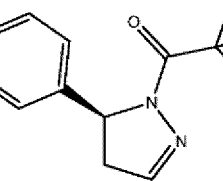
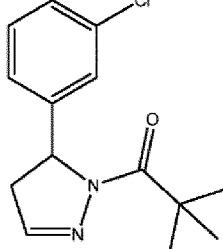
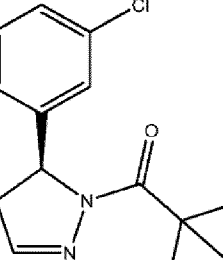
16	Циклогексил-(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)метанон		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,29-7,38 (м, 2Н), 7,22-7,28 (м, 1Н), 7,19 (т, $J=1,5$ Гц, 1Н), 7,08-7,14 (м, 2Н), 5,31 (дд, $J=11,8, 4,6$ Гц, 1Н), 3,48 (ддд, $J=18,9, 12,1, 1,5$ Гц, 1Н), 3,08 (ддд, $J=11,0, 7,6, 3,5$ Гц, 1Н), 2,66 (ддд, $J=18,8, 4,7, 1,8$ Гц, 1Н), 1,57-1,89 (м, 5Н), 1,07-1,44 (м, 5Н).	257
17	(5-Фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) (п-толил)метанон		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,70 (д, $J=8,3$ Гц, 2Н), 7,34-7,41 (м, 2Н), 7,21-7,33 (м, 6Н), 5,55 (дд, $J=11,8, 5,3$ Гц, 1Н), 3,55 (ддд, $J=18,9, 11,8, 1,5$ Гц, 1Н), 2,76 (ддд, $J=18,9, 5,0, 1,8$ Гц, 1Н), 2,38 (с, 3Н).	265
18	(5-Фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) (1-фенилпиперидин-4-ил)метанон		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,32-7,38 (м, 2Н), 7,18-7,29 (м, 4Н), 7,14 (д, $J=7,2$ Гц, 2Н), 6,95 (д, $J=8,1$ Гц, 2Н), 6,77 (т, $J=7,2$ Гц, 1Н), 5,34 (дд, $J=11,8, 4,6$ Гц, 1Н), 3,75 (д, $J=12,5$ Гц, 2Н), 3,52 (ддд, $J=18,9, 11,9, 1,4$ Гц, 1Н), 3,20-3,29 (м, 1Н), 2,66-2,82 (м, 3Н), 1,76-1,96 (м, 2Н), 1,58-1,75 (м, 2Н).	334
19	(S)-(5-Фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) (1-фенилпиперидин-4-ил)метанон		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,33 (м, 2Н), 7,21 (м, 4Н), 7,12 (м, 2Н), 6,93 (д, $J=7,8$ Гц, 2Н), 6,75 (т, $J=7,2$ Гц, 1Н), 5,32 (дд, $J=12,0, 4,6$ Гц, 1Н), 3,73 (м, 2Н), 3,49 (ддд, $J=18,9, 11,9, 1,5$ Гц, 1Н), 3,23 (м, 1Н), 2,73 (м, 3Н), 1,90 (д, $J=12,0$ Гц), 1,77 (м, 1Н), 1,65 (м, 2Н). ЖХ - метод 3: 1,23 мин.	334
20	(1-Фенилпиперидин-4-ил) (5-(пиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)метанон		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,38-8,51 (м, 2Н), 7,53 (дт, $J=7,9, 2,0$ Гц, 1Н), 7,38 (дд, $J=7,6, 4,9$ Гц, 1Н), 7,29 (т, $J=1,6$ Гц, 1Н), 7,18-7,25 (м, 2Н), 6,95 (д, $J=7,9$ Гц, 2Н), 6,76 (т, $J=7,2$ Гц, 1Н), 5,39 (дд, $J=11,9, 4,9$ Гц, 1Н), 3,74 (д, $J=12,3$ Гц, 2Н), 3,54 (ддд,	335

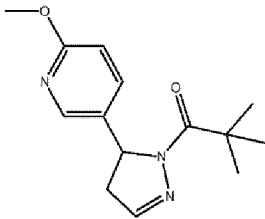
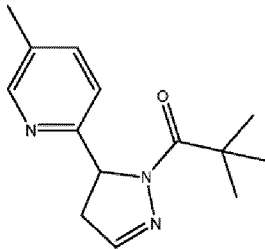
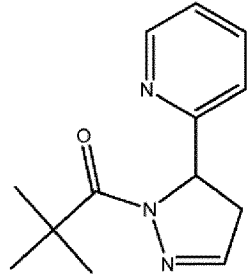
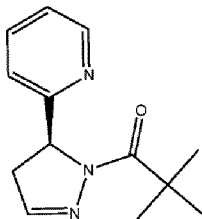
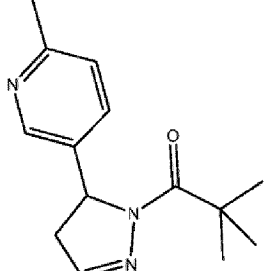
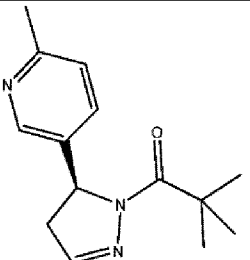
			$J=18,9, 12,1, 1,5$ Гц, 1Н), 3,24 (ддт, $J=11,6, 7,8, 3,8$ Гц, 1Н), 2,67-2,85 (м, 3Н), 1,53-1,96 (м, 4Н).	
21	Циклогексил-(5-(пиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)метанон		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,36-8,50 (м, 2Н), 7,50 (дт, $J=7,9, 2,0$ Гц, 1Н), 7,37 (дд, $J=7,5, 4,8$ Гц, 1Н), 7,24 (т, $J=1,6$ Гц, 1Н), 5,36 (дд, $J=11,9, 4,9$ Гц, 1Н), 3,51 (ддд, $J=18,9, 12,0, 1,5$ Гц, 1Н), 3,06 (ддд, $J=11,1, 7,9, 3,4$ Гц, 1Н), 2,77 (ддд, $J=19,0, 4,9, 1,8$ Гц, 1Н), 1,59-1,85 (м, 5Н), 1,09-1,42 (м, 5Н).	258
22	Циклопентил-(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)метанон		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,30-7,38 (м, 2Н), 7,23-7,29 (м, 1Н), 7,19 (т, $J=1,5$ Гц, 1Н), 7,10-7,16 (м, 2Н), 5,32 (дд, $J=11,8, 4,6$ Гц, 1Н), 3,41-3,55 (м, 2Н), 2,68 (ддд, $J=18,8, 4,7, 1,8$ Гц, 1Н), 1,49-1,96 (м, 8Н).	243
23	(5-Фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) (м-толил) метанон		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,52-7,58 (м, 2Н), 7,22-7,42 (м, 8Н), 5,55 (дд, $J=11,7, 5,2$ Гц, 1Н), 3,56 (ддд, $J=18,9, 11,8, 1,5$ Гц, 1Н), 2,76 (ддд, $J=18,9, 5,0, 1,8$ Гц, 1Н), 2,37 (с, 3Н).	265
24	(1Н-индол-2-ил) (5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,49 (уш. с, 1Н), 7,69 (д, $J=7,9$ Гц, 1Н), 7,43-7,52 (м, 3Н), 7,32-7,40 (м, 2Н), 7,20-7,31 (м, 4Н), 7,07 (т, $J=7,3$ Гц, 1Н), 5,63 (дд, $J=11,7, 4,5$ Гц, 1Н), 3,60 (ддд, $J=18,8, 11,8, 1,2$ Гц, 1Н), 2,81 (ддд, $J=18,8, 4,5, 1,6$ Гц, 1Н).	290
25	(5-Фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) (тетрагидро-о-2Н-пиран-4-ил) метанон		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,31-7,37 (м, 2Н), 7,21-7,29 (м, 2Н), 7,08-7,16 (м, 2Н), 5,33 (дд, $J=11,8, 4,6$ Гц, 1Н), 3,89 (дт, $J=11,2, 3,3$ Гц, 2Н), 3,26-3,56 (м, 4Н), 2,69 (ддд, $J=19,0, 4,7, 1,8$ Гц, 1Н), 1,48-1,78 (м, 4Н).	259

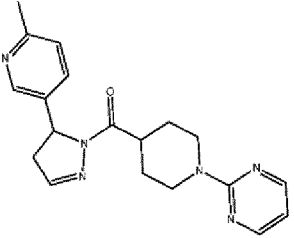
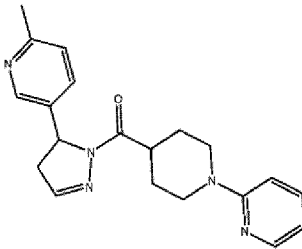
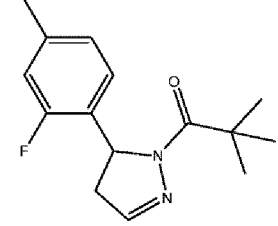
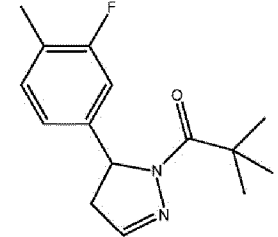
26	(S)- (5-Фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) (тетрагидро-о-2Н-пиран-4-ил) метанон		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ =7,35-7,29 (м, 2Н), 7,26-7,20 (м, 2Н), 7,12-7,08 (м, 2Н), 5,30 (дд, J =11,7, 4,6 Гц, 1Н), 3,86 (тд, J =11,0, 3,4 Гц, 2Н), 3,47 (ддд, J =18,9, 11,9, 1,5 Гц, 1Н), 3,41-3,24 (м, 3Н), 2,66 (ддд, J =18,8, 4,6, 1,7 Гц, 1Н), 1,75-1,68 (м, 1Н), 1,62-1,46 (м, 3Н). ЖХ - метод 3: 0,82 мин.	259
27	2-Циклопентил-1-(5-(5-фторпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) этанон		^1H ЯМР (CDCl_3) δ м.д. 8,30-8,49 (м, 2Н), 7,24 (дт, J =9,0, 2,2 Гц, 1Н), 6,99-7,03 (м, 1Н), 5,47 (дд, J =12,1, 5,3 Гц, 1Н), 3,52 (ддд, J =18,7, 12,2, 1,5 Гц, 1Н), 2,78-2,92 (м, 2Н), 2,63-2,76 (м, 1Н), 2,34 (дт, J =15,5, 7,8 Гц, 1Н), 1,78-1,91 (м, 2Н), 1,50-1,74 (м, 4Н), 1,14-1,35 (м, 2Н).	276
28	1-(5-(5-Фторпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1-он		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,49 (д, J =2,6 Гц, 1Н), 8,31 (с, 1Н), 7,47 (дт, J =9,6, 2,1 Гц, 1Н), 7,26 (с, 1Н), 5,41 (дд, J =12,1, 5,3 Гц, 1Н), 3,53 (ддд, J =19,0, 12,1, 1,4 Гц, 1Н), 3,24-3,37 (м, 1Н), 2,85 (ддд, J =19,0, 5,3, 1,6 Гц, 1Н), 1,06 (дд, J =10,5, 6,8 Гц, 6Н).	236
29	Циклогексил-(5-(5-фторпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,49 (д, J =2,6 Гц, 1Н), 8,29 (с, 1Н), 7,45 (дт, J =9,7, 2,2 Гц, 1Н), 7,24 (с, 1Н), 5,41 (дд, J =12,1, 5,3 Гц, 1Н), 3,52 (ддд, J =19,0, 12,1, 1,4 Гц, 1Н), 2,99-3,12 (м, 1Н), 2,83 (ддд, J =19,0, 5,3, 1,6 Гц, 1Н), 1,57-1,87 (м, 5Н), 1,10-1,42 (м, 5Н).	276
30	1-(5-(5-Фторпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)-2,3-диметилбутан-1-он		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,50 (д, J =2,9 Гц, 1Н), 8,29-8,37 (м, 1Н), 7,43-7,53 (м, 1Н), 7,23-7,30 (м, 1Н), 5,37-5,50 (м, 1Н), 3,48-3,61 (м, 1Н), 3,02-3,16 (м, 1Н), 2,79-2,94 (м, 1Н), 1,76-1,94 (м, 1Н), 0,96-1,06 (м, 3Н), 0,89	264

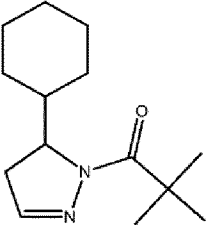
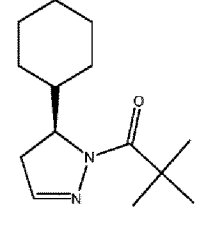
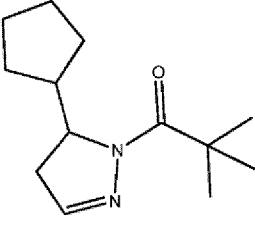
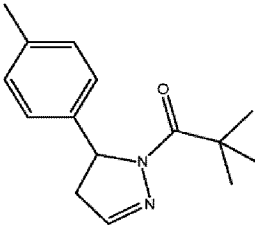
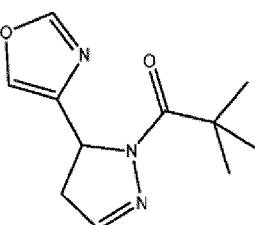
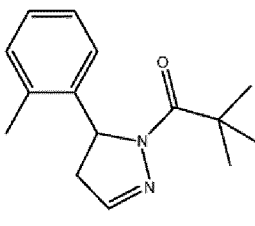
			(дд, $J=9,9, 6,8$ Гц, 4H), 0,81 (т, $J=6,4$ Гц, 2H).	
31	(5-(Пиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил) (1-(пиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил) метанон		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,48 (дд, $J=4,7, 1,6$ Гц, 1H), 8,42 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,36 (д, $J=4,8$ Гц, 2H), 7,52 (дт, $J=7,9, 2,0$ Гц, 1H), 7,37 (дд, $J=7,6, 4,5$ Гц, 1H), 7,30 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,61 (т, $J=4,7$ Гц, 1H), 5,39 (дд, $J=11,9, 4,9$ Гц, 1H), 4,61-4,73 (м, 2H), 3,54 (ддд, $J=19,0, 12,0, 1,6$ Гц, 1H), 3,34-3,45 (м, 1H), 2,93-3,06 (м, 2H), 2,80 (ддд, $J=19,0, 4,9, 1,8$ Гц, 1H), 1,73-1,92 (м, 2H), 1,36-1,57 (м, 2H).	337
32	(S)-(5-(Пиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил) (1-(пиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил) метанон		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,37-8,49 (м, 2H), 8,33 (д, $J=4,5$ Гц, 2H), 7,50 (дт, $J=7,9, 1,9$ Гц, 1H), 7,35 (дд, $J=7,7, 4,7$ Гц, 1H), 7,28 (т, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,59 (т, $J=4,7$ Гц, 1H), 5,36 (дд, $J=12,0, 4,9$ Гц, 1H), 4,57-4,69 (м, 2H), 3,52 (ддд, $J=19,0, 11,9, 1,6$ Гц, 1H), 3,26-3,42 (м, 1H), 2,90-3,03 (м, 2H), 2,78 (ддд, $J=19,0, 5,0, 1,8$ Гц, 1H), 1,68-1,92 (м, 2H), 1,32-1,55 (м, 2H).	337
33	2-Метил-1-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил) пропан-1-он		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,30-7,38 (м, 2H), 7,17-7,29 (м, 2H), 7,10-7,16 (м, 2H), 5,32 (дд, $J=11,9, 4,7$ Гц, 1H), 3,50 (ддд, $J=18,8, 11,9, 1,5$ Гц, 1H), 3,26-3,39 (м, 1H), 2,68 (ддд, $J=18,9, 4,6, 1,8$ Гц, 1H), 1,06 (дд, $J=15,3, 7,0$ Гц, 6H).	217
34	Циклобутил-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил) метанон		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,30-7,39 (м, 2H), 7,22-7,29 (м, 1H), 7,07-7,19 (м, 3H), 5,31 (дд, $J=11,8, 4,8$ Гц, 1H), 3,76 (quin, $J=8,5$ Гц, 1H), 3,47 (ддд, $J=18,9, 11,8, 1,5$ Гц, 1H), 2,67 (ддд, $J=18,9, 4,8, 1,8$ Гц, 1H), 2,04-2,22 (м, 4H), 1,87-2,02 (м, 1H), 1,70-1,83 (м, 1H).	229

35	(5-Фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил) (тетрагидро-2H-пиран-3-ил) метанон		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,30-7,37 (м, 2H), 7,22-7,29 (м, 2H), 7,12 (ддд, $J=6,9, 3,0, 2,0$ Гц, 2H), 5,27-5,35 (м, 1H), 3,86-4,01 (м, 1H), 3,77-3,85 (м, 1H), 3,50 (ддт, $J=18,9, 11,9, 1,6$ Гц, 1H), 3,23-3,39 (м, 3H), 2,69 (ддд, $J=18,8, 4,7, 1,1$ Гц, 1H), 1,82-2,03 (м, 1H), 1,51-1,71 (м, 3H).	259
36	2-Метил-1-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил) бутан-1-он		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,31-7,38 (м, 2H), 7,24-7,31 (м, 1H), 7,16-7,23 (м, 2H), 6,97 (с, 1H), 5,37-5,45 (м, 1H), 3,44 (ддд, $J=18,7, 12,0, 1,5$ Гц, 1H), 3,30 (дкв, $J=10,9, 7,0$ Гц, 1H), 2,78-2,88 (м, 1H), 1,76 (дтд, $J=13,5, 7,4, 3,6$ Гц, 1H), 1,48 (тд, $J=14,5, 7,2$ Гц, 1H), 1,12-1,21 (м, 3H), 0,85-0,98 (м, 3H).	
37	2-Циклопентил-1-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил) этанон		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,30-7,38 (м, 2H), 7,23-7,29 (м, 1H), 7,11-7,20 (м, 3H), 5,33 (дд, $J=11,8, 4,8$ Гц, 1H), 3,50 (ддд, $J=18,9, 12,1, 1,5$ Гц, 1H), 2,63-2,77 (м, 2H), 2,49-2,62 (м, 1H), 2,22 (дт, $J=15,3, 7,7$ Гц, 1H), 1,39-1,79 (м, 6H), 1,09-1,24 (м, 2H).	257
38	2,3-Диметил-1-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил) бутан-1-он		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,30-7,37 (м, 2H), 7,22-7,28 (м, 1H), 7,09-7,21 (м, 3H), 5,35 (дд, $J=11,7, 4,5$ Гц, 1H), 3,43-3,57 (м, 1H), 3,04-3,17 (м, 1H), 2,67 (ддд, $J=18,9, 4,7, 1,6$ Гц, 1H), 1,75-1,92 (м, 1H), 0,95-1,03 (м, 3H), 0,77-0,94 (м, 6H).	245
39	1-(5-(3,4-Дихлорфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,60 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,21 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J=8,3, 2,0$ Гц, 1H), 5,33 (дд, $J=12,1, 4,8$ Гц, 1H), 3,37 (ддд, $J=18,9, 11,9, 1,5$ Гц, 1H), 2,63 (ддд, $J=18,9, 4,8, 1,8$ Гц, 1H), 1,25 (с, 9H).	299/ 301/ 303

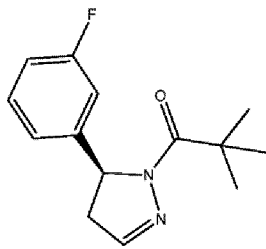
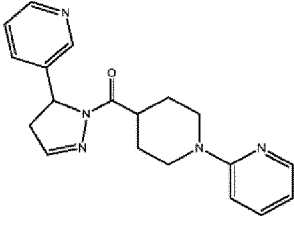
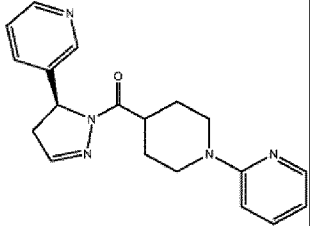
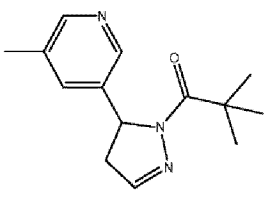
40	(S)-1-(5-(3,4-дихлорфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 7,60 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,35 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,07 (дд, J=8,3, 1,8 Гц, 1H), 5,33 (дд, J=12,0, 4,7 Гц, 1H), 3,34-3,43 (м, 1H), 2,63 (ддд, J=18,9, 4,7, 1,6 Гц, 1H), 1,25 (с, 9H).	299/ 301/ 303
41	2,2-Диметил-1-(5-(пиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-он		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,52 (дд, J=4,7, 1,4 Гц, 1H), 8,48 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,47 (дт, J=8,0, 1,8 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=8,0, 4,7 Гц, 1H), 6,97 (т, J=1,6 Гц, 1H), 5,43 (дд, J=12,0, 4,9 Гц, 1H), 3,39 (ддд, J=18,8, 12,0, 1,5 Гц, 1H), 2,73 (ддд, J=18,9, 4,9, 1,8 Гц, 1H), 1,35 (с, 9H).	232
42	(S)-2,2-Диметил-1-(5-(пиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-он		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,45 (дд, J=4,7, 1,4 Гц, 1H), 8,37 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,47 (дт, J=8,0, 1,8 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=8,0, 4,7 Гц, 1H), 7,23 (т, J=1,6 Гц, 1H), 5,37 (дд, J=12,0, 4,9 Гц, 1H), 3,41 (ддд, J=18,8, 12,0, 1,5 Гц, 1H), 2,66 (ддд, J=18,9, 4,9, 1,8 Гц, 1H), 1,25 (с, 9H).	232
43	1-(5-(3-хлорфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он		ЖХ - метод 2: 1,16 мин.	265/ 267
44	(S)-1-(5-(3-Хлорфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 7,36 (м, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,20 (м, 1H), 7,13 (м, 1H), 7,05 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,33 (дд, J=11,9, 4,5 Гц, 1H), 3,37 (ддд, J=18,9, 12,1, 1,6 Гц, 1H), 2,60 (ддд, J=18,9, 4,7, 1,9 Гц, 1H), 1,26 (с, 9H).	265/ 267

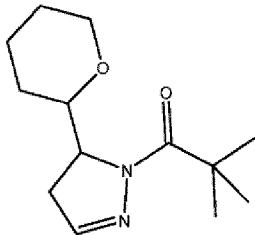
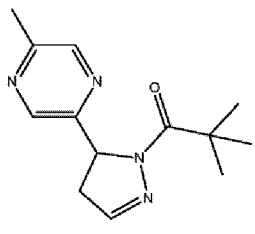
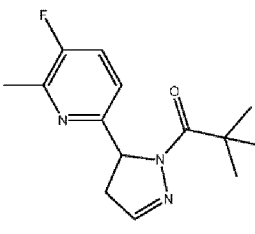
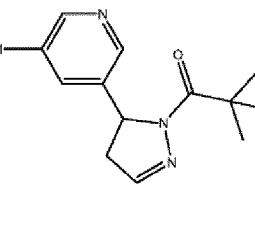
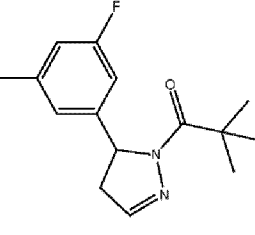
45	1-(5-(6-Метоксипиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,94 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,40 (дд, $J=8,6, 2,5$ Гц, 1H), 7,22 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,78 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,30 (дд, $J=12,0, 4,7$ Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,31-3,42 (м, 1H), 2,64 (ддд, $J=18,9, 4,8, 1,8$ Гц, 1H), 1,23 (с, 9H).	262
46	2,2-Диметил-1-(5-(5-метилпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-он		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,29-8,34 (м, 1H), 7,50-7,57 (м, 1H), 7,17 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,31 (дд, $J=12,0, 4,9$ Гц, 1H), 3,25-3,37 (м, 1H), 2,72 (ддд, $J=18,6, 4,9, 1,8$ Гц, 1H), 2,26 (с, 3H), 1,23 (с, 9H).	246
47	2,2-Диметил-1-(5-(пиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-он		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,60 (д, $J=4,3$ Гц, 1H), 7,96 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,41-7,49 (м, 1H), 7,29 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,22 (т, $J=1,5$ Гц, 1H), 5,43 (дд, $J=12,0, 5,4$ Гц, 1H), 3,39 (ддд, $J=18,8, 12,1, 1,6$ Гц, 1H), 2,81 (ддд, $J=18,7, 5,3, 1,8$ Гц, 1H), 1,25 (с, 9H).	232
48	(S)-2,2-Диметил-1-(5-(пиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-он		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,49 (м, 1H), 7,74 (тд, $J=7,6, 1,9$ Гц, 1H), 7,25 (ддд, $J=7,6, 4,8, 1,0$ Гц, 1H), 7,12-7,19 (м, 2H), 5,35 (дд, $J=12,1, 5,1$ Гц, 1H), 3,33-3,39 (м, 1H), 2,74 (ддд, $J=18,7, 5,1, 1,8$ Гц, 1H), 1,25 (с, 9H).	232
49	2,2-Диметил-1-(5-(6-метилпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-он		ЖХ - метод 2: 0,54 мин.	246
50	(S)-2,2-Диметил-1-(5-(6-метилпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-он		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,22 (м, 1H), 7,32-7,37 (м, 1H), 7,16-7,24 (м, 2H), 5,32 (дд, $J=12,0, 4,7$ Гц, 1H), 3,34-3,44 (м, 1H), 2,63 (ддд, $J=18,9, 4,6, 1,8$ Гц, 1H), 2,43 (с,	246

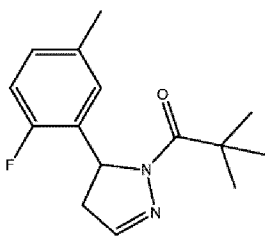
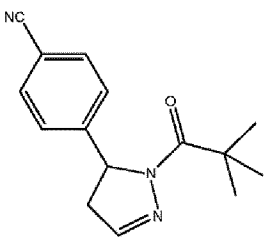
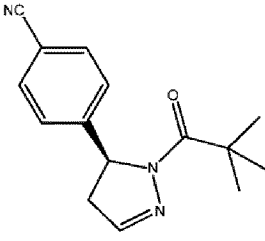
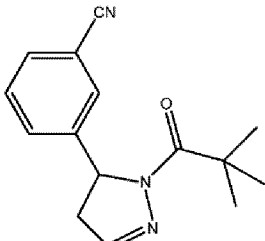
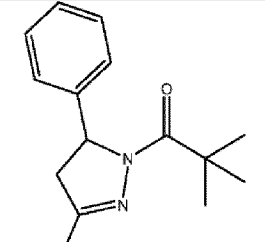
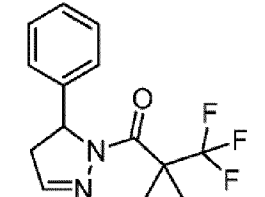
51	(5-(6-Метилпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил) (1-(пиридин-2-ил) пиперидин-4-ил) метанон		^1H ЯМР (500 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,34 (д, $J=4,1$ Гц, 3 Н), 8,25 (с, 1 Н), 7,38 (д, $J=8,0$ Гц, 1 Н), 7,27 (с, 1 Н), 7,20 (д, $J=8,0$ Гц, 1 Н), 6,59 (уш. с, 1 Н), 5,76 (с, 1 Н), 5,32 (дд, $J=11,5, 4,1$ Гц, 1 Н), 4,61-4,72 (м, 2 Н), 3,50 (дд, $J=18,8, 11,9$ Гц, 1 Н), 2,89-3,11 (м, 2 Н), 2,75 (дд, $J=18,9, 3,8$ Гц, 1 Н), 2,43 (с, 3 Н), 1,83 (д, $J=13,2$ Гц, 1 Н), 1,75 (д, $J=13,4$ Гц, 1 Н), 1,33-1,57 (м, 2 Н). ЖХ - метод 2: 0,39 мин.	351
52	(5-(6-Метилпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил) (1-(пиридин-2-ил) пиперидин-4-ил) метанон		^1H ЯМР (500 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,25 (с, 1 Н) 8,09 (д, $J=4,7$ Гц, 1 Н), 7,50 (т, $J=7,7$ Гц, 1 Н), 7,38 (д, $J=8,0$ Гц, 1 Н), 7,27 (с, 1 Н), 7,20 (д, $J=8,0$ Гц, 1 Н), 6,82 (д, $J=8,5$ Гц, 1 Н), 6,59 (т, $J=5,8$ Гц, 1 Н), 5,76 (с, 1 Н), 5,32 (дд, $J=11,8, 4,4$ Гц, 1 Н), 4,30 (д, $J=12,1$ Гц, 2 Н), 3,50 (дд, $J=18,8, 11,9$ Гц, 1 Н), 2,80-2,98 (м, 2 Н), 2,75 (дд, $J=18,9, 4,7$ Гц, 1 Н), 2,43 (с, 3 Н), 1,82 (д, $J=12,6$ Гц, 1 Н), 1,78-1,28 (м, 2 Н). ЖХ - метод 2: 0,17 мин.	350
53	1-(5-(2-Фтор-4-метилфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,20 (т, $J=1,6$ Гц, 1Н), 6,92-7,03 (м, 2Н), 6,83-6,91 (м, 1Н), 5,42 (дд, $J=12,1, 5,1$ Гц, 1Н), 3,38 (ддд, $J=18,8, 12,1, 1,6$ Гц, 1Н), 2,57 (ддд, $J=18,7, 4,8, 1,5$ Гц, 1Н), 2,28 (с, 3Н), 1,24 (с, 9Н).	263
54	1-(5-(3-Фтор-4-метилфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,15-7,26 (м, 1Н), 6,77-6,85 (м, 1Н), 5,29 (дд, $J=11,9, 4,5$ Гц, 1Н), 3,28-3,41 (м, 1Н), 2,57 (ддд, $J=18,8, 4,7, 1,8$ Гц, 1Н), 2,19 (д, $J=1,5$ Гц, 3Н), 1,25 (с, 9Н).	263

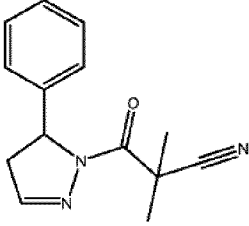
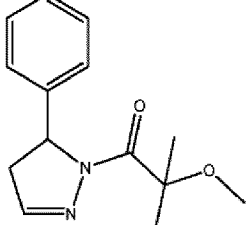
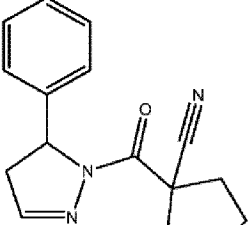
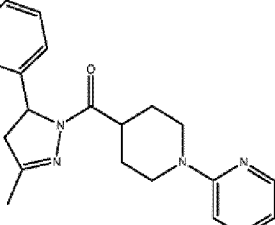
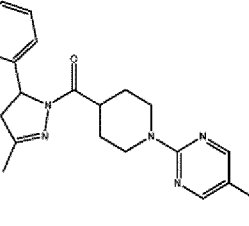
55	1-(5-Циклогексил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он		ЖХ - метод 2: 1,26 мин.	237
56	(S)-1-(5-Циклогексил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,05 (с, 1Н), 4,25 (м, 1Н), 2,72-2,83 (м, 1Н), 2,57-2,67 (м, 1Н), 1,92-2,03 (м, 1Н), 1,64-1,73 (м, 2Н), 1,55-1,64 (м, 1Н), 1,45 (д, $J=12,6$ Гц, 1Н), 1,23 (с, 9Н), 1,03-1,21 (м, 4Н), 0,89-1,02 (м, 1Н), 0,75-0,87 (м, 1Н).	237
57	1-(5-Циклопентил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,07 (с, 1Н), 4,47 (дт, $J=11,4$, 4,5 Гц, 1Н), 2,88 (ддд, $J=18,8$, 11,2, 1,5 Гц, 1Н), 2,43-2,60 (м, 1Н), 1,31-1,65 (м, 6Н), 1,20-1,27 (м, 9Н), 0,96-1,19 (м, 3Н).	223
58	2,2-Диметил-1-(5-(п-толил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)пропан-1-он		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,17 (т, $J=1,6$ Гц, 1Н), 7,11 (д, $J=7,8$ Гц, 2Н), 6,97 (д, $J=8,1$ Гц, 2Н), 5,27 (дд, $J=11,9$, 4,5 Гц, 1Н), 3,29-3,40 (м, 1Н), 2,47-2,58 (м, 1Н), 2,26 (с, 3Н), 1,25 (с, 9Н).	245
59	2,2-Диметил-1-(5-(оксазол-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)пропан-1-он		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,28 (с, 1Н), 7,85 (с, 1Н), 7,19 (т, $J=1,8$ Гц, 1Н), 5,36 (дд, $J=11,7$, 4,7 Гц, 1Н), 3,23 (ддд, $J=18,5$, 11,8, 1,5 Гц, 1Н), 2,84 (ддд, $J=18,5$, 4,6, 1,9 Гц, 1Н), 1,22 (с, 9Н).	222
60	2,2-Диметил-1-(5-(о-толил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)пропан-1-он		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,07-7,20 (м, 1Н), 6,79 (дд, $J=5,3$, 3,8 Гц, 1Н), 5,43 (дд, $J=11,9$, 4,8 Гц, 1Н), 3,43 (ддд, $J=18,7$, 12,0, 1,6 Гц, 1Н), 2,44 (ддд, $J=18,7$, 4,8, 2,0 Гц, 1Н), 2,32 (с, 3Н), 1,27 (с, 9Н).	245

61	2,2-Диметил-1-(5-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-он		^1H ЯМР (CDCl_3) δ м.д. 7,61 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,28 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 6,96 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 5,45 (дд, $J=11,9, 4,5$ Гц, 1H), 3,34-3,43 (м, 1H), 2,65-2,72 (м, 1H), 1,3 (с, 9H).	299
62	(S)-2,2-Диметил-1-(5-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-он		^1H ЯМР (CDCl_3) δ м.д. 7,59 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,27 (м, 2H), 6,94 (с, 1H), 5,44 (дд, $J=12,1, 4,8$ Гц, 1H), 3,36 (дд, $J=18,6, 12,0$ Гц, 1H), 2,67 (м, 1H), 1,35 (с, 9H).	299
63	1-(5-(4-Метоксифенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он		^1H ЯМР (400 М Гц, DMCO-d_6) δ м.д. 7,17 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,98-7,05 (м, 2H), 6,82-6,90 (м, 2H), 5,26 (дд, $J=11,7, 4,4$ Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,27-3,41 (м, 1H), 2,46-2,59 (м, 1H), 1,24 (с, 9H).	261
64	Фенил-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон 2,2,2-трифторацетат		^1H ЯМР (400 М Гц, DMCO-d_6) δ м.д. 2,69-2,83 (м, 1H), 3,47-3,62 (м, 1H), 5,54 (дд, $J=11,9, 5,1$ Гц, 1H), 7,20-7,55 (м, 9H), 7,71-7,83 (м, 2H).	251
65	1-(5-(4-Хлорфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он		^1H ЯМР (400 М Гц, DMCO-d_6) δ м.д. 1,24 (с, 9H), 2,56 (ддд, $J=19,0, 4,8, 1,8$ Гц, 1H), 3,37 (ддд, $J=18,9, 11,9, 1,5$ Гц, 1H), 5,31 (дд, $J=11,9, 4,6$ Гц, 1H), 7,08-7,14 (м, 2H), 7,19 (т, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,35-7,41 (м, 2H).	265/ 267
66	(S)-1-(5-(4-Хлорфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он		^1H ЯМР (400 М Гц, DMCO-d_6) δ м.д. 1,24 (с, 9H), 2,56 (ддд, $J=18,9, 4,6, 1,8$ Гц, 1H), 3,32-3,42 (м, 1H), 5,31 (дд, $J=11,9, 4,6$ Гц, 1H), 7,08-7,14 (м, 2H), 7,19 (т, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,35-7,41 (м, 2H).	265/ 267
67	1-(5-(3-Фторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он 2,2,2-трифторацетат		^1H ЯМР (400 М Гц, DMCO-d_6) δ м.д. 1,26 (с, 9H), 2,59 (ддд, $J=18,9, 4,7, 1,9$ Гц, 1H), 3,38 (ддд, $J=18,8, 12,0, 1,5$ Гц, 1H), 5,34 (дд, $J=12,0, 4,7$ Гц, 1H), 6,85-6,96 (м, 2H),	249

			7,03-7,11 (м, 1 Н), 7,20 (т, J=1,6 Гц, 1 Н), 7,33-7,41 (м, 1 Н).	
68	(S)-1-(5-(3-Фторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он 2,2,2-трифторацетат		¹ Н ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 1,26 (с, 9 Н), 2,59 (ддд, J=18,9, 4,7, 1,9 Гц, 1 Н), 3,38 (ддд, J=18,8, 12,0, 1,5 Гц, 1 Н), 5,34 (дд, J=12,0, 4,7 Гц, 1 Н), 6,85-6,96 (м, 2 Н), 7,03-7,11 (м, 1 Н), 7,20 (т, J=1,6 Гц, 1 Н), 7,33-7,41 (м, 1 Н).	249
69	(1-(Пиридин-2-ил) пиперидин-4-ил) (5-(пиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон		¹ Н ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,37-8,53 (м, 2Н), 8,07-8,14 (м, 1Н), 7,46-7,56 (м, 2Н), 7,37 (дд, J=7,7, 4,8 Гц, 1Н), 7,29 (т, J=1,6 Гц, 1Н), 6,83 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 6,55-6,65 (м, 1Н), 5,38 (дд, J=12,1, 5,0 Гц, 1Н), 4,31 (д, J=12,9 Гц, 2Н), 3,54 (ддд, J=18,9, 12,1, 1,5 Гц, 1Н), 3,26-3,40 (м, 1Н), 2,90 (тдд, J=12,7, 5,7, 2,9 Гц, 2Н), 2,80 (ддд, J=19,0, 4,9, 1,8 Гц, 1Н), 1,70-1,90 (м, 2Н), 1,39-1,65 (м, 2Н).	336
70	(S)-1-(1-(Пиридин-2-ил) пиперидин-4-ил) (5-(пиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон		¹ Н ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ=8,45 (дд, J=4,8, 1,6 Гц, 1Н), 8,39 (д, J=2,2 Гц, 1Н), 8,09-8,06 (м, 1Н), 7,52-7,46 (м, 2Н), 7,37-7,32 (м, 1Н), 7,28-7,26 (м, 1Н), 6,81 (д, J=8,6 Гц, 1Н), 6,58 (м, 1Н), 5,35 (дд, J=12,0, 4,9 Гц, 1Н), 4,33-4,26 (м, 2Н), 3,51 (ддд, J=19,0, 12,0, 1,6 Гц, 1Н), 3,36-3,28 (м, 1Н), 2,92-2,83 (м, 2Н), 2,77 (ддд, J=19,0, 5,0, 1,7 Гц, 1Н), 1,87-1,69 (м, 2Н), 1,59-1,39 (м, 2Н). ЖХ - метод 3: 0,85 мин.	336
71	2,2-Диметил-1-(5-(5-метилпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) пропан-1-он		¹ Н ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,29 (д, J=1,3 Гц, 1Н), 8,15 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,27 (с, 1Н), 7,22 (т, J=1,6 Гц, 1Н), 5,32 (дд, J=11,9, 4,8 Гц, 1Н), 3,39 (ддд, J=18,9, 12,0, 1,6 Гц, 1Н), 2,64 (ддд, J=18,8, 4,8, 1,9 Гц, 1Н), 2,27 (с, 3Н), 1,25 (с, 9Н).	246

72	2,2-Диметил-1-(5-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)пропан-1-он		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 7,10 (т, J=1,6 Гц, 0,25Н), 7,03 (т, J=1,6 Гц, 0,75Н), 4,44 (ддд, J=9,1, 7,1, 4,5 Гц, 0,25Н), 4,21 (ддд, J=9,7, 7,0, 2,3 Гц, 0,75Н), 3,68-3,90 (м, 2Н), 3,17-3,38 (м, 1Н), 2,75-2,86 (м, 2Н), 1,71-1,83 (м, 1Н), 1,30-1,51 (м, 4Н), 0,95-1,28 (м, 10Н).	239
73	2,2-Диметил-1-(5-(5-метилпиразин-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)пропан-1-он		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 8,45 (д, J=1,0 Гц, 1Н), 8,38 (д, J=1,5 Гц, 1Н), 7,21 (т, J=1,6 Гц, 1Н), 5,40 (дд, J=12,1, 5,3 Гц, 1Н), 3,25-3,39 (м, 1Н), 2,80 (ддд, J=18,7, 5,4, 1,9 Гц, 1Н), 2,47 (с, 3Н), 1,21 (с, 9Н).	247
74	1-(5-(5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 7,56 (дд, J=9,3, 8,6 Гц, 1Н), 7,17 (т, J=1,6 Гц, 1Н), 7,00 (дд, J=8,3, 3,8 Гц, 1Н), 5,34 (дд, J=12,0, 4,9 Гц, 1Н), 3,26-3,38 (м, 1Н), 2,70 (ддд, J=18,7, 4,8, 1,8 Гц, 1Н), 2,39 (д, J=3,0 Гц, 3Н), 1,25 (с, 9Н).	264
75	1-(5-(5-хлорпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 8,52 (д, J=2,5 Гц, 1Н), 8,32 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,61 (т, J=2,1 Гц, 1Н), 7,24 (т, J=1,6 Гц, 1Н), 5,38 (дд, J=12,1, 5,1 Гц, 1Н), 3,40 (ддд, J=18,9, 12,1, 1,5 Гц, 1Н), 2,74 (ддд, J=18,9, 5,1, 1,8 Гц, 1Н), 1,24 (с, 9Н).	266/ 268
76	1-(5-(3-фтор-5-метилфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 7,18 (т, J=1,6 Гц, 1Н), 6,90 (д, J=9,9 Гц, 1Н), 6,75 (с, 1Н), 6,64 (д, J=9,9 Гц, 1Н), 5,29 (дд, J=11,9, 4,5 Гц, 1Н), 3,31-3,41 (м, 1Н), 2,57 (ддд, J=18,8, 4,7, 1,8 Гц, 1Н), 2,28 (с, 3Н), 1,26 (с, 9Н).	263

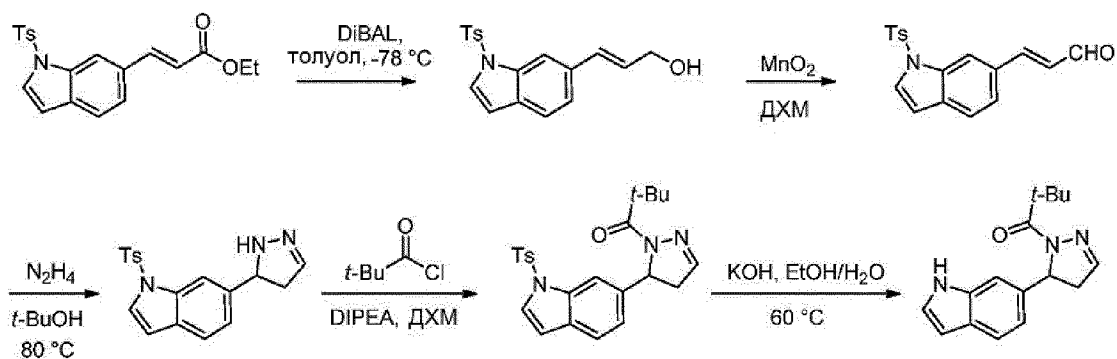
77	1-(5-(2-Фтор-5-метилфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,21 (т, $J=1,6$ Гц, 1Н), 7,01-7,11 (м, 2Н), 6,78 (дд, $J=7,3, 1,5$ Гц, 1Н), 5,42 (дд, $J=12,1, 4,8$ Гц, 1Н), 3,39 (ддд, $J=18,7, 12,1, 1,5$ Гц, 1Н), 2,58 (ддд, $J=18,8, 5,0, 1,3$ Гц, 1Н), 2,23 (с, 3Н), 1,26 (с, 9Н).	263
78	4-(1-Пивалоил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-5-ил) бензонитрил		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,75-7,84 (м, 2 Н) 7,25-7,33 (м, 2 Н) 7,21 (т, $J=1,64$ Гц, 1 Н) 5,39 (дд, $J=12,13, 5,05$ Гц, 1 Н) 3,41 (ддд, $J=18,95, 12,13, 1,52$ Гц, 1 Н) 2,59 (ддд, $J=18,88, 4,99, 1,89$ Гц, 1 Н) 1,26 (с, 9 Н).	256
79	(S)-4-(1-Пивалоил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-5-ил) бензонитрил		^1H ЯМР (400М Гц, ДМСО- d_6) $\delta=7,82-7,77$ (м, 2Н), 7,30-7,25 (м, 2Н), 7,20 (т, $J=1,6$ Гц, 1Н), 5,39 (дд, $J=12,1, 5,0$ Гц, 1Н), 3,45-3,35 (м, 1Н), 2,63-2,54 (м, 1Н), 1,25 (с, 9Н). ЖХ - метод 3: 1,06 мин.	256
80	3-(1-Пивалоил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-5-ил) бензонитрил		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,68-7,77 (м, 1 Н) 7,51-7,61 (м, 2 Н) 7,42 (дт, $J=8,27, 1,29$ Гц, 1 Н) 7,22 (т, $J=1,64$ Гц, 1 Н) 5,37 (дд, $J=12,00, 4,93$ Гц, 1 Н) 3,40 (ддд, $J=18,95, 12,00, 1,64$ Гц, 1 Н) 2,64 (ддд, $J=18,95, 4,93, 1,89$ Гц, 1 Н) 1,25 (с, 9 Н).	256
81	2,2-Диметил-1-(3-метил-5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) пропан-1-он		^1H ЯМР (400 М Гц, CDCl_3) δ м.д. 1,33 (с, 9 Н), 2,05 (с, 3 Н), 2,49-2,58 (м, 1 Н), 3,17-3,28 (м, 1 Н), 5,43 (дд, $J=11,8, 4,6$ Гц, 1 Н), 7,09-7,17 (м, 2 Н), 7,18-7,33 (м, 3 Н)	245
82	(5-Фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) (1-(трифторметил) циклопропил) метанон		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,33 (м, 3Н) 7,26 (м, 1Н), 7,12 (м, 2Н), 5,35 (дд, $J=11, 4,7$ Гц, 1Н), 3,48 (ддд, $J=18,8, 11,6, 1,5$ Гц, 1Н), 2,67 (ддд, $J=18,9, 4,7, 1,7$ Гц, 1Н), 1,31 (м, 4Н). ЖХ - метод 1: 2,47 мин.	283

83	2,2-Диметил-3-оксо-3-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил) пропаннитрил		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 7,42 (с, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,27 (м, 1H), 7,14 (д, J=7,2 Гц, 2H), 5,38 (дд, J=11,7, 4,5 Гц, 1H), 3,53 (м, 1H), 2,73 (м, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,56 (с, 3H). ЖХ - метод 1: 2,24 мин.	242
84	2-Метокси-2-метил-1-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил) пропан-1-он		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 7,33 (м, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,12 (д, J=7,2 Гц, 2H), 5,35 (дд, J=11,8, 4,6 Гц, 1H), 3,41 (дд, 18,7, 11,9 Гц, 1H), 3,08 (с, 3H), 2,6 (м, 1H), 1,44 (с, 3H), 1,42 (с, 3H). ЖХ - метод 1: 2,05 мин.	247
85	1-(5-Фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил) циклопентанкарбонитрил		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 7,40 (с, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,27 (м, 1H), 7,14 (д, J=7,2 Гц, 2H), 5,37 (дд, J=11,8, 4,5 Гц, 1H), 3,54 (дд, J=18,9, 11,8 Гц, 1H), 2,74 (дд, J=19,1, 1,3 Гц, 1H), 2,28 (м, 4H), 1,71 (м, 4H). ЖХ - метод 1: 2,46 мин.	268
86	(3-Метил-5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил) (1-(пиридин-2-ил) пиперидин-4-ил) метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, CDCl ₃) δ м.д. 8,19 (д, J=4,2 Гц, 2 H), 7,51 (т, J=7,6 Гц, 1 H), 7,20-7,41 (м, 3 H), 7,15 (д, J=7,3 Гц, 2 H), 6,72 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 6,52-6,67 (м, 1 H), 5,43 (дд, J=11,6, 4,5 Гц, 1 H), 4,30 (д, J=13,0 Гц, 2 H), 3,21-3,47 (м, 2 H), 2,95-3,17 (м, 2 H), 2,70 (дд, J=18,1, 4,4 Гц, 1 H), 2,11 (с, 3 H), 1,96-2,06 (м, 1 H), 1,68-1,96 (м, 3 H). ЖХ - метод 3: 0,57 мин.	349
87	(1-(5-Фторпиридин-2-ил) пиперидин-4-ил) (3-метил-5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил) метанон		¹ H ЯМР (500 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,42 (с, 2 H), 7,28-7,44 (м, 2 H), 7,20-7,28 (м, 1 H), 7,11 (д, J=7,4 Гц, 2 H), 5,35 (дд, J=11,8, 4,4 Гц, 1 H), 4,56 (д, J=12,9 Гц, 2 H), 3,47 (дд, J=18,4, 11,8 Гц, 1 H), 3,18 (уш. с, 1 H), 2,89-3,12 (м, 2 H), 2,62 (дд, J=18,4, 4,4 Гц, 1 H), 2,04 (с, 3 H), 1,87 (д, J=12,4 Гц,	368

			1 Н), 1,73 (д, $J=12,1$ Гц, 1 Н), 1,35-1,57 (м, 2 Н). ЖХ - метод 2: 1,15 мин.	
88	(5-(5-Метилпиразин-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)(1-(пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метанон		1Н ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,33-8,52 (м, 2 Н), 7,98-8,13 (м, 1 Н), 7,49 (ддд, $J=8,7$, 6,9, 2,0 Гц, 1 Н), 6,80 (д, $J=8,6$ Гц, 1 Н), 6,51-6,64 (м, 1 Н), 5,41 (дд, $J=12,0$, 5,4 Гц, 1 Н), 4,27 (т, $J=13,6$ Гц, 2 Н), 3,44 (ддд, $J=18,8$, 12,0, 1,5 Гц, 1 Н), 3,28 (тт, $J=11,5$, 3,9 Гц, 1 Н), 2,77-3,03 (м, 3 Н), 2,47 (с, 3 Н), 1,75 (д, $J=11,1$ Гц, 2 Н), 1,32-1,61 (м, 2 Н). ЖХ - метод 2: 0,39 мин.	351
89	(4-Метил-1-(пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)(5-(5-метилпиразин-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)метанон		1Н ЯМР (500 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,45 (д, $J=3,6$ Гц, 2 Н), 8,31 (д, $J=4,7$ Гц, 2 Н), 6,56 (т, $J=4,67$ Гц, 1 Н), 5,48 (дд, $J=11,9$, 5,4 Гц, 1 Н), 4,08 (тт, $J=9,1$, 4,9 Гц, 2 Н), 3,13-3,28 (м, 1 Н), 2,82 (дд, $J=18,7$, 5,2 Гц, 1 Н), 2,46 (с, 3 Н), 2,32 (д, $J=13,2$ Гц, 1 Н), 2,20 (д, $J=13,7$ Гц, 1 Н), 1,35-1,53 (м, 2 Н), 1,31 (с, 3 Н), 1,24 (с, 2 Н). ЖХ - метод 2: 0,76 мин.	366

Пример 90

1-(5-(1Н-индол-6-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он



Стадия 1: Этил-(2Е)-3-{1-[(4-метилбензол)сульфонил]-1Н-индол-6-ил}проп-2-еноат (3,08 г, 8,34 ммоль) растворяют в 20 мл сухого толуола и охлаждают полученный раствор до -78° С. К

раствору по каплям в течение 40 минут добавляют 1M раствор DIBAL в толуоле (23,4 мл, 23,35 ммоль) и перемешивают реакционную смесь при указанной температуре в течение часа. Реакционную смесь нагревают до $-30/20^{\circ}$ С и гасят EtOAc (6 мл) и насыщенным водным раствором тартрата калия-натрия (соли Рошеля) (50 мл) с последующим интенсивным перемешиванием в течение 30 минут. Водную фазу экстрагируют EtOAc и объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат и концентрируют в вакууме с получением 2,6 г (95%) целевого спирта. MS (m/z) 310 (M-OH)⁺.

Стадия 2: К раствору (2E)-3-{1-[(4-метилбензол)сульфонил]-1H-индол-6-ил}проп-2-ен-1-ола (2,6 г, 7,94 ммоль) в 25 мл сухого ДХМ добавляют MnO₂ (13,8 г, 158,83 ммоль) и перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением 2,36 г (91%) целевого альдегида. MS (m/z) 326 (M+H⁺).

Стадия 3: К раствору (2E)-3-{1-[(4-метилбензол)сульфонил]индол-6-ил}проп-2-енала (2,36 г, 7,25 ммоль) в трет-БуОН (20 мл) при перемешивании добавляют гидразин (65% в воде, 2,7 мл, 36,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре 80° С в течение 4 часов. Растворитель удаляют в вакууме, сырой продукт разбавляют ДХМ и промывают NaHCO₃ (5% раствор). Органические слои упаривают и очищают с помощью системы Biotage Spl (SNAP340, Cy/EtOAc, от 8/2 до 1/1) с получением 1,89 г (77%) целевого продукта. MS (m/z) 340 (M+H⁺).

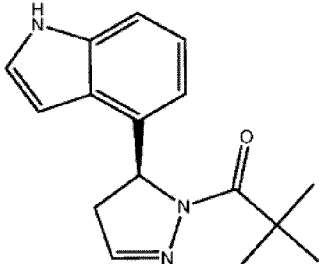
Стадия 4: К 6-(4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ил)-1-[(4-метилбензол)сульфонил]-1H-индолу (0,67 г, 1,86 ммоль) в сухом ДХМ (5 мл) при 0° С по каплям добавляют DIPEA (0,454 мл, 2,6 ммоль) с последующим добавлением 2,2-диметилпропаноилхлорида (0,251 мл, 2,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 4 часов при комнатной температуре, затем промывают HCl, насыщенным водным раствором NaHCO₃, насыщенным раствором соли и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью системы Biotage Spl (SNAP50, от Cy 100% до Cy/EtOAc 70:30) с получением 540 мг

(69%) целевого соединения. МС (m/z) 424 (M+H⁺).

Стадия 5: К 2,2-диметил-1-(5-{1-[(4-метилбензол)сульфонил]индол-6-ил}-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ону (0,303 г, 0,72 ммоль) в сухом EtOH (4 мл) и воде (2 мл) добавляют КОН (0,803 мл, 14,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 60° С в течение ночи. После охлаждения к реакционной смеси добавляют смесь воды со льдом и 1N HCl и полученную смесь экстрагируют ДХМ. Органический слой концентрируют с получением 309 мг 1-(1-(индол-6-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-она, который очищают препаративной ЖХ/МС с получением указанного в заголовке соединения 58,4 мг (30%). МС (m/z) 270 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d₆) δ м.д. 11,02 (уш. с, 1H), 7,46 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,25-7,35 (м, 1H), 7,20 (т, J=1,52 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,75 (дд, J=8,08, 1,52 Гц, 1H), 6,31-6,41 (м, 1H), 5,39 (дд, J=11,87, 4,29 Гц, 1H) 3,40 (ддд, J=18,82, 11,87, 1,64 Гц, 1H), 2,60 (ддд, J=18,76, 4,36, 1,89 Гц, 1H), 1,15-1,35 (м, 9 H).

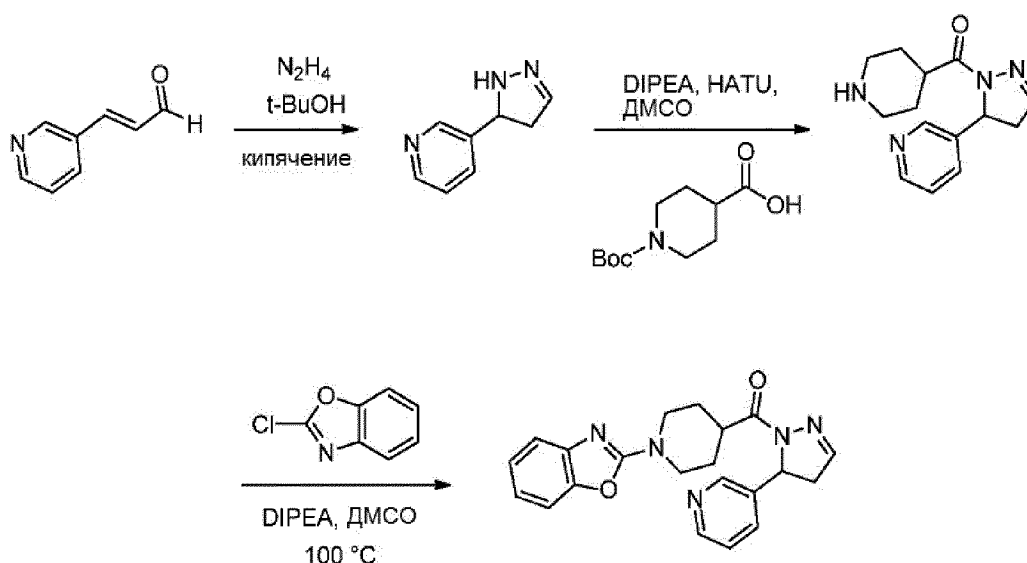
Представленные ниже соединения синтезируют аналогичным образом. В примере 92 LiOH заменяют на КОН.

Прим .	Название	Структура	¹ H ЯМР	МС (M+H) +
91	(S)-1-(5-(1H-индол-5-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 11,04 (уш. с, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,25 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,83 (дд, J=8,3, 1,5 Гц, 1H), 6,37 (уш. с, 1H), 5,37 (дд, J=11,7, 4,2 Гц, 1H), 3,34-3,44 (м, 1H), 2,60 (дт, J=18,7, 2,1 Гц, 1H), 1,26 (с, 9H).	270
92	1-(5-(1H-индол-4-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 11,16 (уш. с, 1H), 7,34 (т, J=2,8 Гц, 1H), 7,21-7,30 (м, 2H), 6,95-7,02 (м, 1H), 6,65 (д, J=7,1 Гц, 1H), 6,36 (дт, J=2,0, 1,0 Гц, 1H), 5,61 (дд, J=12,0, 5,2 Гц, 1H), 3,46 (ддд, J=18,8, 12,1, 1,6 Гц, 1H), 2,56 (ддд, J=18,8,	270

			5,2, 1,8 Гц, 1H), 1,27 (с, 9H).	
93	(S)-1-(5-(1H-индол-4-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 11,16 (уш. с, 1H), 7,34 (т, J=2,7 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,99 (т, J=7,7 Гц, 1H), 6,65 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,36 (уш. с, 1H), 5,61 (дд, J=12,1, 5,1 Гц, 1H), 3,46 (дд, J=18,7, 12,1 Гц, 1H), 2,52-2,60 (м, 1H), 1,27 (с, 9H).	270

Пример 94

(1-(Бензо[d]оксазол-2-ил)пиперидин-4-ил)(1-(пиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон



Стадия 1: В круглодонной колбе в атмосфере азота гидразин нагревают с обратным холодильником до температуры кипения. К раствору при температуре кипения по каплям добавляют (E)-3-(пиридин-3-ил)акриальдегид (2 г, 15,02 ммоль) в трет-бутаноле (20 мл). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи. На следующий день реакционную смесь концентрируют и очищают с помощью ВЭЖХ с нормальной фазой (условия: 10% MeOH в ДХМ/ДХМ с градиентом от 20% до 80% в течение 10 минут). Чистые фракции

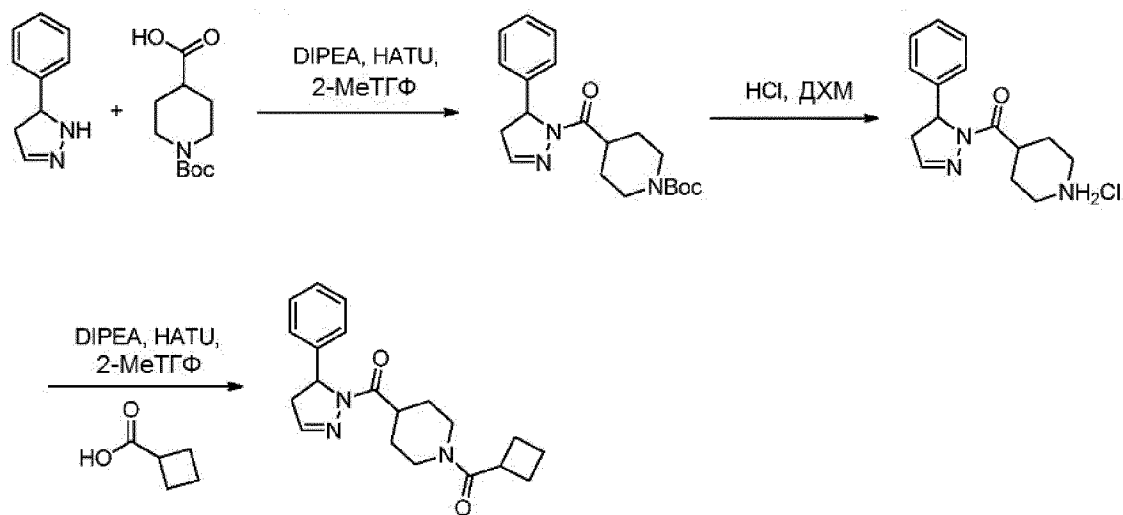
концентрируют с получением 1,08 г (49%) целевого продукта. МС (m/z) 148 (M+H⁺).

Стадия 2: К раствору 3-(4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ил)пиридина (0,3 г, 2,038 ммоль) в ДМСО (20 мл) добавляют DPEA (0,712 мл, 4,08 ммоль) с последующим добавлением 1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (0,467 г, 2,04 ммоль). Смесь перемешивают и затем добавляют HATU (1,163 г, 3,06 ммоль). Реакционная смесь приобретает желтую окраску, после этого смесь перемешивают в течение ночи при 25° С. На следующий день ЖХМС показывает наличие продукта. Сразу после этого реакционную смесь вводят в систему препаративной ВЭЖХ и очищают в кислотных условиях. Чистые фракции концентрируют при небольшом нагреве в потоке азота. В этих условиях Вос-группа отщепляется и переходит в следующую реакцию. МС (m/z) 259 (M+H⁺).

Стадия 3: К раствору пиперидин-4-ил-(1-(пиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанона (500 мг, 1,936 ммоль) в ДМСО (1 мл) добавляют 2-хлорбензо[d]оксазол (297 мг, 1,94 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 100° С и выдерживают при указанной температуре в течение 20 минут. ЖХМС показывает наличие продукта. Сырой материал очищают в кислотных условиях, чистые фракции собирают и концентрируют с получением 75 мг (8%) указанного в заголовке соединения. МС (m/z) 376 (M+H⁺). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ м.д. 1,52-1,69 (м, 2H), 1,79-1,98 (м, 2H), 2,83-2,94 (м, 1H), 3,18-3,41 (м, 3H), 3,55 (ддд, J=19,1, 12,1, 1,6 Гц, 1H), 4,09-4,19 (м, 2H), 5,42-5,54 (м, 1H), 6,97-7,19 (м, 3H), 7,24-7,44 (м, 4H), 7,65-7,80 (м, 1H), 7,91-8,05 (м, 1H).

Пример 95

(1-(Циклобутанкарбонил)пиперидин-4-ил) (5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон



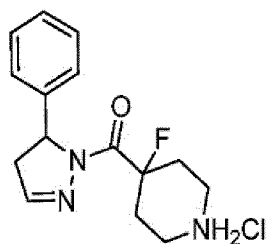
Стадия 1: К раствору Boc-Inp-OH (5,18 г, 22,57 ммоль) в 2-МеТГФ (50 мл) добавляют DIPEA (7,17 мл, 41,0 ммоль), HATU (10,92 г, 28,7 ммоль) и затем 5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол (3 г, 20,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь переносят в EtOAc и промывают H₂O и насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Продукт очищают с помощью хроматографии [диоксид кремния, CyH/(EtOAc-EtOH 3/1), от 100/0 до 30/70]. Остаток растирают в порошок в диэтиловом эфире с получением трет-бутил-4-(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-карбоксилата (4,5 г, 12,59 ммоль, чистота >95%, ЖХМС выделение 61%) в виде белого порошка. ЖХМС (m/z) 302 (M+H⁺), время удерживания 2,68 мин., метод 1 20V.

Стадия 2: К раствору трет-бутил-4-(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-карбоксилата (16,7 г, 46,7 ммоль) в дихлорметане (200 мл) добавляют 3М раствор HCl в CPME (62,3 мл, 187 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 72 часов при комнатной температуре. Осадок собирают фильтрацией и промывают диизопропиловым эфиром. Твердый продукт сушат в высоком вакууме при 45° С с получением гидрохлорида (5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)(пиперидин-4-ил)метанона (13 г, 44,2 ммоль, чистота >95% (ЖХМС), выделение 95%) в виде порошка кремового цвета. ЖХМС (m/z) 258 (M+H⁺), что соответствует свободному амину, время удерживания 1,00 мин., метод 1 20V.

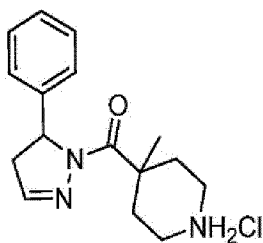
Стадия 3: К раствору циклобутанкарбоновой кислоты (0,096

мл, 1,021 ммоль) в 2-МетГФ (5 мл) добавляют DIPEA (0,357 мл, 2,042 ммоль), NATU (388 мг, 1,021 ммоль), затем гидрохлорид (5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил) (пиперидин-4-ил)метанона (200 мг, 0,681 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь переносят в EtOAc и промывают H₂O, 0,5 М HCl и насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью хроматографии [силикагель, CyH/(этилацетат-этанол 3/1), от 100/0 до 50/50] с получением чистого целевого продукта в виде смолы. Растирание в диизопропиловом эфире приводит к получению (1-(циклобутанкарбонил)пиперидин-4-ил) (5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанона (95 мг, 0,280 ммоль, чистота >95% (ЖХМС), выделение: выход 41%) в виде белого порошка. ЖХМС (m/z) 340 (M+H⁺), время удерживания 2,26 минут, метод 1 20V. ¹H ЯМР (400 М Гц, CHCl₃) δ м.д. 7,34 (м, 2H), 7,28 (с, 1H), 7,16 (м, 2H), 6,99 (т, J=1,6 Гц, 1H), 5,37 (дд, J=11,9, 4,8 Гц, 1H), 4,2 (уш. с, 1H), 3,44 (ддд, J=18,8, 12,0, 1,5 Гц, 1H), 3,33 (тт, J=11,2, 3,8 Гц, 1H), 3,25 (м, 1H), 2,91 (уш. с, 2H), 2,84 (м, 1H), 2,35 (м, 2H), 2,14 (м, 2H), 1,91 (м, 5H), 1,65 (м, 2H).

Представленный ниже промежуточный продукт синтезируют аналогичным образом:

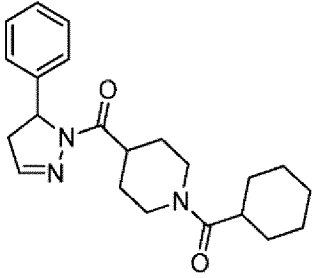
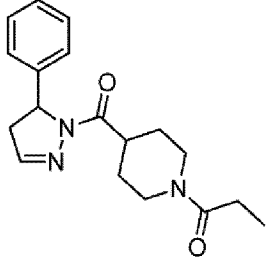


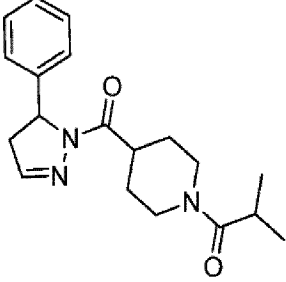
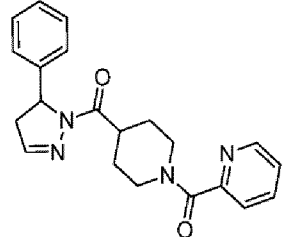
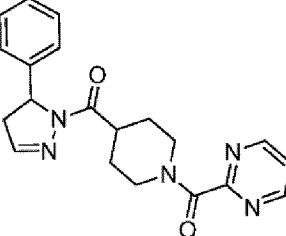
Вторую стадию применяют для синтеза следующего промежуточного продукта:

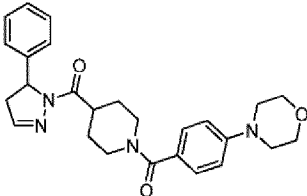
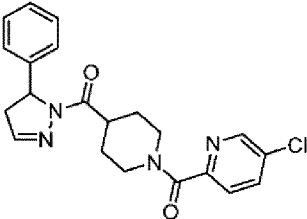


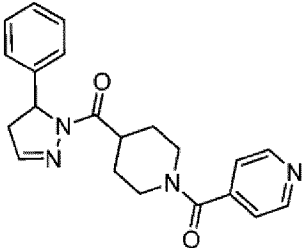
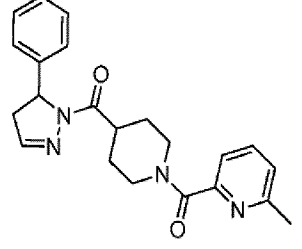
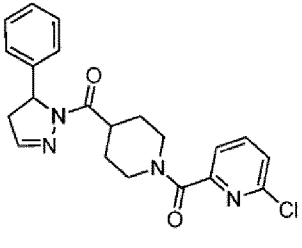
Представленные ниже соединения синтезируют аналогичным

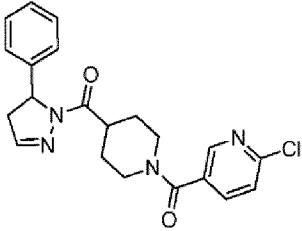
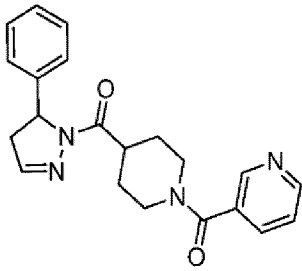
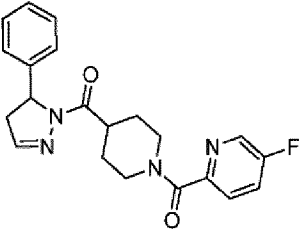
образом. 2-МеТГФ можно заменять на ДХМ, ТГФ и ДМФА. НАТУ можно заменять на ТЗР.

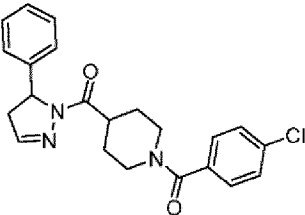
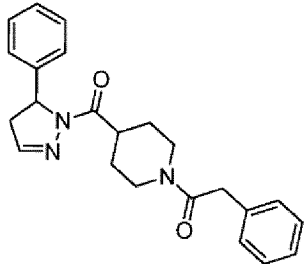
Прим.	Название	Структура	¹ H ЯМР ЖХ: время удерживания (мин.)	МС (M+N) ⁺
96	(1-(Циклогексанкарбонил) пиперидин-4-ил) (5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил) метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д., 7,32 (дд, J=7,6, 7,2 Гц, 2H), 7,23 (м, 2H), 7,1 (д, J=7,6 Гц, 2H), 5,30 (дд, J=11,9, 4,6 Гц, 1H), 4,38 (м, 1H), 3,95 (д, J=13,3 Гц, 1H), 3,46 (м, 2H), 3,30 (м, 1H), 3,09 (уш. с, 1H), 2,67 (ддд, J=18,8, 4,6, 1,7 Гц, 1H), 2,57 (м, 2H), 1,85 (м, 1H), 1,65 (м, 6H), 1,1-1,5 (м, 6H). ЖХ метод: 2,52 мин.	368
97	1-(4-(5-Фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) пропан-1-он		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д., 7,32 (дд, J=7,6, 7,2 Гц, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,1 (д, J=7,6 Гц, 2H), 5,32 (дд, J=12,0, 4,6 Гц, 1H), 4,37 (уш. с, 1H), 3,86 (д, J=12,9 Гц, 1H), 3,49 (дд, J=18,4, 12,5 Гц, 1H), 3,29 (м, 1H), 3,08 (т, J=11,5 Гц, 1H), 2,66 (м, 2H), 2,30 (кв, J=7,4 Гц, 2H), 1,83 (д, J=12,3 Гц, 1H), 1,71 (м, 1H), 1,39 (м, 2H), 0,97 (т, J=7,4 Гц, 3H). ЖХ метод: 2,02 мин.	314

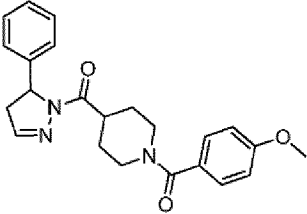
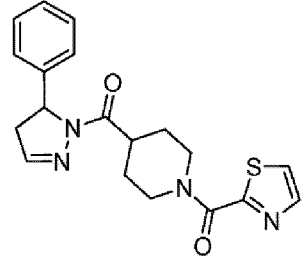
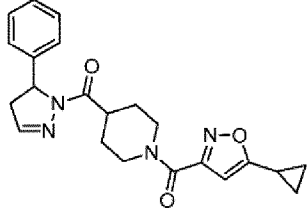
98	2-Метил-1-(4-(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он		¹ H ЯМР (400 М Гц, CHCl ₃ -d ₆) δ м.д., 7,3 (м, 3H), 7,6 (м, 2H), 7 (с, 1H), 5,38 (дд, J=12,0, 4,9 Гц, 1H), 4,61 (м, 1H), 3,99 (м, 1H), 3,47 (дд, 18,8, 12,3 Гц, 1H), 3,36 (м, 1H), 3,15 (т, J=11,9 Гц, 1H), 2,82 (м, 3H), 1,75 (м, 4H), 1,13 (д, J=6,6 Гц, 6H). ЖХ - метод 1: 2,16 мин.	328
99	(5-Фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) (1-пиколиноилпиперидин-4-ил) метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д., 8,58 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,91 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=7,1, 5,2 Гц, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,25 (м, 2H), 7,11 (т, J=7,8 Гц, 2H), 5,32 (м, 1H), 4,49 (м, 1H), 3,62 (м, 1H), 3,49 (м, 1H), 3,38 (м, 1H), 3,13 (м, 1H), 2,93 (м, 1H), 2,67 (д, J=18,8 Гц, 1H), 1,5-2 (м, 4H). ЖХ - метод 1: 1,97 мин.	363
100	(5-Фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) (1-(пиримидин-2-карбонил)пиперидин-4-ил) метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д., 8,88 (д, J=4,7 Гц, 1H), 7,58 (т, J=4,9 Гц, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,25 (м, 2H), 7,1 (т, J=8,4 Гц, 2H), 5,31 (дд, J=11,7, 4,1 Гц, 1H), 4,46 (м, 1H), 3,62 (м, 1H), 3,46 (м, 2H), 3,23 (м, 1H), 3,13 (м, 1H), 2,96 (м, 1H), 2,67 (д, J=19,0 Гц, 1H), 1,7-2 (м, 2H), 1,52 (м, 2H).	364

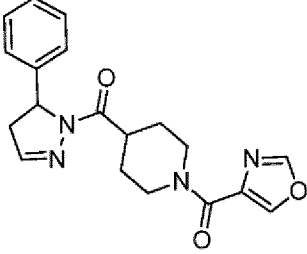
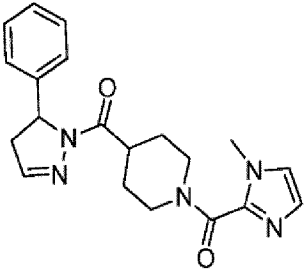
			ЖХ - метод 1: 1,83 мин.	
101	(1-(4- Морфолинобензоил)пиперидин-4- ил) (5-фенил-4,5- дигидро-1Н- пиразол-1- ил) метанон		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д., 7,32 (м, 2Н), 7,26 (дд, 10,1, 8,7 Гц, 4Н), 7,11 (д, $J=7,4$ Гц, 2Н), 6,95 (д, $J=8,7$ Гц, 2Н), 5,31 (дд, $J=11,9$, 4,6 Гц, 1Н), 4,2 (уш. с, 2Н), 3,73 (т, $J=4,7$ Гц, 4Н), 3,49 (дд, $J=18,8$, 12 Гц, 1Н), 3,36 (м, 1Н), 3,17 (т, $J=4,7$ Гц, 4Н), 3,0 (уш. с, 2Н), 2,65 (м, 1Н), 1,85 (д, $J=12,0$ Гц, 1Н), 1,72 (д, $J=12,0$ Гц, 1Н), 1,48 (м, 2Н). ЖХ - метод 1: 2,26 мин.	447
102	(1-(5- Хлорпиколиноил) п иперидин-4- ил) (5-фенил-4,5- дигидро-1Н- пиразол-1- ил) метанон		^1H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д., 8,64 (д, $J=2,5$ Гц, 1Н), 8,05 (м, 1Н), 7,6 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 7,32 (м, 2Н), 7,24 (м, 2Н), 7,10 (т, $J=7,5$ Гц, 2Н), 5,31 (м, 1Н), 4,46 (м, 1Н), 3,66 (м, 1Н), 3,49 (м, 1Н), 3,39 (тт, $J=11,3$, 3,8 Гц, 1Н), 3,14 (м, 1Н), 2,93 (м, 1Н), 2,67 (м, 1Н), 1,4-2 (м, 4Н). ЖХ - метод 1: 2,29 мин.	397

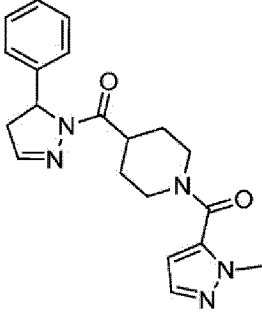
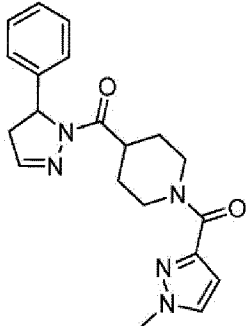
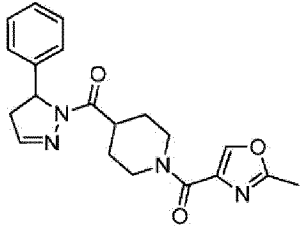
103	(1-Изоникотиноилпиперидин-4-ил) (5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.д., 8,65 (д, J=5,3 Гц, 2H), 7,37 (д, J=5,5 Гц, 2H), 7,31 (м, 2H), 7,24 (с, 2H), 7,11 (т, J=7,0 Гц, 2H), 5,32 (дд, J=11,7, 3,9 Гц, 1H), 4,45 (м, 1H), 3,63 (м, 1H), 3,49 (м, 1H), 3,38 (м, 1H), 3,15 (м, 1H), 2,93 (м, 1H), 2,68 (д, J=18,7 Гц, 1H), 1,97 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,56 (м, 2H). ЖХ - метод 1: 1,65 мин.	363
104	(1-(6-Метилпиколиноил)пиперидин-4-ил) (5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.д., 7,78 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,29 (м, 6H), 7,11 (т, J=7,5 Гц, 2H), 5,31 (м, 1H), 4,47 (м, 1H), 3,64 (м, 1H), 3,49 (м, 1H), 3,38 (м, 1H), 3,12 (м, 1H), 2,91 (м, 1H), 2,67 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 1,45-2 (м, 4H) ЖХ - метод 1: 2,01 мин.	377
105	(1-(6-Хлорпиколиноил)пиперидин-4-ил) (5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.д., 7,98 (м, 1H), 7,61 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,56 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,28 (м, 4H), 7,11 (т, J=7,1 Гц, 2H), 5,32 (дд, J=11,9, 2,9 Гц, 1H), 4,45 (д, J=9,3 Гц, 1H), 3,58 (м, 1H), 3,49 (м, 1H), 3,39 (м, 1H), 3,16 (м, 1H), 2,95 (м, 1H), 2,68 (м, 1H), 1,45-2 (м, 4H). ЖХ - метод 1: 2,27 мин.	397

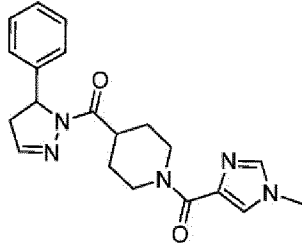
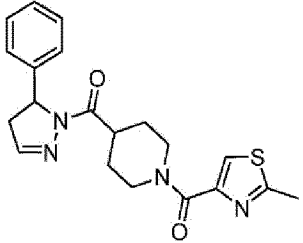
106	(1-(6-Хлорникотиноил)пиперидин-4-ил)(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.д., 8,45 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,9 (дд, J=8,2, 2,3 Гц, 1H), 7,6 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,32 (уш. с, 2H), 7,24 (с, 2H), 7,11 (м, 2H), 5,32 (дд, J=11,8, 4,4 Гц, 1H), 4,44 (м, 1H), 3,48 (м, 2H), 3,36 (м, 1H), 3,19 (м, 1H), 2,94 (м, 1H), 2,68 (дд, J=18,8, 3,2 Гц, 1H), 1,5-2 (м, 4H). ЖХ - метод 1: 2,21 мин.	397
107	(1-Никотиноилпиперидин-4-ил)(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.д., 8,64 (дд, J=4,7, 1,7 Гц, 1H), 8,58 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,82 (дт, 1H), 7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=7,8, 4,9 Гц, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,25 (м, 2H), 7,11 (д, J=7,0 Гц, 2H), 5,32 (дд, J=11,8, 4,6 Гц, 1H), 4,46 (м, 1H), 3,49 (м, 2H), 3,38 (м, 1H), 3,20 (м, 1H), 2,94 (д, J=10,2 Гц, 1H), 2,68 (ддд, J=8,8, 4,5, 1,5 Гц, 1H), 1,5-2 (м, 4H). ЖХ - метод 1: 1,77 мин.	363
108	(1-(5-Фторпиколиноил)пиперидин-4-ил)(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.д., 8,59 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,85 (тд, J=8,7, 2,8 Гц, 1H), 7,67 (дд, J=8,6, 4,6 Гц, 1H), 7,28 (м, 4H), 7,11 (т, J=7,3 Гц, 2H), 5,32 (м, 1H), 4,47 (д, J=9,3 Гц, 1H), 3,68 (д, J=12,5 Гц, 1H), 3,49 (м, 1H), 3,39 (тт, J=11,3, 3,8 Гц, 1H), 3,15	381

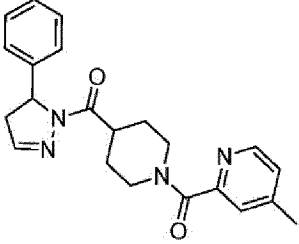
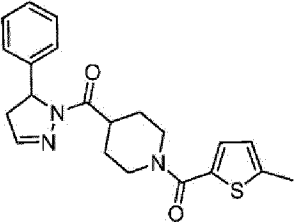
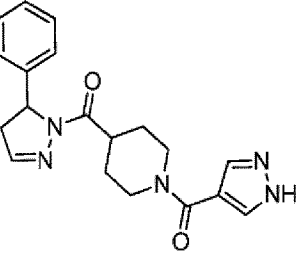
			(м, 1H), 2,93 (м, 1H), 2,67 (м, 1H), 1,6-2 (м, 2H), 1,53 (м, 2H). ЖХ - метод 1: 2,12 мин.	
109	(1-(4-Хлорбензоил) пиперидин-4-ил) (5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил) метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.д., 7,50 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,41 (д, J=7,4 Гц, 2H), 7,31 (т, J=7,0 Гц, 2H), 7,25 (м, 2H), 7,11 (д, J=7,2 Гц, 2H), 5,31 (дд, J=11,9, 4,5 Гц, 1H), 4,44 (м, 1H), 3,58 (м, 1H), 3,49 (дд, J=18,8, 12,1 Гц, 1H), 3,37 (м, 1H), 3,14 (м, 1H), 2,92 (м, 1H), 2,65 (дд, J=18,8, 3,2 Гц, 1H), 1,7 (м, 2H), 1,5 (м, 2H). ЖХ - метод 1: 2,54 мин.	396
110	2-Фенил-1-(4-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) этанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.д., 7,31 (м, 4H), 7,22 (м, 5H), 7,09 (д, J=7,4 Гц, 2H), 5,29 (дд, J=11,9, 3,5 Гц, 1H), 4,38 (д, J=9,5 Гц, 1H), 3,97 (д, J=12,9 Гц, 1H), 3,72 (с, 2H), 3,48 (дд, J=18,2, 12,5 Гц, 1H), 3,28 (ддт, J=11,4, 7,7, 3,7 Гц, 1H), 3,08 (м, 1H), 2,67 (м, 2H), 1,75 (м, 2H), 1,31 (м, 2H). ЖХ - метод 1: 2,39 мин.	376

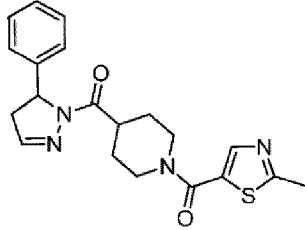
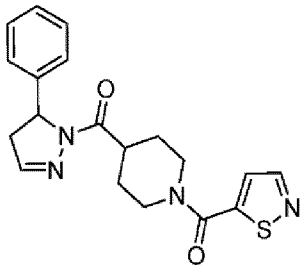
111	(1-(4-Метоксибензоил)пиперидин-4-ил)(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.д., 7,33 (м, 4H), 7,24 (м, 2H), 7,11 (д, J=7,2 Гц, 2H), 6,97 (д, J=8,5 Гц, 2H), 5,31 (дд, J=11,8, 4,6 Гц, 1H), 4,40 (уш. с, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,8 (уш. с, 1H), 3,49 (ддд, J=18,9, 12,1, 1,2 Гц, 1H), 3,37 (м, 1H), 3,02 (уш. с, 2H), 2,67 (ддд, J=18,9, 4,6, 1,5 Гц, 1H), 1,85 (уш. с, 1H), 1,75 (уш. с, 1H), 1,49 (2H). ЖХ - метод 1: 2,34 мин.	392
112	(5-Фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(1-(тиазол-2-карбонил)пиперидин-4-ил)метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.д., 8,02 (д, J=3,2 Гц, 1H), 8,00 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,32 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,11 (д, J=7,4 Гц, 2H), 5,32 (дд, J=12,0, 4,6 Гц, 1H), 5,19 (д, J=10,6 Гц, 1H), 4,44 (д, J=11,2 Гц, 1H), 3,50 (ддд, J=18,8, 12,0, 1,3 Гц, 1H), 3,41 (м, 2H), 3,01 (м, 1H), 2,68 (ддд, J=18,8, 4,6, 1,6 Гц, 1H), 1,95 (м, 1H), 1,82 (м, 1H), 1,55 (м, 2H). ЖХ - метод 1: 2,23 мин.	369
113	(5-Циклопропилизоксазол-3-ил)(4-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.д., 7,32 (м, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,11 (м, 2H), 6,41 (с, 1H), 5,31 (дд, J=11,8, 4,2 Гц, 1H), 4,43 (д, J=9,5 Гц, 1H), 3,89 (д, J=12 Гц, 1H), 3,49 (дд, 18,8, 12,0 Гц, 1H), 3,4	393

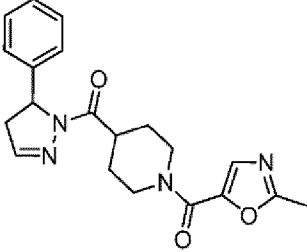
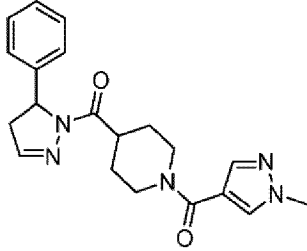
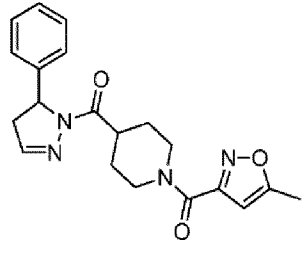
			(ддд, J=11,2, 7,6, 4,0 Гц, 1H), 3,21 (м, 1H), 2,94 (м, 1H), 2,65 (м, 1H), 2,18 (м, 1H), 1,85 (м, 1H), 1,45 (м, 2H), 0,99 (м, 5H). ЖХ - метод 1: 2,43 мин.	
114	Оксазол-4-ил- (4-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д., 8,55 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,49 (д, J=0,9 Гц, 1H) 7,31 (дд, J=7,6, 7,2 Гц, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,11 (д, J=7,2 Гц, 2H), 5,32 (дд, J=11,9, 4,6 Гц, 1H), 4,46 (уш. с, 2H), 3,49 (ддд, J=18,9, 12,0, 1,4 Гц, 1H), 3,41 (тт, J=11,4, 3,8 Гц, 1H), 3,23 (уш. с, 1H), 2,88 (уш. с, 1H), 2,68 (ддд, J=18,9, 4,6, 1,7 Гц, 1H), 1,89 (уш. с, 1H), 1,77 (уш. с, 1H), 1,5 (уш. с, 2H). ЖХ - метод 1: 1,95 мин.	353
115	(1-Метил-1H-имидазол-2-ил) (4-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д., 7,29 (м, 5H), 7,11 (д, J=6,1 Гц, 2H), 6,96 (с, 1H), 5,32 (дд, J=12,0, 4,6 Гц, 1H), 4,49 (дд, J=18,6, 14,4 Гц, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,5 (дд, J=18,6, 12,3 Гц, 1H), 3,4 (м, 1H), 3,2 (д, J=8,7 Гц, 1H), 2,9 (д, J=12,0, 1H), 2,68 (дд, J=18,8, 4,4 Гц, 1H), 1,81 (м, 2H), 1,53 (м, 2H). ЖХ - метод 1: 1,59 мин.	366

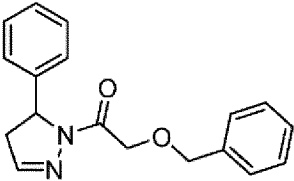
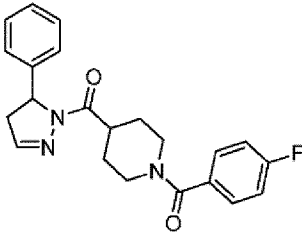
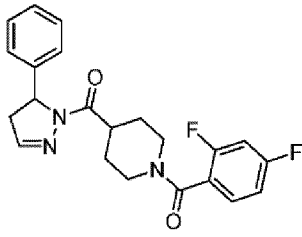
116	(1-Метил-1Н-пиразол-5-ил) (4-(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д., 7,46 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=7,4, 7,2 Гц, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,11 (д, J=7,4 Гц, 2H), 6,43 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,32 (дд, J=12,0, 4,6 Гц, 1H), 4,44 (уш. с, 1H), 3,8 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,5 (ддд, J=18,9, 11,9, 1,2 Гц, 1H), 3,37 (м, 1H), 3,22 (уш. с, 1H), 2,94 (уш. с, 1H), 2,68 (ддд, J=18,8, 4,6, 1,6 Гц, 1H), 1,80 (м, 2H), 1,51 (м, 2H). ЖХ - метод 1: 2,01 мин.	366
117	(1-Метил-1Н-пиразол-3-ил) (4-(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д., 7,74 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,32 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,11 (д, J=7,2 Гц, 2H), 6,5 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,31 (дд, J=11,9, 4,6 Гц, 1H), 4,60 (уш. с, 1H), 4,46 (д, J=10,2 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,49 (дд, J=18,3, 12,4 Гц, 1H), 3,38 (тт, J=11,5, 3,8 Гц, 1H), 3,2 (уш. с, 1H), 2,85 (м, 1H), 2,67 (ддд, J=18,9, 4,6, 1,7 Гц, 1H), 1,81 (м, 2H), 1,47 (м, 2H). ЖХ - метод 1: 1,96 мин.	366
118	(2-Метил-оксазол-4-ил) (4-(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 8,37 (с, 1H), 7,32 (дд, J=7,4, 7,2 Гц, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,11 (д, J=7,2 Гц, 2H), 5,31 (дд, J=11,9, 4,5 Гц, 1H), 4,56 (уш. с, 1H), 4,43	367

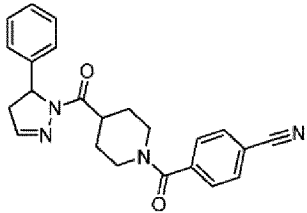
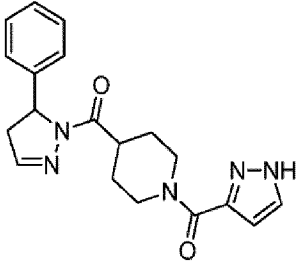
			(уш. с, 1H), 3,49 (дд, J=18,8, 12,0 Гц, 1H), 3,39 (м, 1H), 3,21 (уш. с, 1H), 2,86 (уш. с, 1H), 2,67 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 1,88 (уш. с, 1H), 1,75 (уш. с, 1H), 1,47 (м, 2H). ЖХ - метод 1: 2,02 мин.	
119	(1-Метил-1H-имидазол-4-ил) (4-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пирозол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 7,63 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,32 (дд, J=7,6, 7,2 Гц, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,1 (д, J=7,2 Гц, 2H), 5,31 (дд, J=11,8, 4,4 Гц, 1H), 5,2 (уш. с, 1H), 4,46 (уш. с, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,49 (дд, J=18,7, 12,1 Гц, 1H), 3,39 (м, 1H), 3,15 (уш. с, 1H), 2,83 (уш. с, 1H), 2,67 (дд, J=18,8, 3,2 Гц, 1H), 1,85 (д, J=11,2 Гц, 1H), 1,73 (д, J=11,2 Гц, 1H), 1,46 (м, 2H). ЖХ - метод 1: 1,49 мин.	366
120	(2-Метилтиазол-4-ил) (4-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пирозол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 7,87 (с, 1H), 7,32 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,11 (д, J=7,2 Гц, 2H), 5,31 (дд, J=11,9, 4,6 Гц, 1H), 4,43 (уш. с, 1H), 4,41 (уш. с, 1H), 3,49 (дд, J=18,3, 12,6 Гц, 1H), 3,38 (м, 1H), 3,18 (уш. с, 1H), 2,9 (уш. с, 1H), 2,68 (с, 3H), 2,66 (м, 1H), 1,80 (м, 2H), 1,5 (м, 2H). ЖХ - метод 1: 2,10 мин.	383

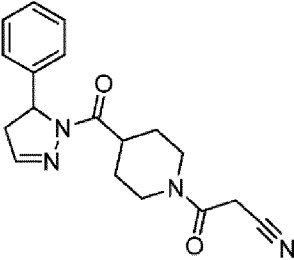
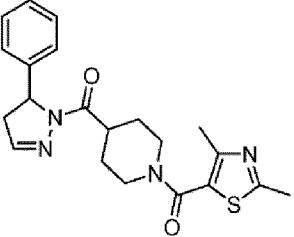
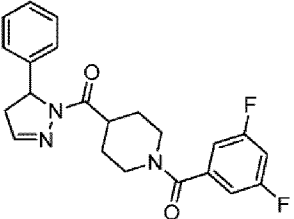
121	(1-(4-Метилпиколиноил) пиперидин-4-ил) (5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.д. 8,42 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,31 (м, 4H), 7,24 (м, 2H), 7,11 (т, J=7,8 Гц, 2H), 5,31 (дд, J=11,6, 3,8 Гц, 1H), 4,48 (д, J=9,3 Гц, 1H), 3,67 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,38 (м, 1H), 3,12 (м, 1H), 2,91 (м, 1H), 2,67 (дт, J=18,8, 3,2 Гц, 1H), 2,36 (с, 3H), 1,75 (м, 2H), 1,51 (м, 2H). ЖХ - метод 1: 2,03 мин.	377
122	(5-Метилтиофен-2-ил) (4-(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.д. 7,32 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,18 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,11 (д, J=7,2 Гц, 2H), 6,81 (д, J=2,7 Гц, 1H), 5,32 (дд, J=18,3, 12,4 Гц, 1H), 4,26 (д, J=10,1, 2H), 3,50 (дд, J=18,3, 12,4 Гц, 1H), 3,38 (м, 2H), 3,10 (уш. с, 1H), 2,68 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 1,89 (д, J=11,4 Гц, 1H), 1,77 (д, J=12,7 Гц, 1H), 1,52 (м, 2H). ЖХ - метод 1: 2,43 мин.	382
123	(1-(1Н-Пиразол-4-карбонил) пиперидин-4-ил) (5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.д. 13,15 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,32 (дд, J=7,8, 7,0 Гц, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,11 (д, J=7,2 Гц, 2H), 5,32 (дд, J=12,0, 4,6 Гц, 1H), 4,25 (уш. с, 2H), 3,49 (ддд, J=18,9, 11,9, 1,5 Гц, 1H), 3,36 (м, 1H), 2,90 (уш. с,	352

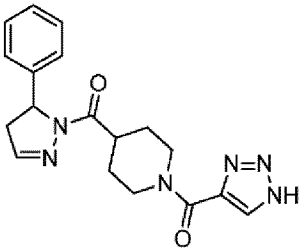
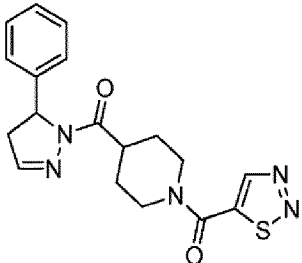
			<p>2H), 2,68 (ддд, J=18,9, 4,6, 1,7 Гц, 1H), 1,87 (д, J=12,1 Гц, 1H), 1,75 (д, J=11,4 Гц, 1H), 1,49 (м, 2H).</p> <p>ЖХ - метод 1: 3,16 мин.</p>	
124	(2-Метилтиазол-5-ил) (4-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон		<p>¹H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d₆) δ м.д. 7,88 (с, 1H), 7,32 (дд, J=7,6, 7,0 Гц, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,11 (д, J=7,2 Гц, 2H), 5,32 (дд, J=12,0, 4,6 Гц, 1H), 4,2 (уш. с, 2H), 3,49 (ддд, J=18,8, 11,9, 1,5 Гц, 1H), 3,38 (м, 1H), 3,12 (уш. с, 2H), 2,68 (ддд, J=18,8, 4,6, 1,6 Гц, 1H), 2,67 (с, 3H), 1,9 (д, J=11,6 Гц, 1H), 1,78 (д, J=11,4 Гц, 1H), 1,52 (м, 2H).</p> <p>ЖХ - метод 1: 2,07 мин.</p>	383
125	Изотиазол-5-ил- (4-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон		<p>¹H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,6 (д, J=1,74 Гц, 1H), 7,62 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=7,6, 7,0 Гц, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,11 (д, J=7,2 Гц, 2H), 5,32 (дд, J=11,8, 4,6 Гц, 1H), 4,41 (уш. с, 1H), 3,8 (уш. с, 1H), 3,49 (ддд, J=18,9, 11,9, 1,4 Гц, 1H), 3,39 (тт, J=11,3, 3,8 Гц, 1H), 3,28 (м, 1H), 2,99 (м, 1H), 2,68 (ддд, J=18,9, 4,6, 1,4 Гц, 1H), 1,84 (м, 2H) 1,55 (м, 2H).</p> <p>ЖХ - метод 1: 2,11 мин.</p>	369

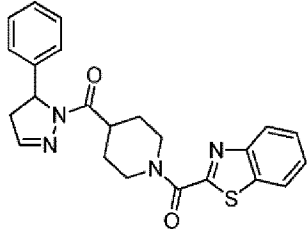
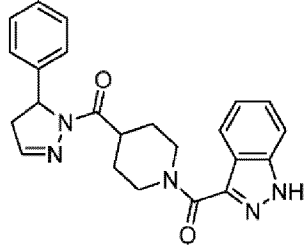
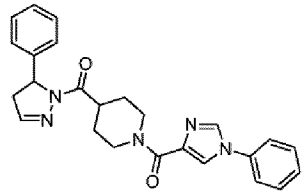
126	(2-Метилноксазол-5-ил) (4-(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 7,52 (с, 1Н), 7,32 (дд, J=7,6, 7,2 Гц, 2Н), 7,24 (м, 2Н), 7,11 (д, J=7,0 Гц, 2Н), 5,32 (дд, J=11,9, 4,6 Гц, 1Н), 4,26 (уш. с, 2Н), 3,52 (ддд, J=18,8, 12,0, 1,5 Гц, 1Н), 3,39 (тт, J=11,9, 3,9 Гц, 1Н), 3-3,25 (уш. с, 2Н), 2,68 (ддд, J=18,8, 4,6, 1,5 Гц, 1Н), 2,46 (с, 3Н), 1,91 (д, J=11,3 Гц, 1Н), 1,79 (д, J=11,3 Гц, 1Н), 1,52 (м, 2Н). ЖХ - метод 1: 1,98 мин.	367
127	(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил) (4-(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 8,03 (с, 1Н), 7,62 (с, 1Н), 7,32 (дд, J=7,6, 7,2 Гц, 2Н), 7,24 (м, 2Н), 7,11 (д, 7,2 Гц, 2Н), 5,32 (дд, J=11,8, 4,6 Гц, 1Н), 4,24 (уш. с, 2Н), 3,84 (с, 3Н), 3,49 (ддд, J=18,8, 12,0, 1,5 Гц, 1Н), 3,37 (м, 1Н), 3,02 (уш. с, 2Н), 2,67 (ддд, J=18,8, 4,9, 1,5 Гц, 1Н), 1,87 (д, J=11,8 Гц, 1Н), 1,75 (д, J=11,4 Гц, 1Н), 1,48 (м, 2Н). ЖХ - метод 1: 1,90 мин.	366
128	(5-Метилизоксазол-3-ил) (4-(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 7,32 (м, 2Н), 7,25 (м, 2Н), 7,11 (м, 2Н), 6,44 (с, 1Н), 5,31 (дд, J=12,0, 4,5 Гц, 1Н), 4,44 (м, 1Н), 3,90 (м, 1Н), 3,50 (м, 1Н), 3,41 (м, 1Н), 3,22 (м, 1Н), 2,95 (м,	412 (M+HCO ₂ H ⁺)

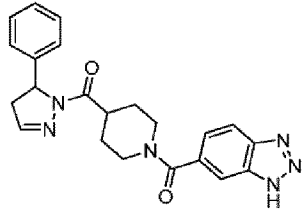
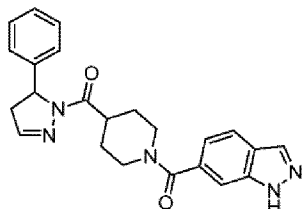
			1H), 2,68 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 1,84 (м, 2H), 1,50 (м, 2H). ЖХ - метод 1: 2,20 мин.	
129	2-(Бензилокси)- 1-(5-фенил-4,5- дигидро-1H- пиразол-1- ил) этанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 7,35 (м, 6H), 7,28 (м, 2H), 7,22 (т, J=1,5 Гц, 1H), 7,16 (м, 2H), 5,34 (дд, J=11,9, 4,8 Гц, 1H), 4,54 (д, J=3,6 Гц, 2H), 4,48 (сист. АВ, 2H), 3,47 (ддд, J= 18,9, 12,0, 1,7 Гц, 1H), 2,69 (ддд, J=18,9, 4,9, 1,9 Гц, 1H). ЖХ - метод 1: 2,50 мин.	295
130	(1-(4- Фторбензоил) пипе- ридин-4-ил) (5- фенил-4,5- дигидро-1H- пиразол-1- ил) метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 7,45 (м, 2H), 7,32 (дд, J=7,6, 7,2 Гц, 2H), 7,25 (м, 4H), 7,11 (д, J=7,2 Гц, 2H), 5,32 (дд, J=12,0, 4,6 Гц, 1H), 4,44 (уш. с, 1H), 3,59 (уш. с, 1H), 3,49 (ддд, J= 18,8, 12,0, 1,3 Гц, 1H), 3,37(м, 1H), 3,13 (уш. с, 1H), 2,92 (уш. с, 1H), 2,67 (м, 1H), 1,79 (м, 2H), 1,50 (м, 2H). ЖХ - метод 1: 2,38 мин.	380
131	(1-(2,4- Дифторбензоил) пи- перидин-4-ил) (5- фенил-4,5- дигидро-1H- пиразол-1- ил) метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ ppm 7,47 (м, 1H), 7,37 (м, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,17 (м, 1H), 7,10 (т, J= 7,5 Гц, 2H), 5,31 (м, 1H), 4,48 (м, 1H), 3,45 (м, 3H), 3,16 (м, 1H), 2,92 (м, 1H), 2,66 (м,	398

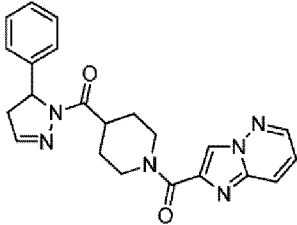
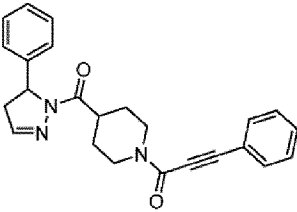
			1H), 1,80 (м, 2H), 1,48 (м, 2H). ЖХ - метод 1: 2,44 мин.	
132	4-(4-(5-Фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-карбонил)бензотриил		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 7,91 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,57 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,32 (м, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,11 (уш. с, 2H), 5,31 (дд, J=11,8, 4,6 Гц, 1H), 4,44 (уш. с, 1H), 3,49 (м, 2H), 3,37 (м, 1H), 3,15 (уш. с, 1H), 2,93 (м, 1H), 2,67 (м, 1H), 1,80 (м, 2H), 1,51 (м, 2H). ЖХ - метод 1: 2,28 мин.	387
133	(1-(1H-Пиразол-3-карбонил)пиперидин-4-ил)(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 13,13 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,32 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,11 (д, J=7,4 Гц, 2H), 6,53 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,32 (дд, J=12,0, 4,6 Гц, 1H), 4,62 (уш. с, 1H), 4,48 (м, 1H), 3,49 (ддд, J=18,8, 11,8, 1,2 Гц, 1H), 3,39 (тт, J=11,4, 3,8 Гц, 1H), 3,20 (уш. с, 1H), 2,86 (уш. с, 1H), 2,67 (ддд, J=18,9, 4,5, 1,5 Гц, 1H), 1,82 (м, 2H), 1,50 (м, 2H). ЖХ - метод 1: 1,84 мин.	352

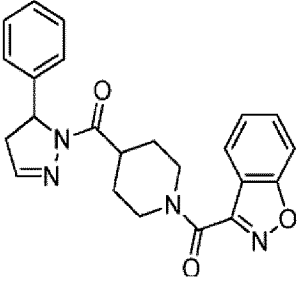
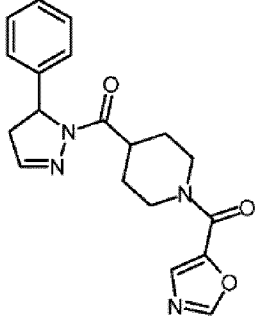
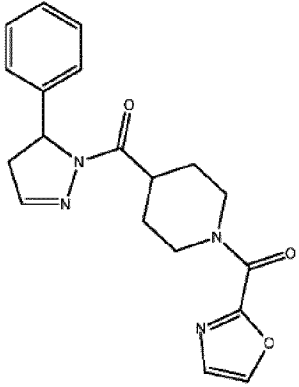
134	3-Оксо-3-(4-(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил) пропаннитрил		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 7,32 (дд, J=7,4, 7,2 Гц, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,11 (м, 2H), 5,31 (дд, J=11,9, 4,6 Гц, 1H), 4,29 (м, 1H), 4,04 (Syst AB, J=18,9, 2H), 3,66 (д, J=12,1 Гц, 1H), 3,49 (дд, J=18,9, 12,1 Гц, 1H), 3,32 (м, 1H), 3,11 (м, 1H), 2,7 (м, 2H), 1,84 (т, J=14,4 Гц, 1H), 1,73 (м, 1H), 1,57 (м, 1H), 1,37 (м, 1H). ЖХ - метод 1: 1,86 мин.	325
135	(2,4-Диметилтиазол-5-ил) (4-(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил) метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 7,32 (дд, J=7,6, 7,2 Гц, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,02 (д, J=7,0 Гц, 2H), 5,31 (дд, J=11,9, 4,6 Гц, 1H), 4,02 (уш. с, 2H), 3,49 (ддд, J=18,9, 12,0, 1,5 Гц, 1H), 3,38 (тт, J=11,4, 3,8 Гц, 1H), 3,07 (уш. с, 2H), 2,68 (ддд, J=18,9, 4,7, 1,7 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,88 (д, J=11,6 Гц, 1H), 1,76 (д, J=12,7 Гц, 1H), 1,45 (м, 2H). ЖХ - метод 1: 2,09 мин.	397
136	(1-(3,5-Дифторбензоил)пиперидин-4-ил) (5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 7,34 (м, 3H), 7,24 (м, 2H), 7,15 (м, 2H), 7,11 (д, J=7,21 Гц, 2H), 5,31 (дд, J=12,0, 4,6 Гц, 1H), 4,42 (м, 1H), 3,51 (м, 1H), 3,49 (дд, J=18,9, 11,9 Гц, 1H), 3,35 (м, 1H), 3,15 (м, 1H), 2,92 (м,	398

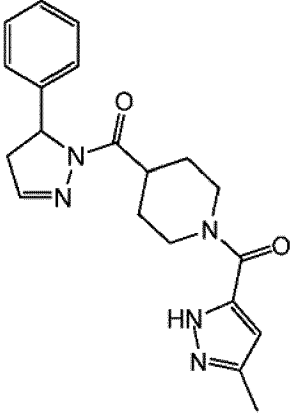
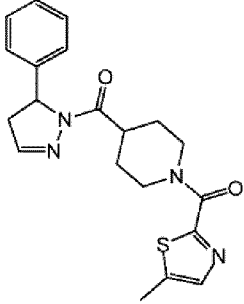
			<p>1H), 2,67 (м, 1H), 1,79 (м, 2H), 1,53 (м, 2H).</p> <p>ЖХ - метод 1: 2,49 мин.</p>	
137	(1-(1H-1,2,3-триазол-4-карбонил)пиперидин-4-ил) (5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил) метанон		<p>¹H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-<i>d</i>6) δ м.д. 8,26 (с, 1H), 7,32 (дд, J=7,4, 7,2 Гц, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,11 (д, J=7,4 Гц, 2H), 5,32 (дд, J=11,9, 4,6 Гц, 1H), 4,56 (м, 1H), 4,48 (д, J=13,1 Гц, 1H), 3,49 (ддд, J=18,8, 11,8, 1,2 Гц, 1H), 3,41 (тт, J=11,5, 3,8 Гц, 1H), 3,27 (м, 1H), 2,91 (м, 1H), 2,68 (ддд, 18,9, 4,6, 1,8 Гц, 1H), 1,80 (м, 2H), 1,51 (м, 2H).</p> <p>ЖХ - метод 1: 1,85 мин.</p>	353
138	(1-(1,2,3-Тиадиазол-5-карбонил)пиперидин-4-ил) (5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил) метанон		<p>¹H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-<i>d</i>6) δ м.д. 9,21 (с, 1H), 7,31 (м, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,11 (м, 2H), 5,32 (дд, J=11,9, 4,6 Гц, 1H), 4,44 (дд, J=12,0 Гц*2, 1H), 3,58 (уш. с, 1H), 18,8, 12,0, 1,1 Гц, 1H), 3,38 (тт, J=11,2, 3,8 Гц, 1H), 3,23 (дд, J=11,3 Гц*2, 1H), 3,00 (м, 1H), 2,68 (м, 1H), 1,82 (м, 2H), 1,58 (м, 2H).</p> <p>ЖХ - метод 1: 2,11 мин.</p>	370

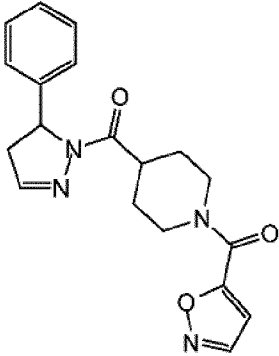
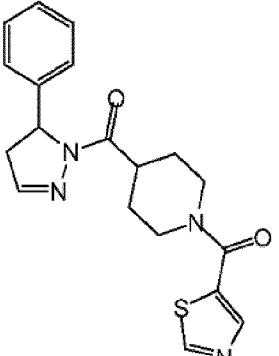
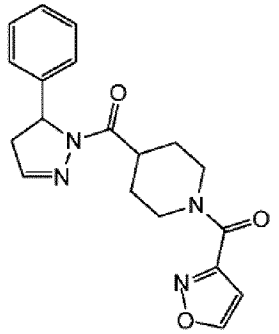
139	<p>Бензо [d] тиазол-2-ил- (4- (5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон</p>		<p>¹H ЯМР (400 М Гц, CDCl₃) δ м.д. 8,1 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,97 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,52 (дтд, J=21,3, 6,6 и 0,6 Гц, 2H), 7,33 (м, 2H), 7,28 (м, 2H), 7,17 (м, 2H), 7,01 (с, 1H), 5,40 (дд, J=12,0, 4,7 Гц, 1H), 5,32 (д, J=13,5 Гц, 1H), 4,7 (м, 1H), 3,48 (м, 2H), 3,12 (м, 1H), 2,85 (ддд, J=18,8, 4,9, 1,7 Гц, 1H), 1,75-2,15 (м, 4H). ЖХ - метод 1: 2,68 мин.</p>	419
140	<p>(1- (1Н-индазол-3-карбонил) пиперидин-4-ил) (5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон</p>		<p>¹H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-<i>d</i>6) δ м.д. 13,47 (с, 1H), 7,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,41 (м, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,25 (м, 2H), 7,20 (м, 1H), 7,11 (д, J=6,8 Гц, 2H), 5,32 (дд, J=11,8, 4,6 Гц, 1H), 4,61 (м, 2H), 3,45 (м, 2H), 3,28 (м, 1H), 2,96 (м, 1H), 2,68 (ддд, J=18,8, 4,4, 1,3 Гц, 1H), 1,86 (м, 2H), 1,56 (м, 2H). ЖХ - метод 1: 2,23 мин.</p>	402
141	<p>(1-Фенил-1Н-имидазол-4-ил) (4- (5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон</p>		<p>¹H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-<i>d</i>6) δ м.д. 8,33 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,19 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,73 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,55 (дд, J=8,4, 7,6 Гц, 2H), 7,41 (м, 1H), 7,33 (дд, J=7,6, 7,2 Гц, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,11 (д, J=7,2 Гц, 2H), 5,32 (дд, J=12,0, 4,6 Гц, 1H), 5,08 (уш. с, 1H), 4,48</p>	428

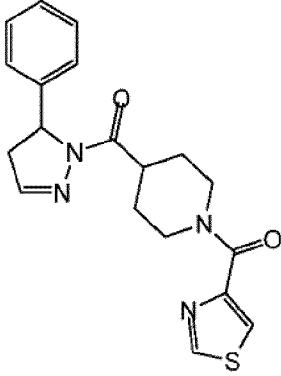
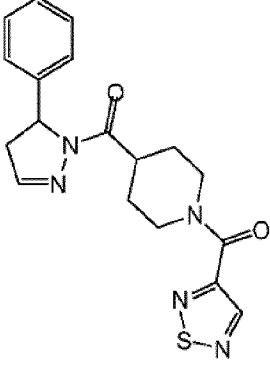
			(уш. с, 1H), 3,50 (ддд, J=18,8, 12,0, 1,5 Гц, 1H), 3,41 (тт, J=11,5, 3,8 Гц, 1H), 3,23 (уш. с, 1H), 2,87 (уш. с, 1H), 2,68 (ддд, J=18,8, 4,7, 1,7 Гц, 1H), 1,90 (м, 1H), 1,77 (м, 1H), 1,52 (м, 2H). ЖХ - метод 1: 2,23 мин.	
142	(1-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-карбонил)пиперидин-4-ил)(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 7,94 (с, 2H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,23 (м, 2H), 7,11 (д, J=7,4 Гц, 2H), 5,32 (дд, J=12,0, 4,6 Гц, 1H), 4,48 (уш. с, 1H), 3,62 (уш. с, 1H), 3,44 (м, 3H), 3,16 (уш. с, 1H), 2,97 (уш. с, 1H), 2,67 (ддд, J= 18,8, 4,7, 1,7 Гц, 1H), 1,45-1,95 (м, 4H). ЖХ - метод 1: 1,96 мин.	403
143	(1-(1H-индазол-6-карбонил)пиперидин-4-ил)(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 13,23 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,82 (с, 1H) 7,58 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,32 (дд, J= 8,9, 7,6 Гц, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,11 (д, J=7,2 Гц, 2H), 5,32 (дд, J=11,8, 4,6 Гц, 1H), 4,37 (уш. с, 1H), 3,83 (уш. с, 1H), 3,49 (ддд, J=18,8, 11,8, 1,3 Гц, 1H), 3,38 (тт, J=11,4, 3,7 Гц, 1H), 3,05 (уш. с, 2H), 2,67 (ддд, J=18,8, 4,6, 1,5 Гц, 1H), 1,86 (уш. с, 1H), 1,73 (уш. с, 1H), 1,53	402

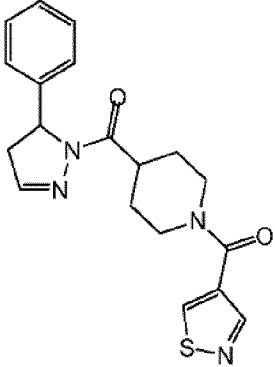
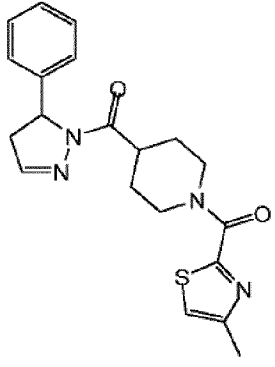
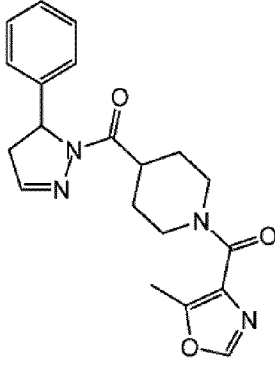
			(м, 2H). ЖХ - метод 1: 2,03 мин.	
144	Имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил-(4-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,59 (дд, J=4,4, 1,5 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,19 (м, 1H), 7,31 (м, 3H), 7,23 (м, 2H), 7,11 (д, J=7,4 Гц, 2H), 5,32 (дд, J=11,8, 4,6 Гц, 1H), 4,86 (уш. с, 1H), 4,51 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,49 (дд, 1H), 18,8, 11,96 Гц, 1H), 3,42 (тт, J=11,4, 3,8 Гц, 1H), 3,28 (уш. с, 1H), 2,92 (м, 1H), 2,68 (ддд, J=18,9, 4,5, 1,5 Гц, 1H), 1,85 (м, 2H), 1,55 (м, 2H). ЖХ - метод 1: 1,98 мин.	403
145	3-Фенил-1-(4-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)проп-2-ин-1-он		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 7,63 (д, J=7 Гц, 2H), 7,51 (м, 3H), 7,32 (м, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,11 (д, J=7,4 Гц, 2H), 5,32 (дд, J=11,9, 4,6 Гц, 1H), 4,35 (м, 2H), 3,50 (дд, J=18,9, 12,0 Гц, 1H), 3,37 (м, 2H), 2,88 (м, 1H), 2,69 (ддд, J=18,8, 4,6, 1,7 Гц, 1H), 1,88 (м, 2H), 1,47 (м, 2H). ЖХ - метод 1: 2,61 мин.	386

146	<p>Бензо[d]изоксазол-3-ил-(4-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)метанон</p>		<p>¹H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d₆) δ м.д. 7,77 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,75 д, J=9,1 Гц, 1H), 7,49 (ддд, 9,11, 7,2, 0,8 Гц, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,24 (м, 3H), 7,12 (д, J=7,4 Гц, 2H), 5,33 (дд, J=11,9, 4,6 Гц, 1H), 4,47 (м, 1H), 4,09 (м, 1H), 3,48 (м, 3H), 3,10 (м, 1H), 2,67 (ддд, J=18,8, 4,7, 1,7 Гц, 1H), 1,91 (м, 2H), 1,60 (м, 2H). ЖХ - метод 1: 2,48 мин.</p>	403
147	<p>Оксазол-5-ил-(4-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)метанон</p>		<p>¹H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,53 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,32 (дд, J=7,6, 7,2 Гц, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,11 (д, J=7,2 Гц, 2H), 5,32 (дд, J=11,9, 4,5 Гц, 1H), 4,3 (м, 2H), 3,5 (ддд, J=18,8, 11,8, 1,1, 1H), 3,4 (м, 1H) 3 (м, 1H), 2,70 (ддд, J=18,8, 4,7, 1,7 Гц, 1H), 1,90 (д, J=12,3 Гц, 1H), 1,80 (д, J=12 Гц, 1H), 1,5 (м, 2H). ЖХ - метод 1: 1,90 мин.</p>	353
148	<p>Оксазол-2-ил-(4-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)метанон</p>		<p>¹H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,28 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,25 (с, 2H), 7,12 (д, J=6,8 Гц, 2H), 5,32 (дд, J=11,8, 4,2 Гц, 1H), 4,55 (д, J=12 Гц, 1H), 4,42 (д, J=11,4 Гц, 1H), 3,42 (м, 3H), 2,98 (м, 1H), 2,68 (д, J=18 Гц, 1H), 1,90 (м, 2H),</p>	353

			1,50 (м, 2H). ЖХ - метод 1: 2,02 мин.	
149	(3-Метил-1H-пиразол-5-ил) (4-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.д. 12,79 (с, 1H), 7,32 (дд, J=7,4, 7,2 Гц, 2H), 7,23 (м, 2H), 7,10 (д, J=7,2 Гц, 2H), 6,25 (с, 1H), 5,31 (дд, J=11,8, 4,4 Гц, 1H), 4,66 (м, 1H), 4,45 (д, J=9,5 Гц, 1H), 3,50 (дд, J=18,6, 11,9 Гц, 1H), 3,38 (м, 1H), 3,17 (м, 1H), 2,83 (м, 1H), 2,67 (дд, J=18,8, 3,23 Гц, 1H), 2,24 (с, 3H), 1,80 (м, 2H), 1,47 (м, 2H). ЖХ - метод 1: 1,95 мин.	366
150	(5-Метилтиазол-2-ил) (4-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.д. 7,68 (с, 1H), 7,32 (дд, J=7,6, 7,2 Гц, 2H), 7,25 (м, 2H), 7,11 (д, J=7,2 Гц, 2H), 5,31 (дд, J=12,0, 4,7 Гц, 1H), 5,22 (м, 1H), 4,42 (м, 1H), 3,50 (ддд, J=18,8, 7,0, 1,5 Гц, 1H), 3,37 (м, 2H), 2,97 (м, 1H), 2,67 (ддд, J=18,8, 4,7, 1,7 Гц, 1H), 2,49 (д, J=1 Гц, 3H), 1,93 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,52 (м, 2H). ЖХ - метод 1: 2,36 мин.	383

151	Изоксазол-5-ил-(4-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 8,73 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,25 (м, 2H), 7,11 (д, J=7 Гц, 2H), 6,91 (д, J=1,7 Гц, 1H), 5,32 (дд, 11,8, 4,5 Гц, 1H), 4,39 (м, 1H), 3,79 (д, J=12,34 Гц, 1H), 3,50 (дд, J=12,1, 18,6 Гц, 1H), 3,40 (м, 1H), 3,29 (м, 1H), 3,00 (м, 1H), 2,68 (дд, J=3,1, 17,5 Гц, 1H), 1,86 (м, 2H), 1,53 (м, 2H). ЖХ - метод 1: 2,06 мин.	353
152	(5-Фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил) (1-(тиазол-5-карбонил)пиперидин-4-ил)метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 9,22 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,32 (дд, J=7,4, 7,2 Гц, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,10 (д, J=7,2 Гц, 2H), 5,32 (дд, J=11,8, 4,4 Гц, 1H), 4,20 (м, 2H), 3,44 (м, 2H), 3,20 (м, 2H), 2,68 (дд, J=18,9, 3,3 Гц, 1H), 1,91 (д, J=11,2 Гц, 1H), 1,78 (д, J=11,2 Гц, 1H), 1,55 (м, 2H). ЖХ - метод 1: 1,96 мин.	369
153	Изоксазол-3-ил-(4-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д., 9,07 (с, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,24 (brs, 2H), 7,11 (дд, J=12,6, 5,7 Гц, 2H), 6,82 (с, 1H), 5,32 (дд, J=11,6, 3,8 Гц, 1H), 4,46 (м, 1H), 3,86 (м, 1H), 3,45 (м, 2H), 3,25 (м, 1H), 2,98 (м, 1H), 2,67 (м, 1H), 1,97 (м, 1H), 1,84 (м, 1H), 1,50 (м, 1H).	353

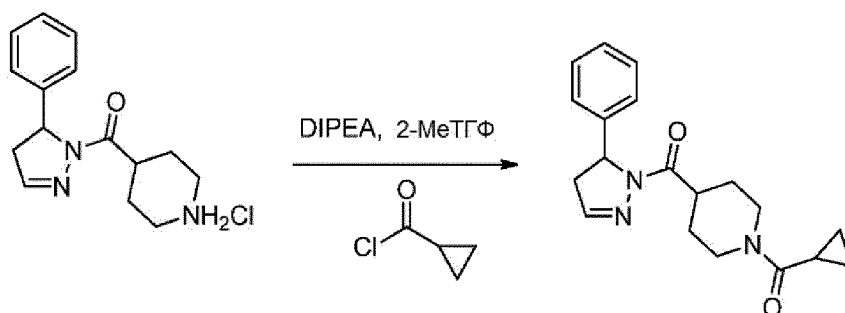
			2H). ЖХ - метод 1: 2,08 мин.	
154	(5-Фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил) (1-(тиазол-4-карбонил) пиперидин-4-ил) метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 9,16 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,13 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=14,2, 7,0 Гц 2H), 7,24 (м, 2H), 7,11 (д, J=7,4 Гц, 2H), 5,31 (дд, J=11,8, 4,6 Гц, 1H), 4,46 (м, 1H), 4,11 (м, 1H), 3,49 (дд, J=19, 12 Гц 1H), 3,39 (м, 1H), 3,19 (м, 1H), 2,91 (м, 1H), 2,67 (м, 1H), 1,80 (м, 2H), 1,52 (м, 2H). ЖХ - метод 1: 1,97 мин.	369
155	(1-(1,2,5-Тиadiaзол-3-карбонил) пиперидин-4-ил) (5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил) метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 9,08 (с, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,25 (м, 2H), 7,11 (дд, J=13,6 6,8 Гц, 2H), 5,32 (дд, J=11,7, 3,9 Гц, 1H), 4,46 (м, 1H), 3,86 (м, 1H), 3,45 (м, 2H), 3,25 (м, 1H), 2,98 (м, 1H), 2,67 (м, 1H), 1,97 (м, 1H), 1,84 (м, 1H), 1,50 (м, 2H). ЖХ - метод 1: 2,18 мин.	370

156	Изотиазол-4-ил-(4-(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.д. 9,26 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,32 (дд, J=14,8, 7,4 Гц, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,11 (д, J=7,2 Гц, 2H), 5,32 (дд, J=12, 4,6 Гц, 1H), 4,46 (м, 1H), 3,7 (м, 1H), 3,55-3,35 (м, 2H), 3,22 (м, 1H), 2,94 (м, 1H), 2,68 (ддд, J=19, 4,7, 1,7 Гц, 1H), 1,82 (м, 2H), 1,55 (м, 2H). ЖХ - метод 1: 2,02 мин.	369
157	(4-Метилтиазол-2-ил)(4-(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)метанон		H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.д. 7,56 (с, 1H), 7,32 (дд, J=14,8, 7,2 Гц, 2H), 7,25 (м, 2H), 7,11 (д, J=7 Гц, 2H), 5,32 (дд, J=11,8, 4,6 Гц, 1H), 5,19 (м, 1H), 4,43 (м, 1H), 3,49 (дд, J=18,4, 11,6 Гц, 1H), 3,43 (м, 1H), 3,35 (м, 1H), 2,98 (м, 1H), 2,68 (ддд, J=18,7, 4,5, 1,5 Гц, 1H), 2,42 (с, 3H), 2-1,75 (м, 2H), 1,53 (м, 2H). ЖХ - метод 1: 2,35 мин.	383
158	(5-Метилоксазол-4-ил)(4-(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.д. 8,30 (с, 1H), 7,32 (дд, J=14,8, 7,2 Гц, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,1 (д, 7,4 Гц, 2H), 5,31 (дд, 11,9, 4,5 Гц, 1H), 4,41 (д, J=12,1 Гц, 2H), 3,49 (м, 1H), 3,38 (м, 1H), 3,19 (м, 1H), 2,86 (м, 1H), 2,67 (дд, J=18,8, 3,2 Гц, 1H), 2,43 (с, 3H), 1,88 (м, 1H), 1,75 (м, 1H), 1,49 (м, 2H).	367

			ЖХ - метод 1: 2,02 мин.	
--	--	--	----------------------------	--

Пример 159

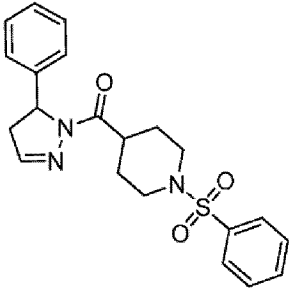
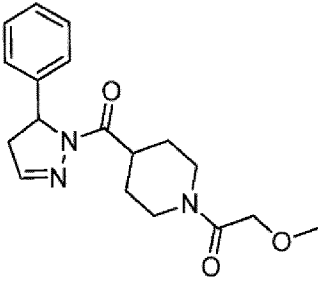
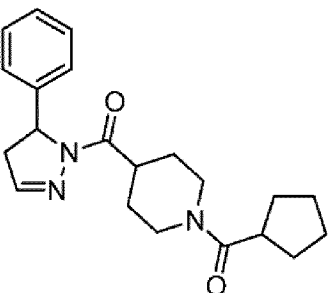
(1-(Циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)метанон



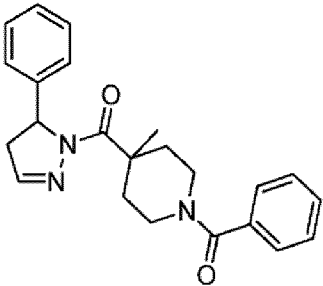
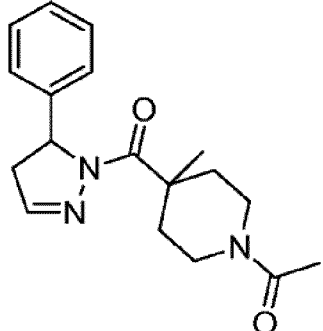
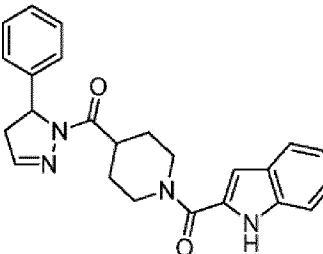
К раствору гидрохлорида (5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)(пиперидин-4-ил)метанона (200 мг, 0,681 ммоль) в 2-МеТГФ (8 мл) при перемешивании в атмосфере азота при комнатной температуре добавляют чистый DIPEA (0,357 мл, 2,042 ммоль) с последующим добавлением чистого циклопропанкарбонилхлорида (0,093 мл, 1,021 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение часа. Добавляют этилацетат (25 мл) и промывают 0,5 М HCl (25 мл), NaHCO₃ (25 мл) и насыщенным раствором соли (25 мл), сушат над сульфатом натрия и упаривают в вакууме с получением бесцветного масла. Полученный остаток очищают с помощью колоночной хроматографии (силикагель, EtOAc/Сy_h, от 0/100 до 100/0) с получением чистого целевого продукта в виде масла. Продукт осаждают в диизопропиловом эфире с получением указанного в заголовке соединения (142 мг, 0,436 ммоль, 64,1, чистота >95% (ЖХМС), выделение 64%) в виде твердого белого вещества. ЖХМС (m/z) 326 (M+H⁺), время удерживания 2,09 минуты, метод 1 5V.

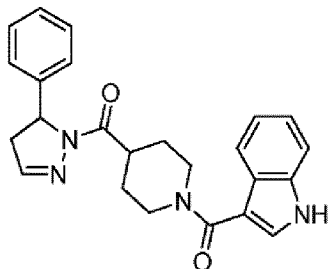
Представленные ниже соединения синтезируют аналогичным образом. Ацилхлорид заменяют на сульфонилхлорид для получения (5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)(1-(фенилсульфонил)пиперидин-4-ил)метанона и на ацетилангидрид для

получения 1-(4-метил-4-(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) этанона.

Прим .	Название	Структура	¹ Н ЯМР ЖХ: время удерживания (мин.)	МС (M+N) +
160	(5-Фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) (1-фенилсульфонил) пиперидин-4-ил) метанон		¹ Н ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 7,73 (м, 3Н), 7,65 (дд, J=7,6, 7,0 Гц, 2Н), 7,31 (дд, J=7,6, 7,2 Гц, 2Н), 7,23 (м, 1Н), 7,18 (с, 1Н), 7,08 (м, 2Н), 5,27 (дд, J=11,9, 4,6 Гц, 1Н), 3,62 (м, 2Н), 3,45 (ддд, J=18,9, 11,9, 1,4 Гц, 1Н), 3,01 (м, 1Н), 2,64 (ддд, J=18,9, 4,7, 1,8 Гц, 1Н), 2,39 (тдд, J=11,6, 8,5, 2,7 Гц, 2Н), 1,75-1,90 (м, 2Н), 1,54 (м, 2Н). ЖХ - метод 1: 2,57 мин.	398
161	2-Метокси-1-(4-(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) этанон		¹ Н ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 7,32 (дд, J=7,6, 7,2, 2Н), 7,24 (м, 2Н), 7,11 (д, J=7,4 Гц, 2Н), 5,31 (дд, J=11,8, 4,6 Гц, 1Н), 4,31 (уш. с, 1Н), 4,06 (дд, J=16,3, 13,4 Гц, 2Н), 3,78 (д, J=13,3 Гц, 1Н), 3,49 (дд, J=18,4, 12,3 Гц, 1Н), 3,32 (м, 1Н), 3,27 (с, 3Н), 3,07 (м, 1Н), 2,67 (м, 2Н), 1,77 (м, 2Н), 1,42 (м, 2Н). ЖХ - метод 1: 1,87 мин.	330
162	(1-(Циклопентанкарбонил) пиперидин-4-ил) (5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон		¹ Н ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 7,32 (дд, J=7,6, 7,2 Гц, 2Н), 7,23 (м, 2Н), 7,10 (д, J=7,6 Гц, 2Н), 5,31 (дд, J=11,8, 4,6 Гц, 1Н), 4,38 (уш. с, 1Н), 3,99 (д, J=13,5 Гц, 1Н), 3,49 (дд, 18,8, 11,9 Гц, 1Н), 3,31 (м, 1Н), 3,09 (м, 1Н), 2,96 (м, 1Н), 2,66 (м, 2Н), 1,2-1,9 (м, 12Н). ЖХ - метод 1: 2,41 мин.	354

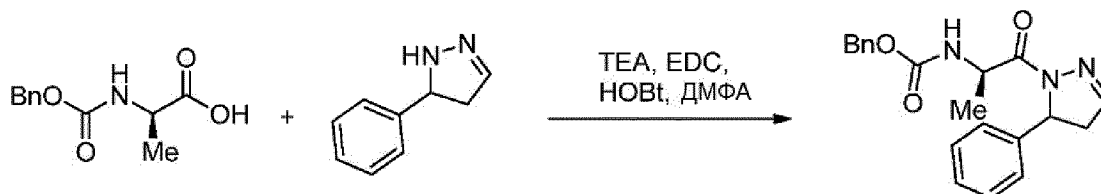
			МИН.	
163	1-(4-(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)бутан-1-он		¹ Н ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.д. 7,32 (дд, J=7,6, 7,0 Гц, 2Н), 7,24 (м, 2Н), 7,1 (д, J=7,6 Гц, 2Н), 5,31 (дд, J=11,9, 4,7 Гц, 1Н), 4,37 (м, 1Н), 3,88 (д, J=13,5 Гц, 1Н), 3,49 (дд, J=18,8, 12,9 Гц, 1Н), 3,29 (м, 1Н), 3,08 (м, 1Н), 2,66 (м, 2Н), 2,26 (м, 2Н), 1,83 (д, J=12,5 Гц, 1Н), 1,69 (м, 1Н), 1,49 (q, J=7,4 Гц, 2Н), 1,35 (м, 2Н), 0,87 (т, J=7,4 Гц, 3Н). ЖХ - метод 1: 2,18 мин.	328
164	(1-бензоилпиперидин-4-ил)(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)метанон		¹ Н ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.д. 7,43 (м, 3Н), 7,35 (м, 4Н), 7,24 (м, 2Н), 7,11 (д, J=7,4 Гц, 2Н), 5,31 (дд, J=11,8, 4,6 Гц, 1Н), 4,45 (уш. с, 1Н), 3,6 (уш. с, 1Н), 3,49 (ддд, 18,8, 11,9, 1,3 Гц, 1Н), 3,36 (м, 1Н), 3,13 (уш. с, 1Н), 2,91 (уш. с, 1Н), 2,67 (ддд, 18,8, 4,5, 1,7 Гц, 1Н), 1,79 (м, 2Н), 1,50 (м, 2Н). ЖХ - метод 1: 2,32 мин.	362
165	2-циклогексил-1-(4-(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанон		¹ Н ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ м.д. 7,32 (дд, J=7,6, 7,2 Гц, 2Н), 7,24 (м, 2Н), 7,10 (д, J=7,6 Гц, 2Н), 5,30 (дд, J=11,8, 4,6 Гц, 1Н), 4,40 (м, 1Н), 3,90 (д, J=13,8 Гц, 1Н), 3,49 (дд, J=18,8, 12,0 Гц, 1Н), 3,31 (м, 1Н), 3,08 (м, 1Н), 2,66 (м, 2Н),	382

			2,16 (м, 2H), 1,81 (д, J=13,2 Гц, 1H), 1,64 (м, 7H), 0,9-1,5 (м, 7H). ЖХ - метод 1: 2,67 мин.	
166	(1-Бензоил-4-метилпиперидин-4-ил) (5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил) метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 7,43 (м, 3H), 7,34 (м, 4H), 7,24 (м, 2H), 7,12 (д, J=7,2 Гц, 2H), 5,36 (дд, J=11,8, 4,6 Гц, 1H), 3,95 (уш. с, 1H), 3,43 (м, 2H), 3,14 (м, 2H), 2,58 (ддд, J=18,8, 6,3, 1,7 Гц, 1H), 2,26 (м, 2H), 1,52 (м, 2H), 1,36 (с, 3H). ЖХ - метод 1: 2,57 мин.	376
167	1-(4-Метил-4-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-ил) этанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д., 7,33 (дд, J=7,6, 7,4 Гц, 2H), 7,23 (м, 2H), 7,11 (д, J=7,8 Гц, 2H), 5,36 (м, 1H), 3,78 (м, 1H), 3,52 (м, 1H), 3,40 (м, 1H), 3,16 (м, 1H), 2,92 (м, 1H), 2,59 (м, 1H), 2,31 (м, 1H), 2,17 (м, 1H), 1,95 (д, J=7,4 Гц, 3H), 1,44 (м, 2H), 1,33 (д, J=2,7 Гц, 3H). ЖХ - метод 1: 2,12 мин.	314
168	(1-(1H-индол-2-карбонил) пиперидин-4-ил) (5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил) метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 11,56 (с, 1H), 7,60 (д, J=8 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,33 (м, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,18 (м, 1H), 7,12 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,04 (м, 1H), 6,76 (д, J=1,5 Гц, 1H), 5,33 (дд, J=11,8, 4,6 Гц, 1H), 4,45 (м, 2H), 3,51 (м, 1H), 3,41 (м, 2H), 3,15 (м, 1H), 2,68 (ддд, J=19,0, 4,6, 1,5 Гц, 1H), 1,94 (д, J=12 Гц, 1H), 1,81 (д,	401

			J=11,6 Гц, 1H), 1,56 (м, 2H). ЖХ - метод 1: 2,48 мин.	
169	(1-(1H-индол-3-карбонил)пиперидин-4-ил)(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 11,59 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,66 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,62 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8 Гц, 1H), 7,32 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,11 (м, 4H), 5,32 (дд, J=12,0, 4,6 Гц, 1H), 4,28 (д, J=10,8 Гц, 2H), 3,49 (дд, J=18,3, 12,4 Гц, 1H), 3,05 (м, 2H), 2,65 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 1,75 (м, 1H), 1,52 (м, 2H). ЖХ - метод 1: 2,29 мин.	401

Пример 170

Бензил-((2R)-1-оксо-1-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)карбамат

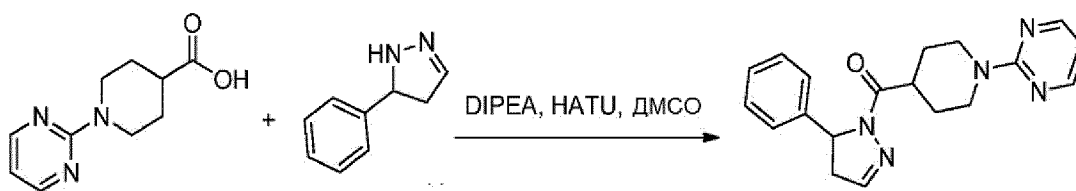


К раствору 5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразола (500 мг, 3,42 ммоль) в ДМФА (10 мл) при комнатной температуре добавляют (R)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропановую кислоту (763 мг, 3,42 ммоль), EDC (983 мг, 5,13 ммоль) и HOBT (786 мг, 5,13 ммоль) с последующим добавлением TEA (1,073 мл, 7,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Завершение реакции определяют с помощью ТСХ (с использованием 5% MeOH в ДХМ), после чего реакционную смесь разбавляют холодной водой (20 мл) и экстрагируют ДХМ (2× 20 мл). Объединенные органические слои промывают водой (10 мл), насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при

пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищают на колонке с силикагелем (100-200 меш), элюируя смесью гексан/EtOAc. Собранные фракции, содержащие 15-20% продукта, концентрируют при пониженном давлении с получением целевого бензил-((2R)-1-оксо-1-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)карбамата (43 мг, 0,119 ммоль, выход 3,48%) в виде смолы желтого цвета. MS (m/z) 352 (M+H⁺). ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ м.д. 7,45 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,17-7,40 (м, 9 H), 7,11 (д, J=7,07 Гц, 2H), 5,31 (дд, J=11,87, 4,80 Гц, 1H), 5,00 (с, 2H), 4,81 (т, J=7,58 Гц, 1H), 3,50 (ддд, J=18,95, 12,00, 1,39 Гц, 1H), 2,69 (ддд, J=18,95, 4,80, 1,52 Гц, 1H), 1,29 (д, J=7,33 Гц, 3H).

Пример 171

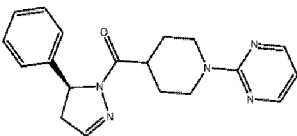
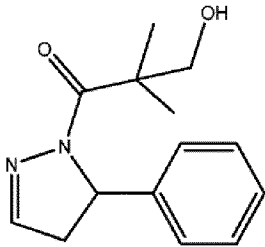
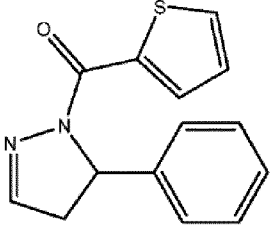
(5-Фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил) (1-(пиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил) метанон

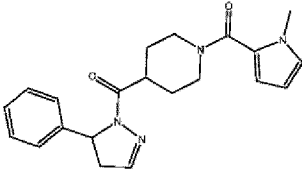
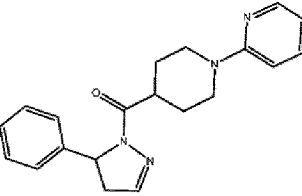
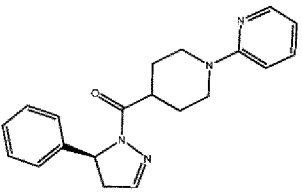


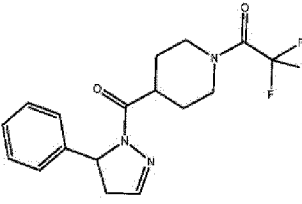
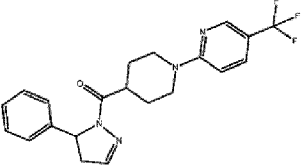
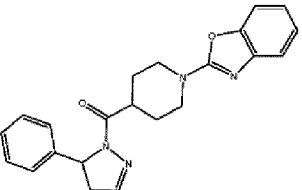
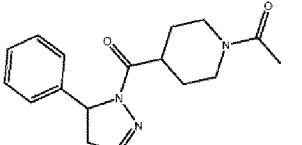
К раствору 1-(пиримидин-2-ил) пиперидин-4-карбоновой кислоты (312 мг, 1,51 ммоль) в ДМСО (1 мл) в ампуле добавляют DIPEA (0,478 мл, 2,74 ммоль) с последующим добавлением 5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразола (200 мг, 1,37 ммоль) и NATU (780 мг, 2,052 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют EtOAc и промывают водой и насыщенным раствором соли. Органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют. Концентрированную смесь растворяют в ДМСО и очищают с помощью препаративной ВЭЖХ. Чистые фракции выделяют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФУК (65 мг, 9,6%). Ключевым условием этой реакции является добавление NATU последним. MS (m/z) 336 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,39-1,60 (м, 2H), 1,72-1,96 (м, 2H), 2,68 (ддд, J=19,0, 4,7, 1,6 Гц, 1H), 2,99-3,14 (м, 2H), 3,35-3,56 (м, 2H), 4,56-4,68 (м, 2H), 5,31 (дд, J=11,9, 4,6 Гц, 1H), 6,67 (т, J=4,8 Гц, 1H), 7,08-7,16 (м, 2H), 7,22-7,36

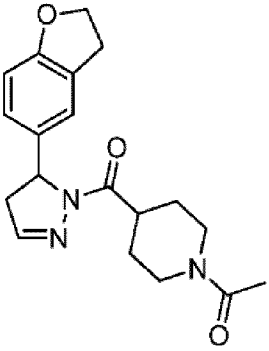
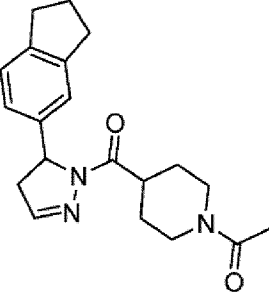
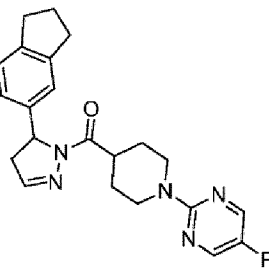
(м, 4Н), 8,40 (д, J=4,8 Гц, 2Н)

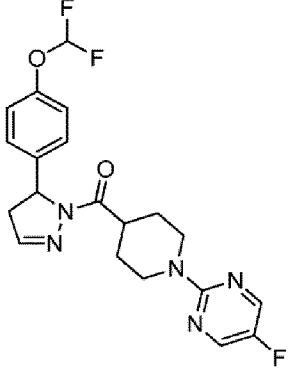
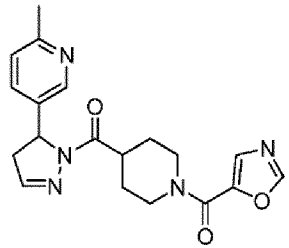
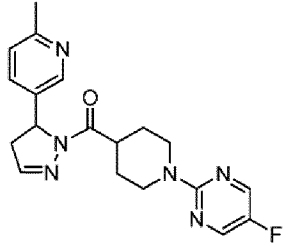
Представленные ниже соединения синтезируют аналогичным образом. В некоторых случаях LiOH можно заменить на KOH. Некоторые соединения подвергают хиральному разделению с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой для выделения единственного энантиомера. NATU заменяют на PyBROP в примере получения (5-(4-(дифторметокси)фенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(5-(1-фторпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метанона. ДМСО можно заменить ДХМ, 2-МетГФ или ДМФА.

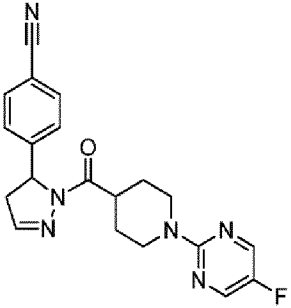
Прим.	Название	Структура	¹ H ЯМР ЖХ время удерживания (мин.)	МС (M+H) +
172	(S)-(5-Фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(1-(пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,34 (д, J=4,8 Гц, 2Н), 7,29-7,35 (м, 2Н), 7,20-7,26 (м, 2Н), 7,07-7,13 (м, 2Н), 6,59 (т, J=4,8 Гц, 1Н), 5,31 (дд, J=11,9, 4,5 Гц, 1Н), 4,66 (д, J=13,1 Гц, 2Н), 3,49 (ддд, J=18,9, 11,9, 1,5 Гц, 1Н), 3,35-3,43 (м, 1Н), 2,92-3,03 (м, 2Н), 2,63-2,72 (м, 1Н), 1,87 (д, J=11,4 Гц, 1Н), 1,75 (д, J=11,1 Гц, 1Н), 1,35-1,54 (м, 2Н).	336
173	2,2,2-Трифторацетат 3-гидрокси-2,2-диметил-1-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-она		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 1,17 (с, 3 Н), 1,20 (с, 3 Н), 2,51-2,58 (м, 1 Н), 3,32-3,43 (м, 1 Н), 3,61-3,71 (м, 2 Н), 3,98-4,03 (м, 1 Н), 5,32 (дд, J=11,9, 4,6 Гц, 1 Н), 7,08-7,34 (м, 6 Н).	247
174	2,2,2-Трифторацетат (5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(тиофен-2-ил)метанона		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 2,77 (ддд, J=19,0, 4,7, 1,6 Гц, 1 Н), 3,56 (ддд, J=19,0, 11,8, 1,6 Гц, 1 Н), 5,52 (дд, J=11,8, 4,7 Гц, 1 Н), 7,12-7,47 (м, 7 Н), 7,87 (дд, J=5,1, 1,3 Гц, 1 Н), 7,97 (дд, J=3,8, 1,3 Гц, 1 Н).	257

175	<p>2,2,2- Трифторацетат (1-метил-1Н- пиррол-2-ил) (4- (5-фенил-4,5- дигидро-1Н- пиразол-1- карбонил) пипери- дин-1- ил) метанона</p>		<p>¹H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-<i>d</i>6) δ м.д. 1,39- 1,58 (м, 2 Н), 1,70- 1,79 (м, 1 Н), 1,83- 1,93 (м, 1 Н), 2,66 (ддд, J=19,0, 4,6, 1,5 Гц, 1 Н), 2,93-3,12 (м, 2 Н), 3,31-3,41 (м, 1 Н), 3,48 (ддд, J=18,9, 11,9, 1,3 Гц, 1 Н), 3,64 (с, 3 Н), 4,23-4,37 (м, 2 Н), 5,31 (дд, J=11,9, 4,8 Гц, 1 Н), 6,01 (дд, J=3,7, 2,7 Гц, 1 Н), 6,26 (дд, J=3,7, 1,6 Гц, 1 Н), 6,84-6,89 (м, 1 Н), 7,07-7,16 (м, 2 Н), 7,19-7,36 (м, 4 Н).</p>	365
176	<p>2,2,2- Трифторацетат (5-фенил-4,5- дигидро-1Н- пиразол-1- ил) (1-(пиридин- 2-ил) пиперидин- 4-ил) метанона</p>		<p>¹H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-<i>d</i>6) δ м.д. 1,51- 1,73 (м, 2 Н), 1,78- 1,91 (м, 1 Н), 1,92- 2,04 (м, 1 Н), 2,69 (ддд, J=19,0, 4,6, 1,8 Гц, 1 Н), 3,19-3,34 (м, 2 Н), 3,39-3,57 (м, 2 Н), 4,14-4,27 (м, 2 Н), 5,31 (дд, J=11,9, 4,6 Гц, 1 Н), 6,84-6,91 (м, 1 Н), 7,06-7,15 (м, 2 Н), 7,18-7,40 (м, 5 Н), 7,87-7,95 (м, 1 Н), 8,02 (дд, J=5,9, 1,4 Гц, 1 Н).</p>	335
177	<p>(S)-(5-Фенил- 4,5-дигидро-1Н- пиразол-1- ил) (1-(пиридин- 2-ил) пиперидин- 4-ил) метанон</p>		<p>¹H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-<i>d</i>6) δ м.д. 1,51- 1,73 (м, 2 Н), 1,78- 1,91 (м, 1 Н), 1,92- 2,04 (м, 1 Н), 2,69 (ддд, J=19,0, 4,6, 1,8 Гц, 1 Н), 3,19-3,34 (м, 2 Н), 3,39-3,57 (м, 2 Н), 4,14-4,27 (м, 2 Н), 5,31 (дд, J=11,9, 4,6 Гц, 1 Н), 6,84-6,91 (м, 1 Н), 7,06-7,15 (м, 2 Н), 7,18-7,40 (м, 5 Н), 7,87-7,95 (м, 1 Н), 8,02 (дд, J=5,9, 1,4 Гц, 1 Н). ЖХ - метод 3: 0,53 МИН.</p>	335

178	2,2,2-Трифторацетат 1-(4-(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанона		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 1,37-1,63 (м, 2 Н), 1,78-2,05 (м, 2 Н), 2,68 (ддд, J=19,0, 4,6, 1,3 Гц, 1 Н), 2,95-3,12 (м, 1 Н), 3,30-3,56 (м, 3 Н), 3,81-3,93 (м, 1 Н), 4,20-4,34 (м, 1 Н), 5,31 (дд, J=11,9, 4,6 Гц, 1 Н), 7,07-7,16 (м, 2 Н), 7,19-7,40 (м, 4 Н).	354
179	2,2,2-Трифторацетат 5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) (1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метанона		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 1,39-1,65 (м, 2 Н), 1,71-1,98 (м, 2 Н), 2,68 (ддд, J=18,9, 4,6, 1,8 Гц, 1 Н), 2,97-3,15 (м, 2 Н), 3,35-3,59 (м, 2 Н), 4,36-4,49 (м, 2 Н), 5,31 (дд, J=11,9, 4,6 Гц, 1 Н), 6,98 (д, J=9,1 Гц, 1 Н), 7,06-7,16 (м, 2 Н), 7,18-7,40 (м, 4 Н), 7,77 (дд, J=9,1, 2,5 Гц, 1 Н), 8,34-8,45 (м, 1 Н).	403
180	2,2,2-Трифторацетат (1-(бензо[d]оксазол-2-ил)пиперидин-4-ил) (5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)метанона		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 1,52-1,72 (м, 2 Н), 1,78-2,02 (м, 2 Н), 2,69 (ддд, J=19,0, 4,8, 1,8 Гц, 1 Н), 3,19-3,44 (м, 3 Н), 3,50 (ддд, J=19,0, 12,1, 1,5 Гц, 1 Н), 4,09-4,23 (м, 2 Н), 5,32 (дд, J=11,9, 4,6 Гц, 1 Н), 6,99-7,37 (м, 9 Н), 7,39-7,44 (м, 1 Н).	375
181	1-(4-(5-Фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 1,21-1,58 (м, 2 Н), 1,63-1,76 (м, 1 Н), 1,77-1,88 (м, 1 Н), 1,97 (с, 3 Н), 2,55-2,74 (м, 2 Н), 3,03-3,16 (м, 1 Н), 3,24-3,37 (м, 1 Н), 3,42-3,56 (м, 1 Н), 3,76-3,88 (м, 1 Н), 4,28-4,43 (м, 1 Н), 5,30 (дд, J=11,9, 4,6 Гц, 1 Н), 7,06-7,16 (м, 2 Н), 7,20-7,37 (м, 4 Н).	300

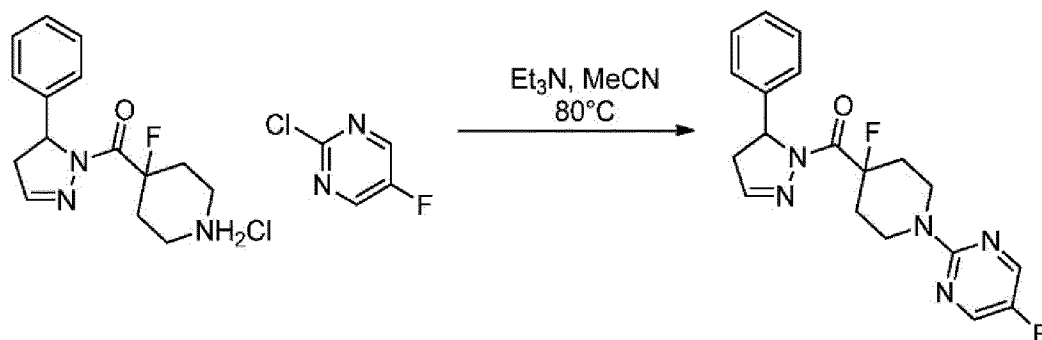
182	1-(4-(5-(2,3-Дигидробензофуран-5-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д., 7,22 (с, 1H), 6,96 (уш. с, 1H), 6,82 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,67 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,22 (дд, J=11,8, 4,6 Гц, 1H), 4,49 (т, J=8,6 Гц, 2H), 4,34 (уш. с, 1H), 3,81 (д, J=13,5 Гц, 1H), 3,44 (дд, J=18,6, 12,0 Гц, 1H), 3,27 (тт, J=11,4, 3,8 Гц, 1H), 3,13 (т, J=8,6 Гц, 2H), 3,09 (м, 1H), 2,64 (м, 2H), 1,98 (с, 3H), 1,74 (м, 2H), 1,47 (м, 2H). ЖХ - метод 1: 1,87 МИН.	342
183	1-(4-(5-(2,3-Дигидро-1H-инден-5-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, CDCl ₃) δ м.д. 7,16 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,0 (м, 2H), 6,91 (м, 1H), 5,33 (дд, J=11,8, 4,9 Гц, 1H), 4,56 т (J=13,5 Гц, 1H), 3,86 (д, J=12,1 Гц, 1H), 3,38 (м, 2H), 3,16 (м, 1H), 2,87 (т, J=7,4 Гц, 4H), 2,81 (м, 2H), 2,09 (с, 3H), 2,06 (т, J=7,4 Гц, 2H), 1,79 (м, 4H). ЖХ - метод 1: 2,25 МИН.	340
184	(5-(2,3-Дигидро-1H-инден-5-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(1-(5-фторпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, CDCl ₃ -d ₃) δ м.д. 8,20 (с, 2H), 7,17 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,00 (м, 2H), 6,93 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,35 (дд, J=12,1, 5,1 Гц, 1H), 4,69 (м, 2H), 3,43 (ддд, J=18,8, 12,1, 1,7 Гц, 1H), 3,40 (м, 1H), 3,05 (м, 2H), 2,87 (м, 4H), 2,81 (ддд, J=18,8, 4,9, 1,7 Гц, 1H), 2,06 (квт, J=7,4 Гц, 2H), 1,99 (м, 1H), 1,88 (м, 1H), 1,76 (м, 2H). ЖХ - метод 1: 2,98 МИН.	394

185	(5-(4-(Дифторметокси)фенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)(1-(5-фторпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,42 (с, 2Н), 7,17 (м, 6Н), 5,32 (дд, J=11,8, 4,6 Гц, 1Н), 4,56 (д, J=12,9 Гц, 2Н), 3,48 (дд, J=18,6, 12,1 Гц, 1Н), 3,36 (м, 1Н), 3,0 (м, 2Н), 2,68 (дд, J=18,4, 3,8 Гц, 1Н), 1,87 (д, J=12,3 Гц, 1Н), 1,75 (д, J=12,1 Гц, 1Н), 1,46 (м, 2Н). ЖХ - метод 1: 2,74 мин.	420
186	(5-(6-Метилпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)(1-(оксазоле-5-карбонил)пиперидин-4-ил)метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,53 (с, 1Н), 8,26 (с, 1Н), 7,68 (с, 1Н), 7,39 (д, J=6,3 Гц, 1Н), 7,28 (с, 1Н), 7,20 (д, J=8 Гц, 1Н), 5,33 (дд, J=11,8, 4,7 Гц, 1Н), 4,33 (м, 1Н), 4,15 (м, 1Н), 3,50 (дд, J=18,6, 12,1 Гц, 1Н), 3,38 (м, 2Н), 3,30 (м, 1Н), 2,95 (м, 1Н), 2,76 (дд, J=18,8, 3,4 Гц, 1Н), 2,43 (с, 3Н), 1,88 (д, J=11,4 Гц, 1Н), 1,79 (д, J=12,0 Гц, 1Н), 1,51 (уш. с, 1Н). ЖХ - метод 1: 0,77 мин.	368
187	(1-(5-Фторпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)(5-(6-метилпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д., 8,43 (с, 2Н), 8,25 (д, J=2,1 Гц, 1Н), 7,38 (дд, J=2,3 Гц, 1Н), 7,27 (с, 1Н), 7,2 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 5,31 (дд, J=11,9, 4,8 Гц, 1Н), 4,55 (м, 2Н), 3,50 (ддд, J=18,9, 12,0, 1,3 Гц, 1Н), 3,34 (м, 1Н), 2,99 (м, 2Н), 2,75 (ддд, J=18,9, 4,9, 1,7 Гц, 1Н), 2,42 (с, 3Н), 1,84 (д, J=11,2 Гц, 1Н), 1,74 (д, J=12,1 Гц, 1Н), 1,44 (м, 2Н). ЖХ - метод 1: 1,49 мин.	369

188	4-(1-(1-(5-Фторпиримидин-2-ил) пиперидин-4-карбонил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ил) бензонитрил		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д., 8,43 (с, 2H), 7,8 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,31 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,26 (с, 1H), 5,39 (дд, J=12,0, 4,7 Гц, 1H), 4,56 (д, J=13,1 Гц, 2H), 3,52 (дд, J=18,7, 12,4 Гц, 1H), 3,36 (м, 1H), 3,00 (м, 2H), 2,72 (дд, J=18,9, 4,0 Гц, 1H), 1,89 (д, J=12,1 Гц, 1H), 1,75 (д, J=11,6 Гц, 1H), 1,46 (м, 2H). ЖХ - метод 1: 2,50 мин.	379
-----	---	---	--	-----

Пример 189

(4-фтор-1-(5-фторпиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил) (5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил) метанон



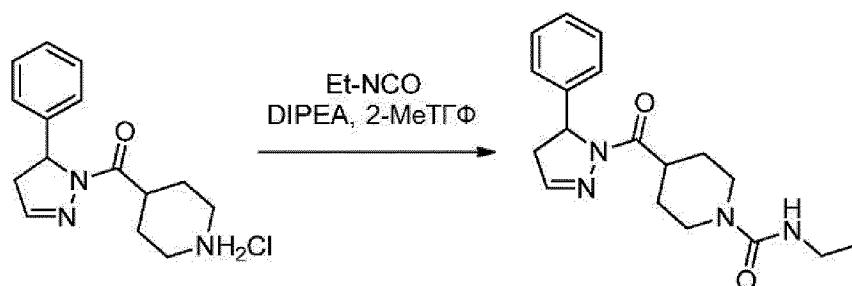
К суспензии гидрохлорда (4-фторпиперидин-4-ил) (5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)метанона (250 мг, 0,802 ммоль) и 2-хлор-5-фторпиримидина (0,198 мл, 1,604 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) при перемешивании в атмосфере азота при комнатной температуре добавляют чистый Et₃N (0,447 мл, 3,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 90° С в течение ночи. К смеси добавляют 0,5 М HCl (20 мл) и EtOAc (25 мл). После разделения водный слой экстрагируют EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и упаривают в вакууме с получением бесцветного масла. Полученный остаток очищают с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, EtOAc/Сy_h, от 0/100 до 50/50) с получением указанного в заголовке соединения (198 мг, 0,533 ммоль, чистота >95% (ЖХМС), выделение 66%) в виде твердого белого вещества. ЖХМС (m/z) 372 (M+H⁺), время удерживания 2,67 минуты, метод 1 5V.

Представленное ниже соединение синтезируют аналогичным образом. TEA заменяют на DIPEA.

Прим.	Название	Структура	¹ H ЯМР ЖХ - время удерживания (мин.)	МС (M+H) ⁺
190	(1-(5-фторпиримидин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил) (5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил) метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,41 (д, J=0,8 Гц, 2H), 7,32 (дд, J=7,6, 7,2 Гц, 2H), 7,22 (м, 2H), 7,12 (д, 7,0 Гц, 2H), 5,37 (дд, J=11,9, 4,6 Гц, 1H), 3,99 (м, 2H), 3,4 (ддд, J=18,8, 11,8, 1,3 Гц, 1H), 3,31 (м, 2H), 2,59 (ддд, J=18,8, 4,5, 1,7 Гц, 1H), 2,33 (м, 1H), 2,22 (м, 1H), 1,50 (м, 2H), 1,36 (с, 3H). ЖХ - метод 1: 2,93 мин.	368

Пример 191

N-этил-4-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил) пиперидин-1-карбоксамид

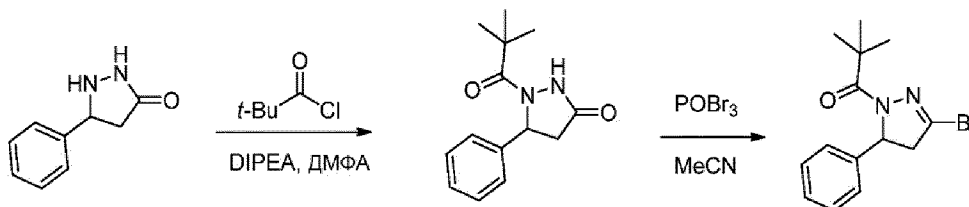


К суспензии гидрохлорида (5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил) (пиперидин-4-ил) метанона (200 мг, 0,681 ммоль) и DIPEA (0,178 мл, 1,021 ммоль) в 2-МеТГФ (8 мл) при перемешивании в атмосфере азота при комнатной температуре добавляют чистый этилизоцианат (0,108 мл, 1,362 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. К смеси добавляют 0,5M HCl (25 мл) и EtOAc (30 мл). После разделения водный слой экстрагируют EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и упаривают в вакууме с получением бесцветного масла. Полученный остаток очищают с помощью колоночной хроматографии [диоксид кремния, (EtOH/EtOAc, 1:4)/CyH от 0/100 до 100/0] с получением указанного в заголовке соединения в виде пены, которую осаждают в смеси диэтиловый эфир/диизопропиловый эфир с получением

указанного в заголовке соединения (185 мг, 0,563 ммоль, чистота > 95% (ЖХМС), выделение 83%) в виде твердого белого вещества. ЖХМС (m/z) 329 (M+H⁺), время удерживания 1,92 мин., метод 1 5V.

Пример 192

1-(3-Бром-5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он



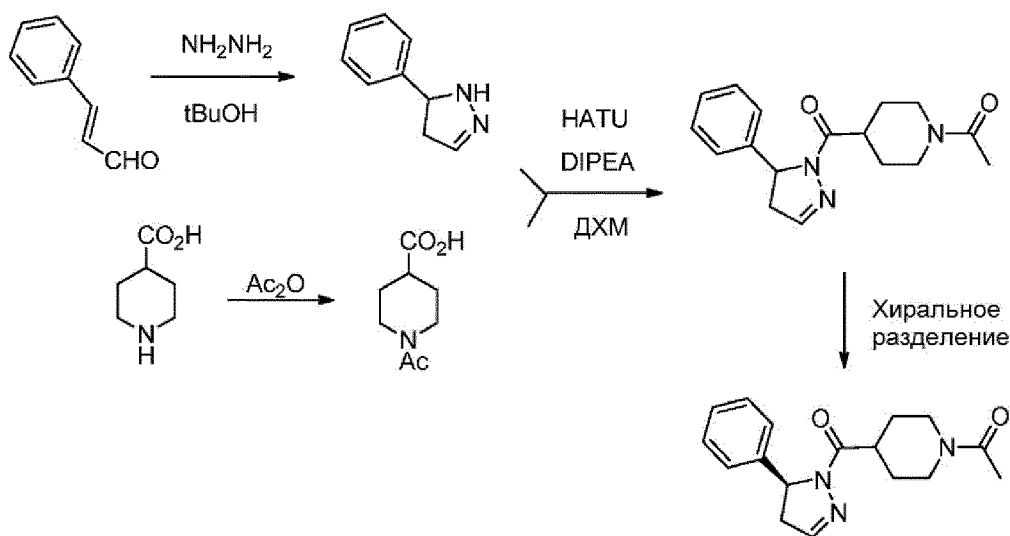
5-Фенилпиразолидин-3-он (434 мг, 2,68 ммоль) растворяют в ДМФА (5 мл) и охлаждают полученный раствор до 0° С на ледяной бане. К полученному раствору добавляют DIPEA (0,935 мл, 5,35 ммоль) с последующим добавлением по каплям пивалоилхлорида (0,329 мл, 2,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 18 часов, нагревая в течение этого времени до комнатной температуры. Затем реакционную смесь концентрируют в вакууме, остаток распределяют между ДХМ (100 мл) и водой (100 мл), водную фазу отделяют и промывают ДХМ (дополнительными 100 мл). Объединенные органические фракции концентрируют в вакууме с получением масла оранжевого/коричневого цвета. Масло очищают с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя смесью EtOAc:циклогексан (0-60% EtOAc), подходящие фракции объединяют и концентрируют в вакууме с получением 5-фенил-1-пивалоилпиразолидин-3-она (84 мг, 13%), МС (m/z) 247 (M+H⁺). В качестве побочного продукта выделяют N'-пивалоилциннамогидразид (32 мг, 5%).

Оксибромид фосфора (54 мг, 0,188 ммоль) добавляют к раствору 5-фенил-1-пивалоилпиразолидин-3-она (72 мг, 0,292 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) и кипятят реакционную смесь с обратным холодильником (85° С) в атмосфере азота в течение 50 минут. ЖХМС показывает основной пик продукта и отсутствие исходного вещества. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и упаривают при пониженном давлении. Остаток распределяют между EtOAc (10 мл) и насыщенным раствором

бикарбоната натрия (10 мл). Органический экстракт сушат (гидрофобная фритта) и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью масс-направленной автоматизированной препаративной ВЭЖХ (Sunfire C18 колонка) с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 0,039 ммоль, выход 13%) в виде твердого белого вещества. МС (m/z) 310/312 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,32-7,41 (м, 2H), 7,23-7,32 (м, H) 7,13-7,23 (м, 2H), 5,52 (дд, J=12,0, 5,1 Гц, 1H) 3,61 (дд, J=18,2, 11,9 Гц, 1H), 2,93 (дд, J=18,2, 5,0 Гц, 1H), 1,34 (с, 9H).

Пример 193

1-(4-(5-Фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанон



Чистый гидразин-моногидрат (17,07 мл, 352 ммоль) нагревают с обратным холодильником до температуры кипения. К раствору по каплям добавляют раствор коричневого альдегида (19,05 мл, 141 ммоль) в трет-бутаноле (40 мл) и кипятят полученную смесь с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь упаривают в вакууме с получением масла желтого цвета. Полученный остаток очищают с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/СuH, 0-50%) с получением 5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразола (11,645 г, 80 ммоль, выход 56,6%) в виде масла желтого цвета. МС (m/z) 147 (M+H⁺).

Суспензию пиперидин-4-карбоновой кислоты (5 г, 38,7 ммоль) в уксусном ангидриде (36,5 мл, 387 ммоль) нагревают до 130° С и выдерживают при указанной температуре в течение 3 часов

(реакционная смесь становится однородной). Спустя 3 часа реакционную смесь упаривают в вакууме с получением масла коричневого цвета, которое кристаллизуется в течение ночи. Твердое вещество растирают в $i\text{Pr}_2\text{O}$ и фильтруют с получением 1-ацетилпиперидин-4-карбоновой кислоты (6,42 г, 30,8 ммоль, выход 79%) в виде твердого вещества кремового цвета. МС (m/z) 172 ($M+H^+$).

К раствору 5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразола (1 г, 6,84 ммоль), 1-ацетилпиперидин-4-карбоновой кислоты (1,757 г, 10,26 ммоль) и DIPEA (2,389 мл, 13,68 ммоль) в ДХМ (30 мл) при перемешивают в атмосфере азота при комнатной температуре добавляют твердый NATU (3,90 г, 10,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляют 0,5 М HCl (100 мл) и EtOAc (100 мл). После разделения водный слой экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и упаривают в вакууме с получением масла темно-оранжевого цвета. Колоночная хроматография [(EtOAc/этанол 4:1)/C₁₈ 0-100%) не приводит к получению чистого целевого продукта. Вторая попытка колоночной хроматографии (этанол/ДХМ, 0-5%) приводит к получению чистого 1-(4-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанона (926 мг, 3,09 ммоль, выход 45%) в виде масла светло-желтого цвета. МС (m/z) 300 ($M+H^+$).

Энантиомеры разделяют с помощью хиральной ВЭЖХ с обращенной фазо (Chiralpak AD-H, 5 мкм, 1 мл/мин; C₇/EtOH 50/50) с получением 125 мг (25%) (S)-2,2-диметил-1-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-она ($R_t=10,1$ мин.) и 125 мг (25%) (R)-2,2-диметил-1-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-она ($R_t=16,3$ мин.) в виде твердых белых веществ. Абсолютную конфигурацию активного энантиомера определяют как (S) на основании определения (S)-2,2-диметил-1-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-она в качестве активного энантиомера, как описано ранее. МС (m/z) 300 ($M+H^+$). ¹H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1,23 -1,58 (м, 2H), 1,65-1,75 (м, 1H), 1,78-1,87 (м, 1H),

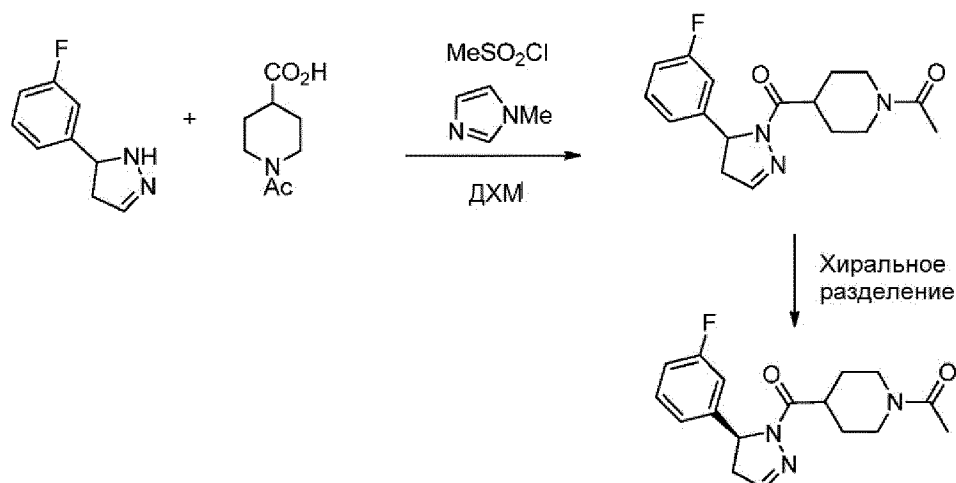
1,98 (с, 3H), 2,56-2,71 (м, 2H), 3,04-3,16 (м, 1H), 3,25-3,32 (м, 1H), 3,42-3,54 (м, 1H), 3,82 (д, J=13,7 Гц, 1H), 4,30-4,39 (м, 1H), 5,31 (дд, J=11,9, 4,7 Гц, 1H), 7,11 (д, J=7,40 Гц, 2H), 7,21-7,28 (м, 2H), 7,29-7,36 (м, 2H).

Представленные ниже соединения синтезируют аналогичным образом с использованием гексафторфосфата (V) 2-(3H-[1,2,3]триазол[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония, (HATU) или гексафторфосфата бромтрипирролидинфосфония (PyBrop) в качестве связующего агента и с использованием ДХМ или ДМФА в качестве растворителя.

Прим.	Название	Структура	¹ H ЯМР ЖХ время удерживания (мин.)	МС (M+H) ⁺
194	1-(4-(5-(4-(Дифторметокси)фенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 7,31-7,05 (м, 5H), 8,32 (уш. д J=8,5 Гц, 1H), 4,34 (уш. с, 1H), 3,80 (уш. д, J=12 Гц, 1H), 3,48 (м, 1H), 3,39-3,22 (м, 1H), 3,17-2,99 (м, 1H), 2,75-2,56 (м, 2H), 1,98 (с, 3H), 1,89-1,64 (м, 2H), 1,58-1,23 (м, 2H). ЖХ - метод 1 2,93 мин.	366
195	1-(4-(5-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]лирксин-6-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 7.20(с, 1H), 6.79 (д, J= 8.7 Гц, 1H), 6.57 (м, 2H), 5.20(дд, J=11.7, 4.3 Гц, 1H), 4.35 (м, 1H), 4.21 (с, 4H), 3.82 (м, 1H), 3.42 (дд, J=18.7, 12.1 Гц, 1H), 3.28 (м, 1H), 3.09 (м, 1H), 2.63 (м, 2H), 1.98 (с, 3H), 1.81 (м, 1H), 1.69 (м, 1H), 1.47 (м, 2H). ЖХ - метод 1 1,85 мин.	358

Пример 196

(S)-1-(4-(5-(3-фторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанон

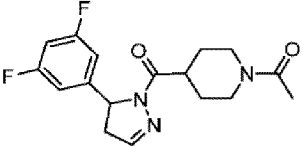
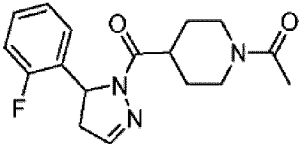


К перемешиваемому раствору 1-метилимидазола (3,88 мл, 48,7 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляют метансульфонилхлорид (0,95 мл, 12,2 ммоль) при 0° С, перемешивают реакционную смесь при 0° С в течение 15 минут, а затем при 0° С добавляют 1-ацетилпиперидин-4-карбоновую кислоту (2,1 г, 12,2 ммоль), полученную в результате реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение часа. После этого добавляют раствор 5-(3-фторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразола (2 г, 12,18 ммоль) в ДХМ (15,00 мл) и перемешивают смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. К смеси добавляют раствор бикарбоната натрия (30 мл) и экстрагируют ДХМ (2×30 мл), объединенные органические слои сушат над безв. Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением сырого продукта (2,5 г).

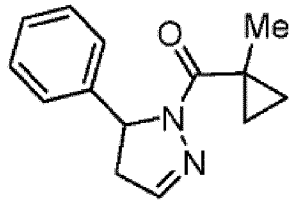
Сырой продукт очищают с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 100-200 меш, 0,5-1% MeOH в ДХМ) с получением целевого соединения, которое дополнительно очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 1-(4-(5-(3-фторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанона (800 мг, 2,5 ммоль, выход 20%) в виде твердого белого вещества. MS (m/z) 318 (M+H⁺). Рацемат (714 мг) разделяют на два энантиомера с помощью хиральной ВЭЖХ с обращенной фазой (Chiralpak AD-H колонка, 4,6×150 мм, 60:40 EtOH:гептан с 0,1% изопропиламина, 254 нм, 1 мл/мин.) с получением 316 мг (44%) (S)-1-(4-(5-(3-фторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанона и 309 мг (43%) (R)-1-(4-(5-(3-фторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанона в виде твердого

белого вещества. Абсолютную конфигурацию активного энантиомера определяют как (S) на основе определения (S)-2,2-диметил-1-(5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-она в качестве активного энантиомера, как описано выше. МС (m/z) 318 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,28-1,56 (м, 2H), 1,62-1,77 (м, 1H), 1,77-1,90 (м, 1H), 1,98 (с, 3H), 2,54-2,84 (м, 2H), 3,00-3,20 (м, 1H), 3,20-3,38 (м, 1H), 3,40-3,56 (м, 1H), 3,82 (д, J=12,4 Гц, 1H), 4,24-4,48 (м, 1H), 5,33 (дд, J=11,9, 4,8 Гц, 1H), 6,82-7,02 (м, 2H), 7,02-7,16 (м, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,37 (тд, J=8,0, 6,1 Гц, 1H).

Представленные ниже соединения синтезируют аналогичным образом.

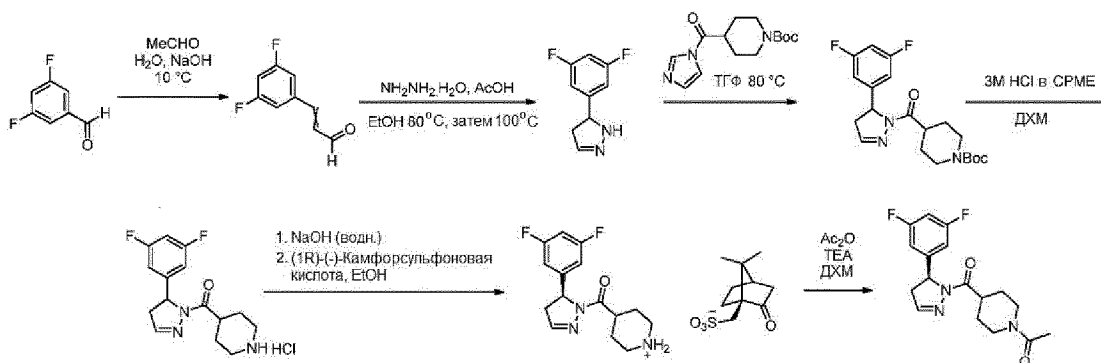
Прим.	Название	Структура	¹ H ЯМР ЖХ, хиральная ВЭЖХ или хиральная СФХ время удерживания (мин.)	МС (M+H) ⁺
197	1-(4-(5- (3,5- Дифторфенил) -4,5- дигидро-1H- пиразол-1- карбонил)пип еридин-1- ил)этанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 7,24 (с, 1H), 7,12 (т, J=9,3 Гц, 1H), 6,83 (д, J=8,2 Гц, 2H), 5,34 (дд, J=12,0, 5,1 Гц, 1H), 4,26-4,48 (м, 1H), 3,69-3,97 (м, 1H), 3,48 (дд, J=18,6, 12,5 Гц, 1H), 3,20-3,31 (м, 1H), 2,97-3,20 (м, 1H), 2,54-2,84 (м, 2H), 1,98 (с, 3H), 1,84 (д, J=13,1 Гц, 1H), 1,61-1,77 (м, 1H), 1,41-1,61 (м, 1H), 1,17-1,41 (м, 1H). Хиральная СФХ - 4,31 и 4,86 мин.	336
198	1-(4-(5-(2- фторфенил)- 4,5-дигидро- 1H-пиразол- 1- карбонил)пип еридин-1- ил)этанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 7,24-7,35 (м, 2H), 7,10-7,21 (м, 2H), 6,98-7,08 (м, 1H), 5,44 (дд, J=12,1, 5,0 Гц, 1H), 4,25-4,40 (м, 1H), 3,81 (уш. д, J=13,4 Гц, 1H), 3,51 (ддд, J=18,8, 12,1, 1,3 Гц, 1H), 3,23-3,29 (м, 1H), 3,01-3,16 (м, 1H), 2,55-2,77 (м, 2H), 1,97 (с, 3H), 1,75-1,88 (м, 1H), 1,70 (уш. т, J=11,4 Гц, 1H), 1,26-1,56 (м, 2H).	318

			Хиральная СФХ 5,8 и 8,13 мин.	
199	(S)-1-(4-(5- (2- Фторфенил)- 4,5-дигидро- 1Н-пиразол- 1- карбонил) пип еридин-1- ил) этанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d ₆) δ м.д. 7,23-7,39 (м, 2 Н), 7,09-7,23 (м, 2 Н), 6,95-7,09 (м, 1 Н), 5,45 (дд, J=12,1, 5,1 Гц, 1 Н), 4,24-4,43 (м, 1 Н), 3,81 (д, J=12,6 Гц, 1 Н), 3,51 (ддд, J=9,0, 12,1, 1,5 Гц, 1 Н), 3,22-3,31 (м, 1 Н), 3,00-3,20 (м, 1 Н), 2,55-2,83 (м, 2 Н), 1,98 (с, 3 Н), 1,82 (д, J=13,4 Гц, 1 Н), 1,63- 1,76 (м, 1 Н), 1,24- 1,53 (м, 2 Н). Хиральная ВЭЖХ: 5,85 мин.	318
200	1-(4-(5-(4- Фторфенил)- 4,5-дигидро- 1Н-пиразол- 1- карбонил) пип еридин-1- ил) этанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d ₆) δ м.д. 7,22 (с, 1 Н), 7,14 (д, J=7,9 Гц, 4 Н), 5,31 (дд, J=11,8, 4,60 Гц, 1 Н), 3,80 (уш. д, J=12,9 Гц, 1 Н), 3,40-3,59 (м, 1 Н), 3,29 (с, 1 Н), 2,97- 3,13 (м, 1 Н), 2,56- 2,77 (м, 2 Н), 1,97 (с, 3 Н), 1,80 (уш. д, J=12,5 Гц, 1 Н), 1,69 (уш. т, J=11,2 Гц, 1 Н), 1,22-1,54 (м, 2 Н). Хиральная СФХ 3,37 и 5,01 мин.	318
201	(S)-1-(4-(5- (4- Фторфенил)- 4,5-дигидро- 1Н-пиразол- 1- карбонил) пип еридин-1- ил) этанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- d ₆) δ м.д. 7,23 (с, 1Н), 7,07-7,20 (м, 4 Н), 5,32 (дд, J=11,9, 4,8 Гц, 1 Н), 4,34 (тд, J=8,0, 4,6 Гц, 1Н), 3,81 (д, J=12,6 Гц, 1 Н), 3,48 (дд, J=18,4, 12,4 Гц, 1 Н), 3,21- 3,31 (м, 1 Н), 3,00- 3,20 (м, 1 Н), 2,54- 2,76 (м, 2 Н), 1,98 (с, 3 Н), 1,80 (д, J=12,6 Гц, 1 Н), 1,70 (т, J=10,9 Гц, 1 Н), 1,39- 1,60 (м, 1 Н), 1,18- 1,39 (м, 1 Н). ЖХ - метод 1, хиральная ВЭЖХ: 7,80 мин.	318

202	(1-Метил-циклопропил) (5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 7,28-7,36 (м, 2 Н), 7,15-7,26 (м, 2 Н), 7,01-7,12 (м, 2 Н), 5,27 (дд, J=11,95, 4,93 Гц, 1 Н), 3,41 (ддд, J=18,80, 11,89, 1,53 Гц, 1 Н), 2,60 (ддд, J=18,74, 4,93, 1,75 Гц, 1 Н), 1,38 (с, 3 Н), 1,01 (ддд, J=9,54, 5,92, 3,62 Гц, 1 Н), 0,83-0,92 (м, 1 Н), 0,41-0,62 (м, 2 Н). Хиральная СФХ: 2,50 и 3,13 мин.	229
-----	---	---	---	-----

Пример 203

(S)-1-(4-(5-(3,5-Дифторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил) этанон



Стадия 1: К суспензии 3,5-дифторбензальдегида (200 г, 1,407 моль) в H₂O (1,6 л) при 10° С с перемешиванием механической мешалкой добавляют чистый ацетальдегид (87 мл, 1,548 моль). К смеси по каплям в течение 50 минут добавляют 1М раствор NaOH (1548 мл, 1,548 моль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь экстрагируют ДХМ (3 × 450 мл). Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, фильтруют и упаривают с получением масла оранжевого цвета, которое затвердевает. Растирание продукта в *i*Pr₂O приводит к получению 3-(3,5-дифторфенил) акриальдегида (58 г, 345 ммоль, чистота 95%, выделение: 24,5%) в виде порошка светло-желтого цвета. ЖХМС (m/z) 169 (M+H⁺), время удерживания 2,31 мин., метод 1 20 V. ¹H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-*d*₆) δ м.д.: 9,69 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,70 (д, J=15,9 Гц, 1Н), 7,56 (м, 2Н), 7,36 (тт, J=9,3 и 2,3 Гц, 1Н), 6,99 (дд, J=15,9 и 7,6 Гц, 1Н).

Стадия 2: К раствору моногидрата гидразина (118 мл, 2427

ммоль в этаноле (2,2 л) при 0° С с перемешиванием добавляют чистую уксусную кислоту (150 мл, 2,629 моль). После окончания добавления небольшими порциями добавляют твердый 3-(3,5-дифторфенил)акриальдегид (340 г, 2,022 моль). Реакционную смесь перемешивают при 100° С в течение 21 часов. После этого реакционную смесь упаривают в вакууме с получением 5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразола (365 г, 2,004 моль, чистота 51%, выделение 99%) в виде масла оранжевого цвета. Полученное масло используют в следующей реакции без дополнительной очистки ЖХМС (m/z) 183 (M+H⁺), время удерживания 1,93 мин., метод 1 20V.

Стадия 3А: Синтез трет-бутил-4-(1Н-имидазол-1-карбонил)пиперидин-1-карбоксилата: 1-(трет-Бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновую кислоту (512 г, 2233 ммоль) растворяют в дихлорметане (2 л) при 0° С. 1,1'-Карбонилдиимидазол (380 г, 2345 ммоль) добавляют порциями и перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляют H₂O (1,5 л) и ДХМ. После разделения органическую фазу промывают водой (2 × 800 мл), затем сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток растирают в порошок в iPr₂O; твердый продукт собирают фильтрацией и промывают iPr₂O (2 × 800 мл) с получением трет-бутил-4-(1Н-имидазол-1-карбонил)пиперидин-1-карбоната (621 г, 2223 ммоль, чистота >95%, выделение 100%) в виде белого порошка. ЖХМС (m/z) 228 (M-H⁻), что соответствует кислотам, образующимся в результате гидролиза имидазолиламида на ЖХ колонке, время удерживания 2,07 мин., метод 1 20 V. ¹H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 8,53 (с, 1Н), 7,76 (с, 1Н), 7,10 (с, 1Н), 3,98 (д, J=11,9 и 2,0 Гц, 2Н), 3,46 (тт, J=11,2 и 3,4 Гц, 1Н), 2,90 (уш. с, 2Н), 1,87 (д, J=12,7 Гц, 2Н), 1,58-1,45 (м, 2Н), 1,41 (с, 9Н).

Стадия 3В: К раствору 5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразола (365 г, 2,004 моль) в ТГФ (1,5 л) при комнатной температуре с перемешиванием небольшими порциями добавляют твердый трет-бутил-4-(1Н-имидазол-1-карбонил)пиперидин-1-карбоксилат (560 г, 2,004 моль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, затем нагревают до

80° С и перемешивают при указанной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь упаривают в вакууме. К смеси добавляют ДХМ (1,5 л) и промывают смесь H₂O (2 × 1 л). Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄ и упаривают в вакууме с получением трет-бутил-4-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-карбоксилата (858 г, 2,181 моль, чистота 82%, выделение 109%) в виде масла оранжевого цвета. Полученное масло используют в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХМС (m/z) 394 (M+H⁺), время удерживания 2,75 мин., метод 1 20 V.

Стадия 4: К раствору трет-бутил-4-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-карбоксилата (858 г, 2,181 моль) в ДХМ (1,5 л) при комнатной температуре с перемешиванием небольшими порциями добавляют 3 М раствор HCl в СРМЕ (1,454 л, 4,362 моль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 часов. Твердое вещество собирают фильтрацией, промывают iPr₂O (2 × 1 л), а затем Et₂O (2 × 1 л) с получением гидрохлорида (5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(пиперидин-4-ил)метанона в виде порошка желтого цвета (460 г, 1,395 моль, чистота 68%, выделение 64,0%). Полученный порошок используют в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХМС (m/z) 294 (M+H⁺), время удерживания 1,19 мин., метод 1 20 V. ¹H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 7,27 (с, 1H), 7,14 (тт, J=9,3 и 2,2 Гц, 1H), 6,84 (д, J=6,5 Гц, 2H), 5,34 (дд, J=12,0 и 4,9 Гц, 1H), 3,48 (дд, J=19,1 и 12,0, 1H), 3,29 (м, 3H), 2,95 (м, 2H), 2,75 (ддд, J=19,1 и 5,0 и 1,4 Гц, 1H), 1,85 (м, 5H).

Стадия 5: К раствору гидрохлорида (5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(пиперидин-4-ил)метанона (460 г, 1,395 моль) в H₂O (1 л) добавляют 1 М раствор NaOH (2,092 л, 2,092 моль). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь экстрагируют ДХМ (3 × 850 мл). Объединенный органический слой сушат над Na₂SO₄, фильтруют и упаривают в вакууме, получая свободное основание в виде масла светло-коричневого цвета (400 г). Свободное основание растворяют

в этаноле (800 мл) при комнатной температуре и полученный раствор разделяют на две равные части. Добавляют твердую (1R)-(-)-10-камфорсульфоновую кислоту (по 39,5 г, 170 ммоль в каждую часть, суспензии нагревают до 80° С и выдерживают при указанной температуре в течение 30 минут. Полученные растворы упаривают в вакууме с получением твердого маслянистого вещества темно-коричневого цвета. В обе порции добавляют минимальные количества этанола для суспендирования твердых веществ, затем нагревают с обратным холодильником до температуры кипения и в обе порции добавляют EtOH (3,55 л всего в каждую порцию) добавляют до полного растворения твердых веществ. Полученные смеси объединяют (всего 7,9 л) и оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Полученный твердый продукт собирают фильтрацией и промывают холодным этанолом (300 мл) и *i*Pr₂O (2 × 400 мл) с получением соли (S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(пиперидин-4-ил)метанола и (1R)-(-)-10-камфорсульфоновой кислоты (182 г, 346 ммоль, чистота >95%, выделение 24,8%) в виде белого порошка. ЖХМС (*m/z*) 294,2 (*M+H*⁺), время удерживания: 1,21 минуты, метод 1 20 V. Метод хиральной ВЭЖХ 1: 2,60 и 3,32 минуты, энантиомерный избыток $\alpha = 98,5\%$. ¹H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-*d*₆) δ м.д.: 8,62 (уш. с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,13 (т, *J*=9,3 Гц, 1H), 6,85 (д, *J*=6,3 Гц, 2H), 5,34 (дд, *J*=11,8 и 5,0 Гц, 1H), 3,49 (дд, *J*=18,9 и 12,1 Гц, 1H), 3,32 (м, 3H), 2,99 (м, 2H), 2,90 (д, *J*=14,8 Гц, 1H), 2,76 (ддд, *J*=19,0, 4,7 и 1,1 Гц, 1H), 2,67 (м, 1H), 2,40 (д, *J*=14,6 Гц, 1H), 2,24 (дт, *J*=18,0 и 3,7 Гц, 1H), 2,01 (д, *J*=13,2 Гц, 1H), 1,94 (т, *J*=4,4 Гц, 1H), 1,78 (м, 5H), 1,29 (м, 2H), 1,04 (с, 3H), 0,74 (с, 3H).

Стадия 6: К суспензии соли (1R)-(-)-10-камфорсульфоновой кислоты и (S)-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(пиперидин-4-ил)метанола (182 г, 346 ммоль) в ДХМ (1,3 л) при 0° С по каплям добавляют ТЕА (121 мл, 866 ммоль). К смеси по каплям добавляют чистый As₂O (32,7 мл, 346 ммоль) и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 25 минут. К реакционной смеси добавляют H₂O и доводят рН до 8 с помощью NaHCO₃. Органический слой промывают 0,5 М раствором HCl (2×1,2

л), сушат над Na_2SO_4 и фильтруют. Полученный фильтрат обрабатывают растительным углем (25 г). Раствор кипятят с обратным холодильником в течение 25 минут, фильтруют через целит и концентрируют в вакууме. Остаток растирают в порошок в горячем Et_2O (1,2 л) в течение 1 часа; полученную смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют с получением (S)-1-(4-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанона (111 г, 331 ммоль, чистота 100%, выделение 96%) в виде белого порошка. Продукт сушат в высоком вакууме в течение 6 часов. ЖХМС (m/z) 336,1 ($\text{M}+\text{H}^+$), время удерживания 2,00 минуты, метод 1 20 V. Метод хиральной ВЭЖХ 1: 6,04 и 3,32 минуты, э.и.=99,9%. ^1H ЯМР (400 М Гц, DMSO-d_6) δ м.д.: 7,24 (с, 1H), 7,12 (тт, $J=9,3$ и $1,9$ Гц, 1H), 6,84 (м, 2H), 5,34 (дд, $J=12,0$ и $4,9$ Гц, 1H), 4,35 (м, 1H), 3,82 (м, 1H), 3,48 (ддд, $J=19,0, 12,1$ и $1,0$ Гц, 1H), 3,31 (м, 1H), 3,10 (м, 1H), 2,74 (ддд, $J=19,1, 5,0$ и $1,5$ Гц, 1H), 2,62 (квд, $J=12,8$ и $2,5$ Гц, 1H), 1,99 (с, 3H), 1,84 (м, 1H), 1,71 (т, $J=11,5$ Гц, 1H), 1,49 (м, 1H), 1,33 (м, 1H).

PXRD, представленную на фигуре 5, получают, используя образец (S)-1-(4-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанона, полученный при растирании в горячем диэтиловом эфире с последующим охлаждением до комнатной температуры и фильтрацией, на дифрактометре Rigaku Miniflex II Desktop X-ray Diffractometer следующим образом. Материал загружают на нолевом фоне держателя слайда образца и сканируют в соответствии с параметрами:

Начальный угол=2

Конечный угол=40

Ширина шага=0,02

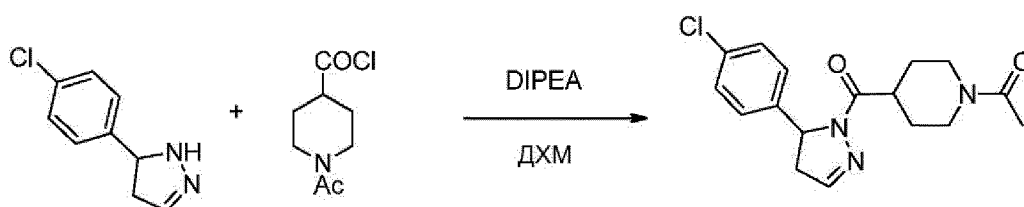
Время счета=1,0

кВ=30 мА=15

Ось сканирования=2 тета/тета.

Пример 204

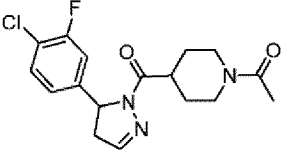
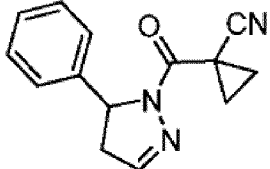
1-(4-(5-(4-Хлорфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанон



К раствору хлорида 1-ацетилпиперидин-4-карбонила (1,05 г, 5,54 ммоль) в ДХМ (20 мл) в атмосфере азота при 0° С с перемешиванием добавляют DIPEA (2,4 мл, 13,8 ммоль), а затем небольшими порциями в течение 1 минуты 5-(4-хлорфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол (0,5 г, 2,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение примерно 16 часов. Реакцию контролируют с помощью ТСХ. ТСХ: подвижная фаза - 40% EtOAc в гексане, Rf: 0,2. Реакционную смесь разбавляют водой (10 мл), экстрагируют ДХМ (3 × 30 мл), отделенные органические слои промывают насыщенным раствором бикарбоната (25 мл) и насыщенным раствором соли (25 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш, элюирование с градиентом: 10-30% EtOAc в гексане). Собранные фракции концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (292 мг, 0,83 ммоль, выход 30%). ЖХ - метод 4: времени удерживания 8,81 мин. МС (m/z) 334/336 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d₆) δ м.д. 7,29-7,43 (м, 2H), 7,23 (с, 1H), 7,13 (дд, J=8,6, 2,9 Гц, 2H), 5,30 (дд, J=11,8, 4,8 Гц, 1H), 4,33 (уш. с, 1H), 3,72-3,88 (м, 1H), 3,40-3,56 (м, 1H), 3,22-3,29 (м, 1H), 3,01-3,16 (м, 1H), 2,52-2,74 (м, 2H), 1,97 (с, 3H), 1,80 (уш. д, J=11,6 Гц, 1H), 1,69 (уш. т, J=11,2 Гц, 1H), 1,21-1,55 (м, 2H).

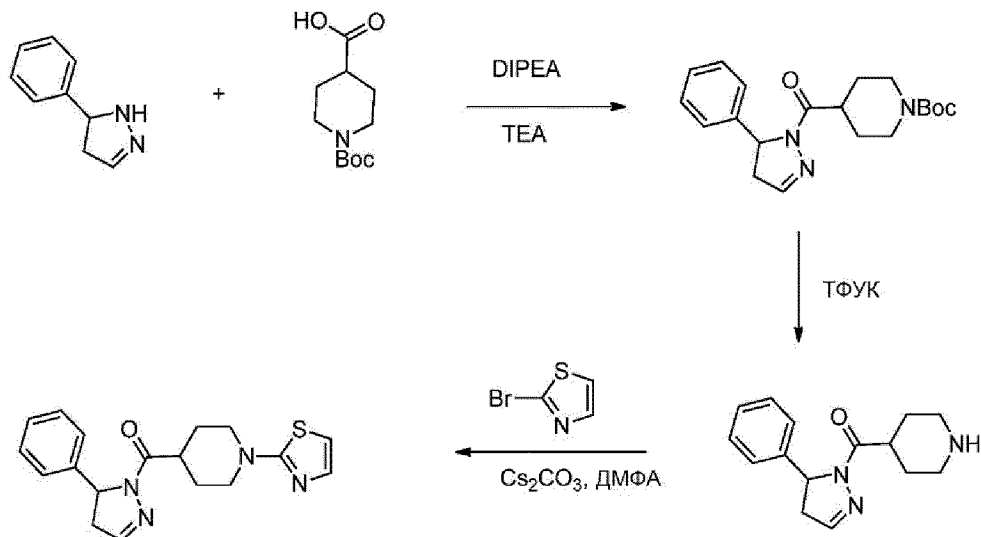
Представленные ниже соединения синтезируют аналогичным образом с использованием DIPEA или TEA в качестве основания.

Прим.	Название	Структура	¹ H ЯМР Хиральная СФХ время удерживания (мин.)	МС (M+H ⁺)

205	(1-(4-(5-(4-Хлор-3-фторфенил)-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанон		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 1,18-1,54 (м, 2 Н), 1,63-1,72 (м, 1 Н), 1,81 (уш. д, J=12,72 Гц, 1 Н), 1,97 (с, 3 Н), 2,55-2,83 (м, 2 Н), 3,00-3,14 (м, 1 Н), 3,29 (с, 1 Н), 3,39-3,55 (м, 1 Н), 3,81 (уш. д, J=13,59 Гц, 1 Н), 4,33 (уш. д, J=9,21 Гц, 1 Н), 5,32 (дд, J=11,95, 4,3 Гц, 1 Н), 6,98 (уш. т, J=6,47 Гц, 1 Н), 7,15 (уш. д, J=10,30 Гц, 1 Н), 7,23 (с, 1 Н), 7,46-7,59 (м, 1 Н). Хиральная СФХ: 3,77 и 4,29 мин.	352/354
206	1-(5-Фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил)циклопропанкарбонитрил		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 0,41-0,62 (м, 2 Н), 0,83-0,92 (м, 1 Н), 1,01 (ддд, J=9,54, 5,92, 3,62 Гц, 1 Н), 1,38 (с, 3 Н), 2,60 (ддд, J=18,74, 4,93, 1,75 Гц, 1 Н), 3,41 (ддд, J=18,80, 11,89, 1,53 Гц, 1 Н), 5,27 (дд, J=11,95, 4,93 Гц, 1 Н), 7,01-7,12 (м, 2 Н), 7,15-7,26 (м, 2 Н), 7,28-7,36 (м, 2 Н). Хиральная СФХ: 2,80 и 2,99 мин.	240

Пример 207

(5-Фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) (1-(тиазол-2-ил)пиперидин-4-ил) метанон



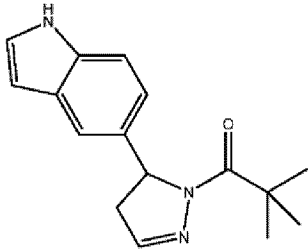
К раствору трет-бутил-4-(хлоркарбонил)пиперидин-1-карбоновой кислоты (10,2 г, 41 ммоль) в ДХМ (100 мл) при 0° С добавляют 5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол (15 г, 103 ммоль) и DIPEA (54 мл, 308 ммоль) и перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. К смеси добавляют воду (100 мл), экстрагируют смесь ДХМ (2 × 100 мл), органический слой отделяют, сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением сырого трет-бутил-4-(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-карбоната (2,7 г, 7,5 ммоль, выход 7%) в виде полутвердого вещества желтого цвета. MS (m/z) 380 (M+Na⁺).

К раствору трет-бутил-4-(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-карбоксилата (2,7 г, 7,55 ммоль) в ДХМ (40 мл) при 0° С добавляют ТФУК (2,9 мл, 37,8 ммоль) и перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения реакции растворитель удаляют при пониженном давлении с получением сырого продукта. Полученный сырой продукт растворяют в MeOH (50 мл) и добавляют ионнообменную смолу Amberlyst A-21 до достижения pH ~8, затем смолу удаляют фильтрацией, фильтрат концентрируют и сушат в высоком вакууме с получением (5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)(пиперидин-4-ил)метанона (1,5 г, 5,78 ммоль, выход 76%) в виде твердого белого вещества. MS (m/z) 258 (M+H⁺).

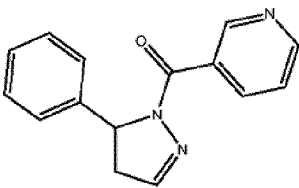
К раствору (5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил)(пиперидин-4-ил)метанона (1 г, 3,89 ммоль) и 2-бромтиазола (0,765 г, 4,66 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) добавляют Cs₂CO₃ (1,9 г, 5,83 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 100° С в течение 16 часов, затем охлаждают до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляют EtOAc (30 мл), промывают водой (50 мл), органический слой отделяют, водный слой дополнительно экстрагируют EtOAc (30 мл), объединенные органические слои промывают водой (50 мл), отделенный органический слой сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением сырого продукта. Сырой продукт растворяют в ДХМ (10 мл), предварительно адсорбируют на силикагель и очищают с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой (силикагель, 100-200 меш, элюирование:

гексан/EtOAc 60/40). Собранные фракции концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 0,363 ммоль, выход 9%) в виде смолы оранжевого цвета смолы. МС (m/z) 341 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d₆) δ м.д., 7,27-7,38 (м, 2H), 7,18-7,26 (м, 2H), 7,03-7,18 (м, 3H), 6,80 (д, J=3,7 Гц, 1H), 5,31 (дд, J=11,8, 4,6 Гц, 1H), 3,83-3,95 (м, 2H), 3,49 (ддд, J=19,0, 12,0, 1,5 Гц, 1H), 3,30-3,38 (м, 1H), 3,02-3,16 (м, 2H), 2,59-2,74 (м, 1H), 1,90 (уш. д, J=11,4 Гц, 1H), 1,78 (уш. д, J =11,4 Гц, 1H), 1,50-1,70 (м, 2H).

В соответствии с методикой примера 90 также получают:

Прим.	Название	Структура	¹ H ЯМР	МС (M+H) ⁺
208	1-(5-(1H-Индол-5-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 11,03 (уш. с, 1H), 7,29-7,34 (м, 2H), 7,25 (с, 1H), 7,19 (т, J=1,6 Гц, 1H), 6,82 (дд, J=8,3, 1,8 Гц, 1H), 6,36 (ддд, J=3,0, 2,1, 0,8 Гц, 1H), 5,37 (дд, J=11,7, 4,4 Гц, 1H), 3,39 (ддд, J=18,8, 11,8, 1,5 Гц, 1H), 2,60 (ддд, J=18,8, 4,4, 1,9 Гц, 1H), 1,25 (с, 9H).	270

В соответствии с методикой примера 171 получают:

Прим.	Название	Структура	¹ H ЯМР	МС (M+H) ⁺
209	(5-Фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил) (пиридин-3-ил)метанон трифторацетат		¹ H ЯМР (400 М Гц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 2,73-2,99 (м, 1H), 3,58 (ддд, J=19,01, 11,68, 1,39 Гц, 1H), 5,56 (дд, J=11,75, 4,93 Гц, 1H), 7,57-7,85 (м, 1H), 7,22-7,51 (м, 7H), 8,37 (д, J=6,82 Гц, 1H), 8,80 (уш. с, 1H), 9,06 (уш. с, 1H).	252

Фармацевтические композиции

Пример А - Мазь получают смешиванием 20% (масс./масс.) соединения примера 8 и 80% (масс./масс.) вазелина. Смесь пропускают через вальцовую мельницу до получения однородной консистенции.

Пример В - Аэрозольный спрей: Раствор получает из следующих компонентов: [Ингредиент (количество (масс./масс.))]: Соединение

8 (1,00), пропиленгликоль (5,00), Golysorbate 80 (1,00), этанол (78,00), очищенная вода (15,00). Раствор помещают в стандартный аэрозольный контейнер, присоединяют механизм клапана и заполняют контейнер азотом до достижения давления 100 фунтов на квадратный дюйм (689475,890 Па).

Пример С - Таблетки получают с использованием стандартных способов следующим образом: [ингредиент (количество на таблетку)]: соединение (5 мг), микрокристаллическая целлюлоза (100 мг), лактоза (100 мг), натрия крахмал гликолят (30 мг), стеарат магния (2 мг).

Пример D - Капсулы получают с использованием стандартных методов следующим образом: [ингредиент (количество на таблетку)]: соединение (15 мг), высуш. енный крахмал (178 мг), стеарат магния (2 мг).

Биологические испытания

Биологические испытания в условиях *in vitro*

Для оценки активности соединений по настоящему изобретению используют флуоресцентную поляризацию на основе анализа связывания, подробно описанную в Международной Заявке на Патент № PCT/IB2014/059004, в настоящее время Публикация Международной Заявки на Патент № WO2014/125444.

Значения IC_{50} усредняют для определения среднего значения по меньшей мере для 2 экспериментов.

Как определено с помощью описанного выше способа, соединения примеров 1-209 показывают значения IC_{50} в интервале примерно от 5,0 до 9,0.

Например, соединения примеров 1, 2, 4-6, 9, 11, 13, 14, 15, 18, 20-22, 25, 27-50, 53-63, 65-69, 71-77, 80, 81, 90-94, 170-173, 175, 176, 178-181 и 208 проявляют значения IC_{50} в интервале примерно от 6,0 до 9,0.

Соединения примеров 2, 3, 5-7, 9, 10, 13-16, 18, 19, 21, 22, 26, 29, 32, 33, 36-38, 40, 43, 44, 53, 54, 56, 58, 62, 65-68, 70, 75, 76, 79, 80, 83, 85, 87, 93, 95, 102, 105, 109, 112-114, 116, 122-125, 130, 131, 133, 136-140, 143, 145-149, 151-159, 164, 168, 169, 171, 172, 175-180, 183-185, 187-190, 193, 196-199, 203, 205 и 207 проявляют значения IC_{50} в интервале

примерно от 7,0 до 9,0. Кроме того, соединения примеров 3, 7, 68 и 189 проявляют значения IC_{50} в интервале примерно от 8,0 до 9,0.

Например, соединения примеров 2, 13, 15, 32, 40, 42, 44, 48, 50, 56, 62, 66, 68, 91, 93 и 172 ингибируют RIP1 киназу при испытании указанным выше способом со средним значением IC_{50} примерно 7,4, 7,7, 7,1, 7,5, 7,3, 6,7, 7,8, 6,4, 6,2, 7,2, 7,1, 7,5, 8,1, 6,6, 7,0 и 7,8, соответственно. Кроме того, соединения примеров 11, 12, 17, 55, 70, 81, 203 и 209 ингибируют RIP1 киназу при испытании указанным выше способом со средним значением IC_{50} примерно 7,5, 6,3, 6,9, 6,6, 6,4, 6,5, 7,5 и 5,6 соответственно.

Биологические испытания в условиях *in vivo*

Эффективность ингибиторов RIP1 тестируют на мышах в условиях *in vivo* в соответствии с моделью синдрома TNF-регулируемой системной воспалительной реакции (Duprez, L., et al. 2011. *Immunity* 35(6):908-918) с использованием TNF и ингибитора каспаз zVAD. Тестирование в соответствии с данной моделью завершают через ~3 часа (согласно IACUC руководству для снижения температуры). Проявления, вызванные TNF (или TNF/zVAD), включают снижение температуры, продуцирование многочисленных цитокинов (в том числе IL-6, IL- β , MIP1 β и MIP2) при периферическом, печеночном и кишечном воспалении и увеличение маркеров клеточного (LDH и СК) и печеночного повреждения (АСТ и АЛТ) в сыворотке крови. Ингибирование этих TNF/zVAD-индуцированных проявлений выявляют после предварительного IP введения выбранных соединений. Например, мышам (по 8 мышей в каждой группе) интраперитонеально вводят разбавитель или соединение за 15 минут до одновременного внутривенного введения TNF (30 мкг/мышь) и zVAD (0,4 мг/мышь). Снижение температуры у мышей измеряют с помощью ректального зонда. Исследование завершают, когда снижение температуры контрольной группы составляет 7 градусов, согласно нашей методике IACUC. Все данные представляют в виде средних значений \pm среднеквадратическое отклонение. Репрезентативные данные для соединений примеров 13,

193 и 2013, показанные с изменением во времени и во временных точках 2,5, 3 и 2,5 часа, соответственно, представлены на фигурах 1А-3В. Данные для соединений примеров 13, 48, 66, 155, 158, 193 и 203, протестированных в этой модели, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Пример №	Доза (мг/кг)	Ингибирование (%)	Способ введения
13	20	80	IP
48	0,5	17	IP
48	5	52	IP
48	50	91	IP
66	0,1	52	IP
155	10	49	PO
158	10	77	PO
193	140	94	PO
203	1	9%	PO
203	10	46%	PO
203	100	88%	PO

Модель может работать в режиме длительного воздействия (при i.v. введении одного TNF), которое завершается через ~8 часов (в соответствии с IACUC руководством для снижения температуры). В варианте модели с введением только TNF мышам (по 8 мышей в каждой группе) перорально вводят носитель или тестируемое соединение в дозе 100 мг/кг за 15 минут до внутривенного введения TNF (30 мкг/мышь). Все данные представляют в виде средних значений \pm среднеквадратическое отклонение. Данные для соединений, протестированных в этой модели, представлены в таблице 2. Репрезентативные данные для соединения примера 203 с изменением во времени и в момент времени 7,5 часа, соответственно, представлены на фигурах 4А и 4В.

Таблица 2

Пример No.	Доза (мг/кг)	Ингибирование (%)
203	1	-14

203	10	45
203	100	86

Биологические клеточные испытания в условиях *in vitro*

Эффективность ингибиторов RIP1 тестируют на мышах в условиях *in vitro* с использованием клеток моноцитарного лейкоза человека U937 или клеток фибросаркомы мыши L929 в биологическом испытании некроптоза. Тестирование методом, описанным в публикации He, S. et al. 2009. Cell 137(6):1100-1111 и Международной Заявке на Патент № PCT/IB2014/059004 (в настоящее время Публикация Международной Заявки на Патент № WO2014/125444), показывает, что соединения примеров 1-209 проявляют pIC_{50} в интервале примерно от 5,0 до 9,0.

Например, соединения примеров 2, 3, 6, 7, 9, 10, 13-16, 18, 19, 22, 40, 43, 44, 53, 54, 56, 58, 62, 65-68, 76, 79, 80, 87, 105, 108, 112, 114, 122, 124, 125, 130, 131, 139, 140, 146-148, 151, 153-155, 158, 164, 171, 172, 175-177, 179, 180, 184, 185, 187-190 ингибируют некроз в клетках U937 при испытании указанным выше методом при среднем значении pIC_{50} в интервале примерно от 7,0 до 9,0.

Соединения примеров 3, 7, 13, 15, 40, 44, 50, 53, 56, 60, 65, 66, 68, 76, 79, 93 и 190 ингибируют некроз в клетках U937 при испытании указанным выше методом при среднем значении pIC_{50} в интервале примерно от 7,0 до 9,0.

Соединения примеров 2, 13, 15, 32, 40, 42, 44, 48, 50, 56, 62, 66, 68, 91, 93 и 172 ингибируют некроз в клетках U937 при испытании указанным выше методом при среднем значении pIC_{50} примерно 7,8, 8,3, 7,2, 6,8, 7,5, 6,6, 7,8, 6,4, 6,8, 7,5, 7,2, 8,0, 8,6, 7,0, 7,0 и 8,0, соответственно.

Кроме того, соединения примеров 16, 17, 23, 64, 81, 174 и 209 ингибируют некроз в клетках U937 при испытании указанным выше методом при среднем значении pIC_{50} примерно 7,9, 6,2, 6,3, 6,5, 6,2, 6,3 и 5,7, соответственно.

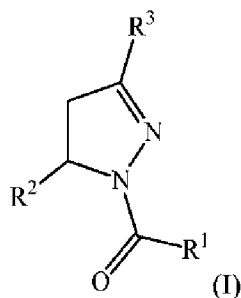
Например, соединения примеров 2, 13, 15, 40, 44, 48, 50, 56, 66, 68, 91, 93 и 172 ингибируют некроз в клетках L929 при испытании указанным выше методом при среднем значении pIC_{50}

примерно 6,7, 8,3, 7,7, 7,8, 7,4, 6,7, 7,7, 7,3, 11,8, 8,3, 6,6, 7,1 и 6,2, соответственно. Жизнеспособность определяют количественным определением клеточных уровней АТФ с использованием набора Cell Titer-Glo kit. Все данные представляют собой средние значения \pm среднеквадратическое отклонение.

Ссылки: WO2010075561A; EP295695 (Патент США 4839376; Патент США 4990529); EP322691 (Патент США 4895947); WO2009086303 (US20090163545); Postovskii, I. Y.; Vereshchagina, N. N., Doklady Akademii Nauk SSSR, 110, 802-804 (1956); Liu, X.-H., Hcheng Huaxue, 15 (2), 212-215 (2007); Santos, J.M; Lopez, Y.; Aparicio, D.; Palacios, F., J. Org Chem., 73(2), 550-557 (2008); Liu, X.-H.; Zhu, J.; Pan, C.-X.; Song, B.-A., Yingyong Huaxue, 24 (10), 1162-1166 (2007).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



где

R^1 представляет собой (C_1-C_4) алкокси- CH_2- , фенил (C_1-C_4) алкокси- CH_2- или замещенную или незамещенную (C_2-C_6) алкильную, (C_2-C_4) алкинильную, (C_3-C_6) циклоалкильную, (C_3-C_6) циклоалкил- (C_1-C_4) алкильную группу или замещенную или незамещенную 5-6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно дополнительно замещенную галогеном или (C_1-C_4) алкилом,

где указанная замещенная (C_2-C_6) алкильная, (C_3-C_6) циклоалкильная, (C_3-C_6) циклоалкилалкильная или 5-6-членная гетероциклоалкильная группа является замещенной 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из гидроксильной группы ((бензилокси) карбонил) амино, циано, галогена, (C_1-C_4) алкила, галоген (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкил- $CO-$, циано (C_1-C_4) алкил- $CO-$, (C_1-C_4) алкокси (C_1-C_4) алкил- $CO-$, (C_1-C_4) алкокси- $CO-$, (C_1-C_4) алкил- $NHCO-$, $((C_1-C_4)$ алкил) $((C_1-C_4)$ алкил) $NCO-$, галоген (C_1-C_4) алкил- $CO-$, необязательно замещенного (C_3-C_6) циклоалкил- $CO-$, необязательно замещенного (C_3-C_6) циклоалкил- (C_1-C_4) алкил- $CO-$, необязательно замещенного фенил- $CO-$, необязательно замещенного фенил- SO_2- , необязательно замещенного фенил (C_1-C_4) алкил- $CO-$, необязательно замещенного 5-6-членного гетероарил- $CO-$ и необязательно замещенного 9-10-членного гетероарил- $CO-$,

где указанный необязательно замещенный (C_3-C_6) циклоалкил- $CO-$, необязательно замещенный (C_3-C_6) циклоалкил- (C_1-C_4) алкил- $CO-$, необязательно замещенный фенил- $CO-$, необязательно замещенный фенил- SO_2- , необязательно замещенный фенил (C_1-C_4) алкил- $CO-$, необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил- $CO-$ или необязательно замещенный 9-10-членный гетероарил- $CO-$ является

необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкокси, (C₁-C₄) алкил-СО-, галоген (C₁-C₄) алкила, галоген (C₁-C₄) алкил-СО-, (C₃-C₆) циклоалкила и 5-6-членного гетероциклоалкила; или

указанная замещенная (C₂-C₄) алкинильная, (C₃-C₆) циклоалкильная или 5-6-членная гетероциклоалкильная группа замещена необязательно замещенной фенильной, 5-6-членной гетероарильной или 9-членной гетероарильной группой,

где указанная фенильная, 5-6-членная гетероарильная или 9-членная гетероарильная группа является необязательно замещенной 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкил-СО-, галоген (C₁-C₄) алкила и галоген (C₁-C₄) алкил-СО-;

R² представляет собой замещенную или незамещенную фенильную, (C₃-C₆) циклоалкильную, 5-6-членную кислородсодержащую гетероциклоалкильную, 5-6-членную гетероарильную, 9-членную гетероарильную, 9-10-членную карбоциклическую арильную или 9-10-членную гетероциклическую арильную группу,

где указанная замещенная фенильная, (C₃-C₆) циклоалкильная, 5-6-членная гетероциклоалкильная, 5-6-членная гетероарильная, 9-членная гетероарильная, 9-10-членная карбоциклическая арильная или 9-10-членная гетероциклическая арильная группа является замещенной 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C₁-C₄) алкила, галоген (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкокси, галоген (C₁-C₄) алкокси и циано; и

R³ представляет собой Н или галоген;

или его соль,

при условии, что соединение не является циклогексил-(5-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил) метаноном.

2. Соединение или его соль по п.1, где

R¹ представляет собой замещенную или незамещенную (C₂-C₆) алкильную, (C₄-C₆) циклоалкильную, (C₄-C₆) циклоалкилалкильную или 5-6-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная замещенная (C₂-C₆) алкильная, (C₄-C₆) циклоалкильная, (C₄-C₆) циклоалкилалкильная или 5-6-членная гетероциклоалкильная группа является замещенной 1, 2 или 3

заместителями, независимо выбранными из гидроксильной группы, ((бензилокси) карбонил) амина, галогена, (C₁-C₄) алкила, галоген (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкил-CO-, галоген (C₁-C₄) алкил-CO- и необязательно замещенного 5-6-членного гетероарил-CO-, где указанный необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил-CO- является необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкил-CO-, галоген (C₁-C₄) алкила и галоген (C₁-C₄) алкил-CO-, или

указанная замещенная (C₄-C₆) циклоалкильная или 5-6-членная гетероциклоалкильная группа является замещенной необязательно замещенным фенилом, 5-6-членным гетероарилом или 9-членным гетероарилом, необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкил-CO-, галоген (C₁-C₄) алкила и галоген (C₁-C₄) алкил-CO-;

R² представляет собой замещенную или незамещенную фенильную, (C₃-C₆) циклоалкильную, 5-членную кислородсодержащую гетероциклоалкильную, 5-6-членную гетероарильную или 9-членную гетероарильную группу,

где указанная замещенная фенильная, (C₃-C₆) циклоалкильная, 5-членная гетероциклоалкильная, 5-6-членная гетероарильная или 9-членная гетероарильная группа является замещенной 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C₁-C₄) алкила, галоген (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкокси и циано; и

R³ представляет собой H.

3. Соединение или его соль по п.1, где

R¹ представляет собой замещенную или незамещенную (C₂-C₆) алкильную, (C₄-C₆) циклоалкильную, (C₄-C₆) циклоалкилалкильную или 5-6-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная замещенная (C₂-C₆) алкильная, (C₄-C₆) циклоалкильная, (C₄-C₆) циклоалкилалкильная или 5-6-членная гетероциклоалкильная группа является замещенной 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из гидроксильной группы, ((бензилокси) карбонил) амина, галогена, (C₁-C₄) алкила, галоген (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкил-CO-, галоген (C₁-C₄) алкил-CO- и необязательно замещенного 5-6-членного гетероарил-CO-, где указанный необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил-CO-

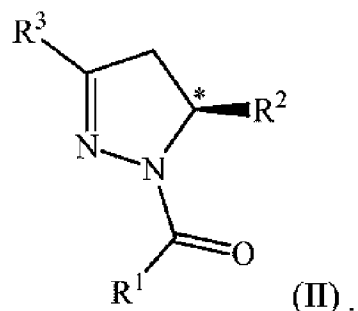
является необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкил-CO-, галоген(C₁-C₄) алкила и галоген(C₁-C₄) алкил-CO-, или

указанная замещенная (C₄-C₆) циклоалкильная или 5-6-членная гетероциклоалкильная группа является замещенной необязательно замещенным фенилом, 5-6-членным гетероарилом или 9-членным гетероарилом, необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкил-CO-, галоген(C₁-C₄) алкила и галоген(C₁-C₄) алкил-CO-;

R² представляет собой замещенный или незамещенный фенил, 5-6-членный кислородсодержащий гетероциклоалкил, где указанный замещенный 5-6-членный гетероциклоалкил является замещенным 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C₁-C₄) алкила, галоген(C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкокси и циано; и

R³ представляет собой H.

4. Соединение или его соль по любому из пп.1-3 формулы (II):



5. Соединение или его соль по любому из пп.1-4, где R¹ представляет собой замещенную или незамещенную 5-6-членную гетероциклоалкильную группу.

6. Соединение или его соль по любому из пп.1-4, где R¹ представляет собой замещенную или незамещенную 5-6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно дополнительно замещенную галогеном или (C₁-C₄) алкилом.

7. Соединение или его соль по любому из пп.1-4, где R¹ представляет собой замещенную пиперидинильную группу, где замещенная пиперидинильная группа замещена заместителем, выбранным из (C₁-C₄) алкил-CO-, галоген(C₁-C₄) алкил-CO-, циано(C₁-C₄) алкил-CO-, (C₁-C₄) алкокси(C₁-C₄) алкил-CO-, (C₁-C₄) алкилNHCO-,

необязательно замещенного (C_3-C_6) циклоалкил-СО-, необязательно замещенного (C_3-C_6) циклоалкил (C_1-C_4) алкил-СО-, необязательно замещенного фенил-СО-, необязательно замещенного фенил- SO_2 -, необязательно замещенного фенил (C_1-C_4) алкил-СО-, необязательно замещенного 5-6-членного гетероарил-СО- и необязательно замещенного 9-10-членного гетероарил-СО-, где указанный необязательно замещенный (C_3-C_6) циклоалкил-СО-, необязательно замещенный (C_3-C_6) циклоалкил- (C_1-C_4) алкил-СО-, необязательно замещенный фенил-СО-, необязательно замещенный фенил- SO_2 -, необязательно замещенный фенил (C_1-C_4) алкил-СО-, необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил-СО- или необязательно замещенный 9-10-членный гетероарил-СО- является необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкил-СО-, галоген (C_1-C_4) алкила, галоген (C_1-C_4) алкил-СО-, (C_3-C_6) циклоалкила и 5-6-членного гетероциклоалкила.

8. Соединение или его соль по любому из пп.1-4, где R^1 представляет собой замещенную пиперидинильную группу, необязательно дополнительно замещенную галогеном или (C_1-C_4) алкилом, где замещенная пиперидинильная группа замещена заместителем, выбранным из (C_1-C_4) алкил-СО-, галоген (C_1-C_4) алкил-СО-, циано (C_1-C_4) алкил-СО-, (C_1-C_4) алкокси (C_1-C_4) алкил-СО-, (C_1-C_4) алкилNHCO-, необязательно замещенного (C_3-C_6) циклоалкил-СО-, необязательно замещенного (C_3-C_6) циклоалкил (C_1-C_4) алкил-СО-, необязательно замещенного фенил-СО-, необязательно замещенного фенил- SO_2 -, необязательно замещенного фенил (C_1-C_4) алкил-СО-, необязательно замещенного 5-6-членного гетероарил-СО- и необязательно замещенного 9-10-членного гетероарил-СО-, где указанный необязательно замещенный (C_3-C_6) циклоалкил-СО-, необязательно замещенный (C_3-C_6) циклоалкил (C_1-C_4) алкил-СО-, необязательно замещенный фенил-СО-, необязательно замещенный фенил- SO_2 -, необязательно замещенный фенил (C_1-C_4) алкил-СО-, необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил-СО- или необязательно замещенный 9-10-членный гетероарил-СО- является необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкокси, $(C_1-$

C_4) алкил-СО-, галоген (C_1-C_4) алкила, галоген (C_1-C_4) алкил-СО-, (C_3-C_6) циклоалкила и 5-6-членного гетероциклоалкила.

9. Соединение или его соль по любому из пп.1-4, где R^1 представляет собой замещенную пиперидин-4-ильную группу, которая замещена CH_3CO- , $CF_3 CO-$ или 1-метил-1Н-пиррол-2-ил-СО-.

10. Соединение или его соль по любому из пп.1-4, где R^1 представляет собой замещенную пиперидинильную группу, где замещенная пиперидинильная группа является необязательно замещенной галогеном или (C_1-C_4) алкильным заместителем и является дополнительно замещенной необязательно замещенным фенилом, 5-6-членным гетероарилом или 9-членным гетероарилом, где необязательно замещенная фенильная, 6-членная гетероарильная или 9-членная гетероарильная группа является необязательно замещенной 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкил-СО-, галоген (C_1-C_3) алкила и галоген (C_1-C_3) алкил-СО-.

11. Соединение или его соль по любому из пп.1-10, где R^2 представляет собой замещенную или незамещенную фенильную, (C_3-C_6) циклоалкильную, 5-6-членную кислородсодержащую гетероциклоалкильную, 5-6 членную гетероарильную, 9-членную гетероарильную, 9-10-членную карбоциклическую арильную или 9-10-членную гетероциклическую арильную группу,

где указанная замещенная фенильная, (C_3-C_6) циклоалкильная, 5-6-членная гетероциклоалкильная, 5-6-членная гетероарильная, 9-членная гетероарильная, 9-10-членная карбоциклическая арильная или 9-10-членная гетероциклическая арильная группа является замещенной 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C_1-C_4) алкила, галоген (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкокси, галоген (C_1-C_4) алкокси и циано.

12. Соединение или его соль по любому из пп.1-10, где R^2 представляет собой незамещенный фенил.

13. Соединение или его соль по любому из пп.1-10, где R^2 представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C_1-C_4) алкила, галоген (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкокси, галоген (C_1-C_4) алкокси и циано.

14. Соединение или его соль по любому из пп.1-10, где R^2

представляет собой необязательно замещенный 6-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома азота, где гетероарил является необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C₁-C₄) алкила, галоген (C₁-C₄) алкила и (C₁-C₄) алкокси.

15. Соединение или его соль по любому из пп.1-14, где R³ представляет собой H.

16. Соединение или его соль по любому из пп.1-15, где соль представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

17. Соединение, которое представляет собой (S)-1-(4-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанон или его фармацевтически приемлемую соль.

18. Соединение, которое представляет собой (S)-1-(4-(5-(3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этанон.

19. Соединение по п.18, PXRD которого по существу соответствует PXRD, представленной на фигуре 5.

20. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.16-19 и один или несколько фармацевтически приемлемые эксципиентов.

21. Фармацевтическая композиция по п.20, которая дополнительно содержит по меньшей мере одно другое терапевтически активное средство.

22. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.16-19 для применения в терапии.

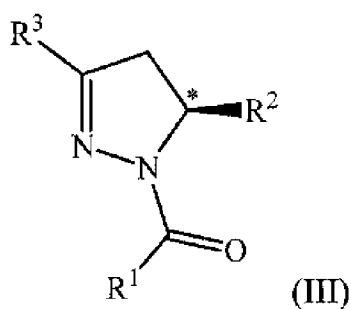
23. Способ лечения RIP1 киназа-опосредованного заболевания или расстройства, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 16-19 человеку, нуждающемуся в этом.

24. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.16-19 в производстве лекарственного средства для лечения RIP1 киназа-опосредованного заболевания или расстройства.

25. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.16-19 для применения в лечении RIP1 киназа-

опосредованного заболевания или расстройства.

26. Соединение формулы (III)



где

R^1 представляет собой (C_1-C_4) алкокси- CH_2- , фенил (C_1-C_4) алкокси- CH_2- , незамещенную индолилную, замещенную или незамещенную (C_2-C_6) алкильную, (C_2-C_4) алкильную, (C_3-C_6) циклоалкильную, (C_3-C_6) циклоалкилалкильную-, фенильную или 5-6-членную гетероарильную группу или замещенную или незамещенную 5-6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно дополнительно замещенную галогеном или (C_1-C_4) алкилом,

где указанная замещенная (C_2-C_6) алкильная, (C_3-C_6) циклоалкильная, (C_3-C_6) циклоалкилалкильная-, 5-6-членная гетероциклоалкильная, фенильная или 5-6-членная гетероарильная группа является замещенной 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из гидроксильной группы, ((бензилокси) карбонил) амино, циано, галогена, (C_1-C_4) алкила, галоген (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкил- $CO-$, циано (C_1-C_4) алкил- $CO-$, (C_1-C_4) алкокси- (C_1-C_4) алкил- $CO-$, (C_1-C_4) алкокси- $CO-$, (C_1-C_4) алкил $NHCO-$, (C_1-C_4) -алкил (C_1-C_4) алкил $NCO-$, галоген (C_1-C_4) алкил- $CO-$, необязательно замещенного (C_3-C_6) циклоалкил- $CO-$, необязательно замещенного (C_3-C_6) циклоалкил (C_1-C_4) алкил- $CO-$, необязательно замещенного фенил- $CO-$, необязательно замещенного фенил- SO_2- , необязательно замещенного фенил (C_1-C_4) алкил- $CO-$, необязательно замещенного 5-6-членного гетероарил- $CO-$ и необязательно замещенного 9-10-членного гетероарил- $CO-$,

где необязательно замещенный (C_3-C_6) циклоалкил- $CO-$, необязательно замещенный (C_3-C_6) циклоалкил (C_1-C_4) алкил- $CO-$, необязательно замещенный фенил- $CO-$, необязательно замещенный фенил- SO_2- , необязательно замещенный фенил (C_1-C_4) алкил- $CO-$,

необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил-СО- или
 необязательно замещенный 9-10-членный гетероарил-СО- является
 необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, независимо
 выбранными из галогена, циано, (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкокси, (C₁-
 C₄) алкил-СО-, галоген (C₁-C₄) алкила, галоген (C₁-C₄) алкил-СО-, (C₃-
 C₆) циклоалкила и 5-6-членного гетероциклоалкила; или

указанная замещенная (C₂-C₄) алкинильная, (C₃-
 C₆) циклоалкильная, 5-6-членная гетероциклоалкильная, фенильная
 или 5-6-членная гетероарильная группа является замещена
 необязательно замещенной фенильной, 5-6-членной гетероарильной
 или 9-членной гетероарильной группой,

где указанная фенильная, 5-6-членная гетероарильная или 9-
 членная гетероарильная группа является необязательно замещенной
 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, (C₁-
 C₄) алкила, (C₁-C₄) алкил-СО-, галоген (C₁-C₄) алкила и галоген (C₁-
 C₄) алкил-СО-;

R² представляет собой замещенную или незамещенную фенильную,
 (C₃-C₆) циклоалкильную, 5-6-членную кислородсодержащую
 гетероциклоалкильную, 5-6-членную гетероарильную, 9-членную
 гетероарильную, 9-10-членную карбоциклическую арильную или 9-10-
 членную гетероциклическую арильную группу,

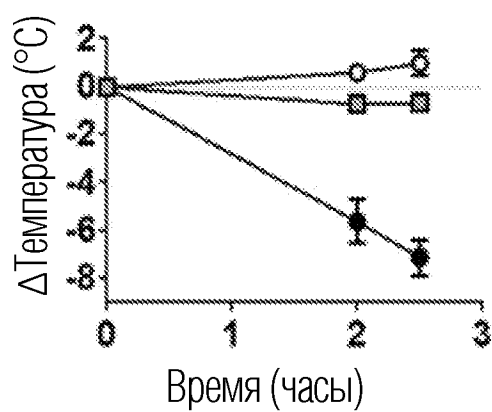
где указанная замещенная фенильная, (C₃-C₆) циклоалкильная,
 5-6-членная гетероциклоалкильная, 5-6-членная гетероарильная, 9-
 членная гетероарильная, 9-10-членная карбоциклическая арильная
 или 9-10-членная гетероциклическая арильная группа является
 замещенной 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из
 галогена, (C₁-C₄) алкила, галоген (C₁-C₄) алкила, (C₁-C₄) алкокси,
 галоген (C₁-C₄) алкокси и циано;

R³ представляет собой H, галоген или метил;

или его фармацевтически приемлемая соль для применения в
 терапии.

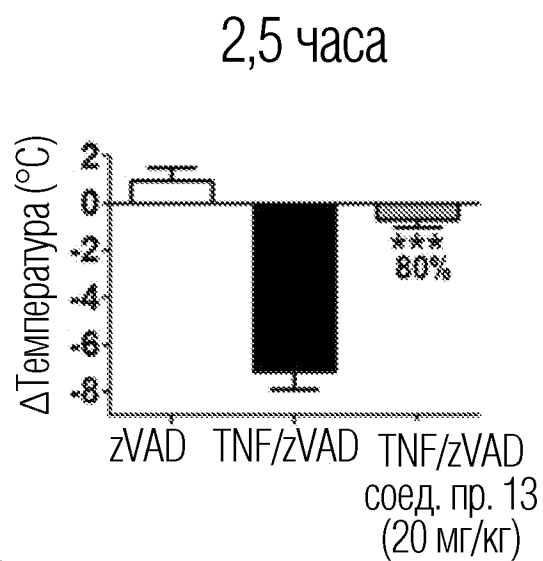
По доверенности

ФИГ. 1А



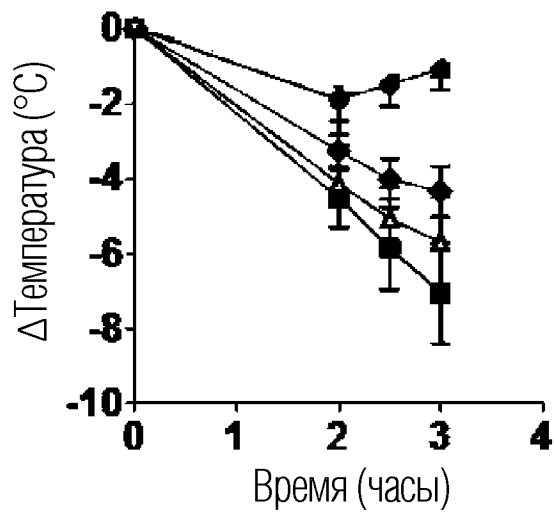
- zVAD
- TNF/zVAD
- TNF/zVAD+соед. примера 13 (20 мг/кг)

ФИГ. 1В



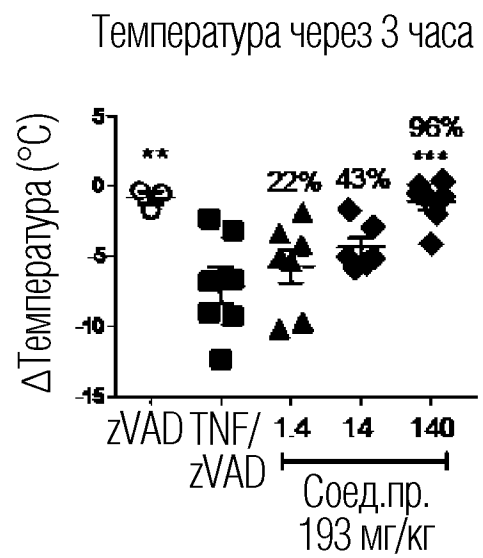
zVAD TNF/zVAD TNF/zVAD
соед. пр. 13
(20 мг/кг)

ФИГ. 2А

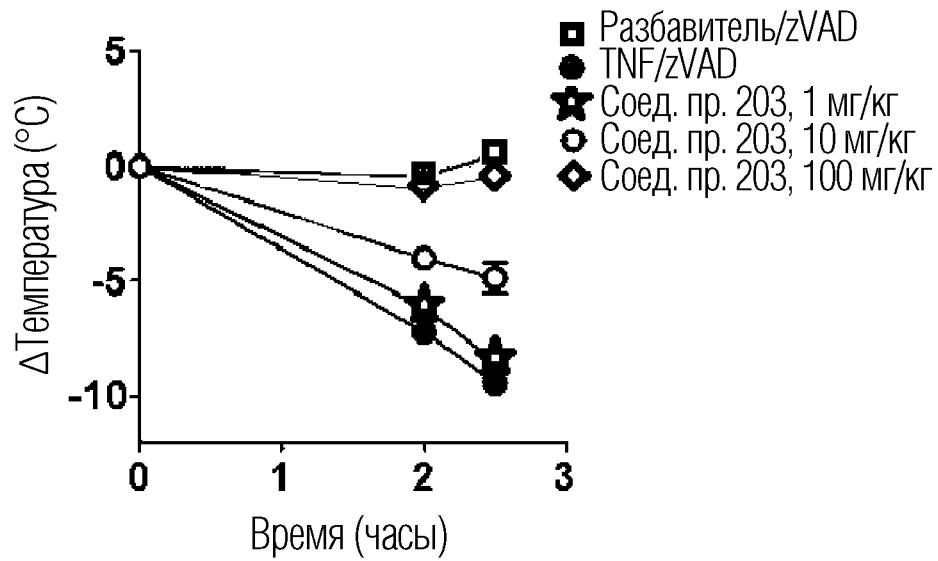


- Разбавитель/zVAD
- Разбавитель/TNF/zVAD
- ▲ TNF/zVAD+соед. пр. 193 1,4 мг/кг
- ◆ TNF/zVAD+соед. пр. 193 14 мг/кг
- TNF/zVAD+соед. пр. 193 140 мг/кг

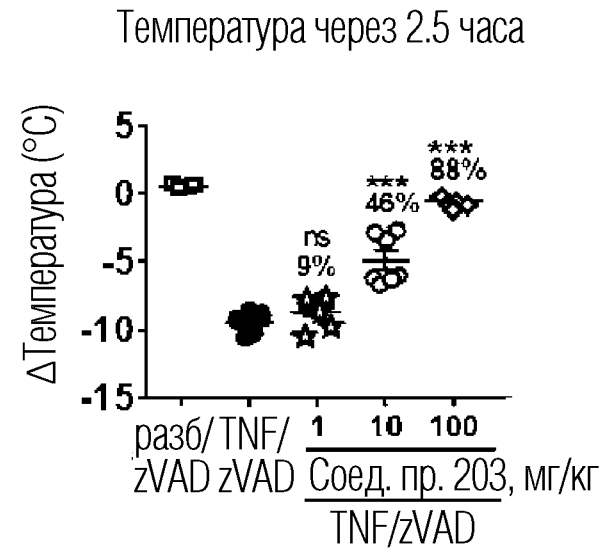
ФИГ. 2В



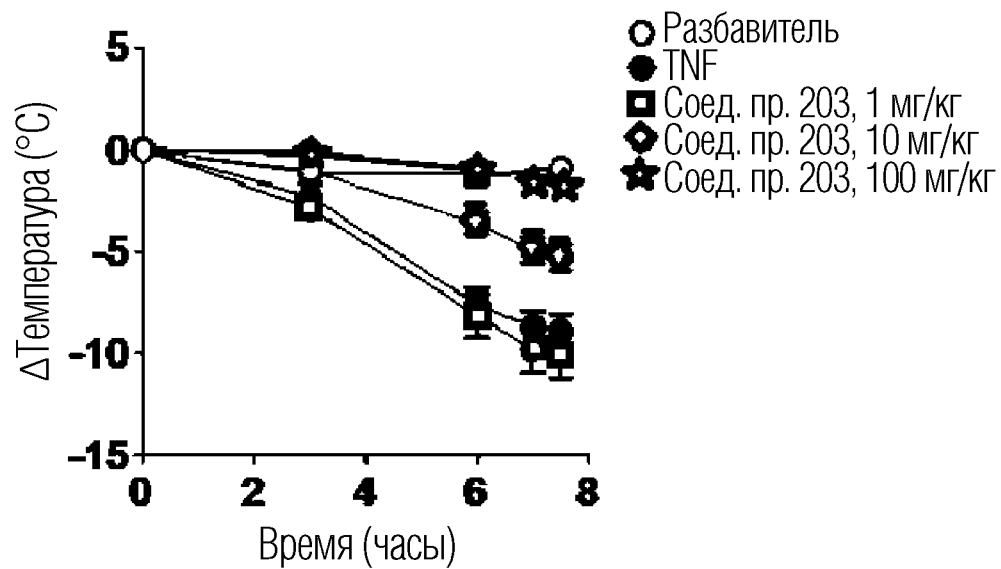
ФИГ. 3А



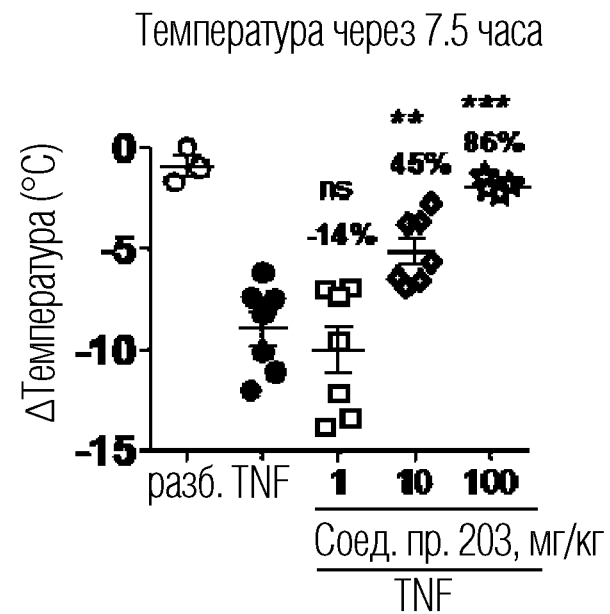
ФИГ. 3В



ФИГ. 4А



ФИГ. 4В



ФИГ. 5

