

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **201992504** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
2020.07.10

(22) Дата подачи заявки  
2018.05.22

(51) Int. Cl. *A61K 31/415* (2006.01)  
*A61K 31/4155* (2006.01)  
*A61K 31/495* (2006.01)  
*C07D 247/00* (2006.01)  
*C07D 401/12* (2006.01)  
*C07D 403/08* (2006.01)

---

(54) **ИНГИБИТОРЫ MAGL НА ОСНОВЕ ПИРАЗОЛА**

---

(31) 62/510,223

(32) 2017.05.23

(33) US

(86) PCT/US2018/033964

(87) WO 2018/217809 2018.11.29

(71) Заявитель:  
ЛУНДБЕКК ЛА-ХОЙЯ РИСЕРЧ  
СЕНТЕР, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Грайс Шерил А., Вебер Оливия Д.,  
Бузард Дэниэл Дж., Шагхафи  
Майкл Б., Винер Джон Дж. М., Сизар  
Джастин С., Дункан Кэтрин К. (US)

(74) Представитель:

Гизатуллин Ш.Ф., Глухарёва А.О.,  
Угрюмов В.М. (RU)

---

(57) В изобретении предусмотрены пиразольные соединения и фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения. Соединения и композиции по настоящему изобретению являются пригодными в качестве модуляторов MAGL. Кроме того, соединения и композиции по настоящему изобретению являются пригодными для устранения боли.

**201992504**  
**A1**

**201992504**

**A1**

## ИНГИБИТОРЫ MAGL НА ОСНОВЕ ПИРАЗОЛА

### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА

[0001] Настоящая заявка испрашивает преимущество предварительной заявки на патент США № 62/510223, поданной 23 мая 2017 г., которая включена в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

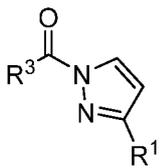
### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Моноацилглицероллипаза (MAGL) представляет собой фермент, ответственный за гидролиз эндоканнабиноидов, таких как 2-AG (2-арахидоноилглицерин), липид на основе арахидоната, в нервной системе. Гидролаза амидов жирных кислот (FAAH) представляет собой другой фермент, ответственный за гидролиз эндоканнабиноидов, таких как анандамид.

### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] В настоящем изобретении предусмотрены, например, соединения и композиции, которые являются модуляторами MAGL, и их применение в качестве медицинских средств, способы их получения и фармацевтические композиции, которые содержат раскрытые соединения в качестве по меньшей мере одного активного ингредиента. В настоящем изобретении также предусмотрено применение раскрытых соединений в качестве лекарственных препаратов и/или в изготовлении лекарственных препаратов для ингибирования активности MAGL у теплокровных животных, таких как люди.

[0004] В одном аспекте представлено соединение формулы (I),



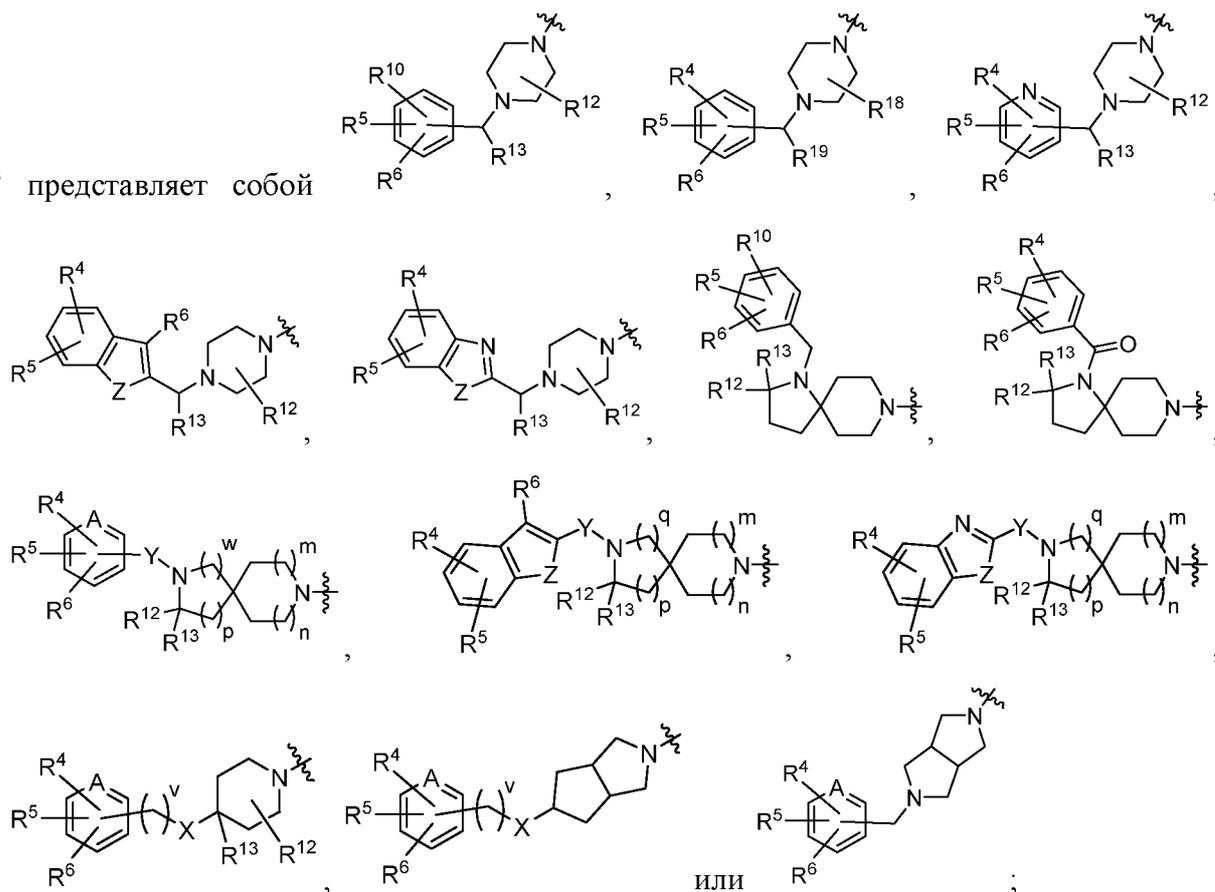
формула (I),

где

R<sup>1</sup> представляет собой -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>15</sup> или -N(H)SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>;

R<sup>2</sup> представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>3</sup> представляет собой



A представляет собой N или C(H);

X представляет собой -O-, -N(R<sup>16</sup>)- или -CH<sub>2</sub>N(R<sup>16</sup>)CH<sub>2</sub>-;

Y представляет собой -CH<sub>2</sub>- или -C(O)-;

Z представляет собой -S-, -O- или -N(R<sup>20</sup>)-;

R<sup>4</sup> представляет собой H, галоген, -OR<sup>7</sup>, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>алкил-ОН, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, -O-C<sub>3-8</sub>циклоалкил, -O-C<sub>3-8</sub>циклоалкил-ОН, -N(H)-C<sub>1-6</sub>алкил-CO<sub>2</sub>H, -SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -C<sub>1-6</sub>алкил-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил, где C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -C<sub>1-6</sub>алкил-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R<sup>14</sup>;

R<sup>5</sup> представляет собой H, -CN, галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси или фенил;

R<sup>6</sup> представляет собой H, галоген или C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>7</sup> представляет собой H, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил, где C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R<sup>14</sup>;

каждый R<sup>8</sup> и каждый R<sup>9</sup> независимо выбраны из H и C<sub>1-6</sub>алкила; или R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием гетероциклоалкильного кольца;

R<sup>10</sup> представляет собой -O-C<sub>1-6</sub>галогеналкил, -O-C<sub>1-6</sub>алкил-CO<sub>2</sub>H, -O-C<sub>3-8</sub>циклоалкил, -O-C<sub>3-8</sub>циклоалкил-CO<sub>2</sub>H, -N(H)-C<sub>1-6</sub>алкил-CO<sub>2</sub>H или -SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>;

R<sup>12</sup> представляет собой H, галоген или C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>13</sup> представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил;

каждый R<sup>14</sup> независимо выбран из галогена, -OH, оксо, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, -C<sub>1-6</sub>алкил-OH, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -C(O)-C<sub>1-6</sub>алкила, -C(O)-C<sub>1-6</sub>алкил-OH, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкила, -N(R<sup>8</sup>)SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкила и -N(R<sup>8</sup>)C(O)-C<sub>1-6</sub>алкила;

R<sup>15</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>3-8</sub>циклоалкил;

R<sup>16</sup> представляет собой H, C<sub>1-6</sub>алкил, -C(O)-C<sub>1-6</sub>алкил или -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H;

R<sup>17</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>3-8</sub>циклоалкил;

R<sup>18</sup> и R<sup>19</sup> независимо выбраны из H и C<sub>1-6</sub>алкила, где R<sup>18</sup> и R<sup>19</sup> оба не представляют собой H;

R<sup>20</sup> представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил;

v равняется 0 или 1;

p равняется 0 или 1;

m равняется 0 или 1;

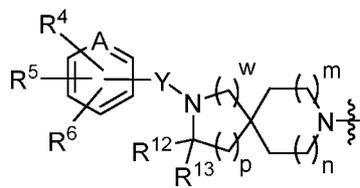
r равняется 0, 1 или 2;

q равняется 0, 1 или 2; и

w равняется 1 или 2;

или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

**[0005]** В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая

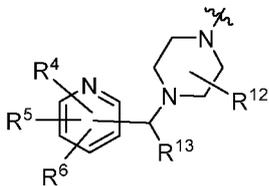


соль, где R<sup>3</sup> представляет собой

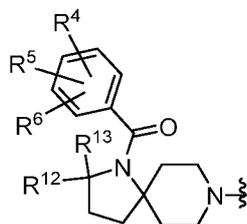
осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где m равняется 1, n равняется 1, p равняется 1, и w равняется 1. В другом варианте осуществления представлено



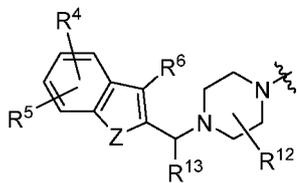
соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой -C(O)-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>3</sup> представляет собой



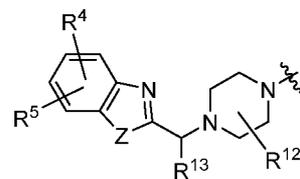
. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически



приемлемая соль, где R<sup>3</sup> представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>6</sup> представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>3</sup>

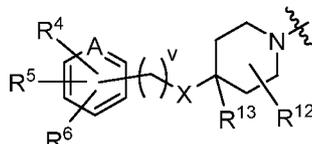


представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или

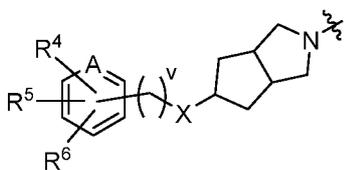


фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>3</sup> представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой -S-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой -N(H)-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>13</sup> представляет собой H. В

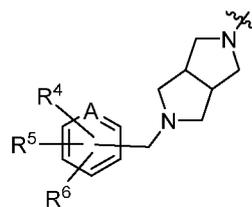
другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{12}$  представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически



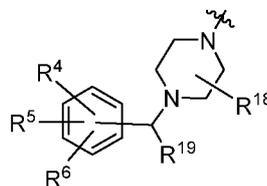
приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой  $H$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{13}$  представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{13}$  представляет собой  $-CH_3$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{12}$  представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой



В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $v$  равняется 0. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $v$  равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $X$  представляет собой  $-O-$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $X$  представляет собой  $-N(CH_3)-$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически

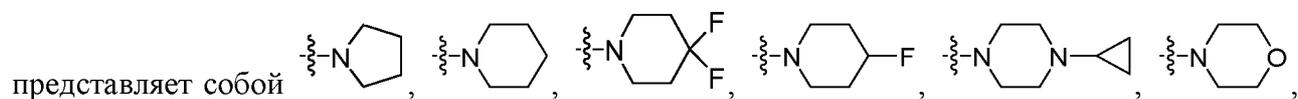


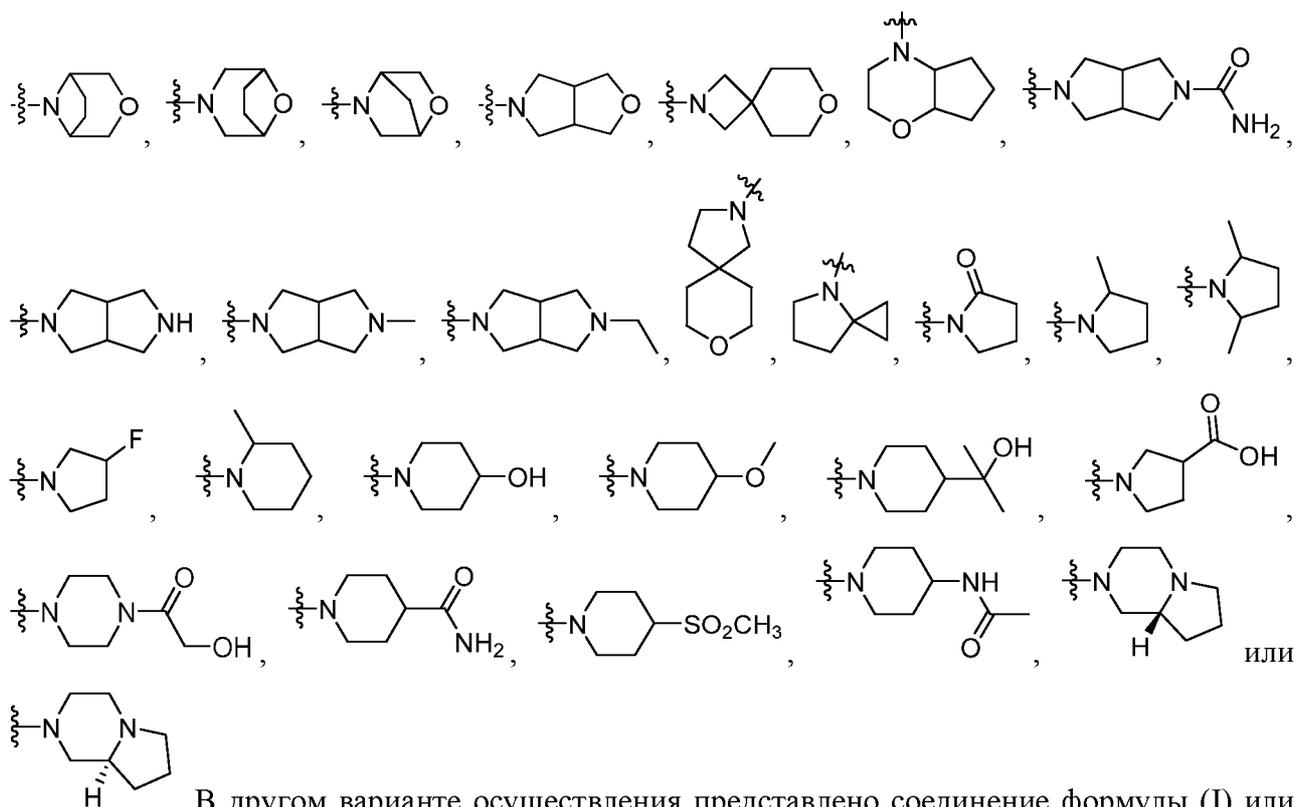
приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой  $\text{C}_1$ -алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где A представляет собой C(H). В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где A представляет собой N. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически



приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой  $\text{C}_1$ -алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{18}$  представляет собой  $\text{C}_1$ -алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{18}$  представляет собой  $-\text{CH}_3$ , и  $R^{19}$  представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{19}$  представляет собой  $\text{C}_1$ -алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{18}$  представляет собой H, и  $R^{19}$  представляет собой  $-\text{CH}_3$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^6$  представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой галоген,  $-\text{OR}^7$ ,  $\text{C}_1$ -алкил-ОН,  $-\text{N}(\text{H})-\text{C}_1$ -алкил- $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{C}_2$ -алкинил,  $\text{C}_1$ -галогеналкил,  $-\text{CO}_2\text{R}^8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ ,  $\text{C}_3$ -циклоалкил,  $\text{C}_2$ -гетероциклоалкил,  $\text{C}_6$ -10арил или  $\text{C}_1$ -гетероарил, где  $\text{C}_3$ -циклоалкил,  $\text{C}_2$ -гетероциклоалкил,  $\text{C}_6$ -10арил или  $\text{C}_1$ -гетероарил необязательно замещены 1 или 2  $\text{R}^{14}$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или

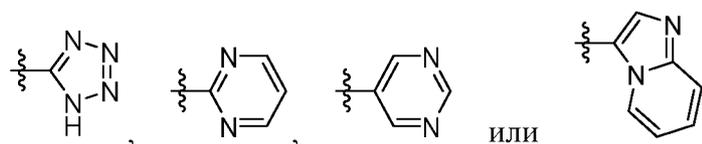
фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой галоген, -OR<sup>7</sup>, -N(H)-C<sub>1-6</sub>алкил-CO<sub>2</sub>H, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил или C<sub>1-9</sub>гетероарил, где C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил или C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R<sup>14</sup>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -CF<sub>3</sub>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -N(H)-C<sub>1-6</sub>алкил-CO<sub>2</sub>H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -OR<sup>7</sup>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>7</sup> представляет собой незамещенный C<sub>3-8</sub>циклоалкил или C<sub>6-10</sub>арил, необязательно замещенный галогеном. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой незамещенный C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup>



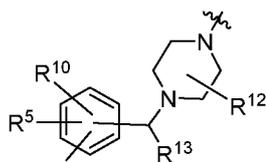


. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, необязательно замещенный 1 или 2  $R^{14}$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой незамещенный  $C_{1-9}$ гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{2-9}$ гетероарил, замещенный 1 или 2  $R^{14}$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или

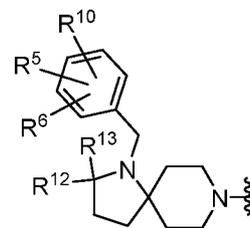
фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой



. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-C(O)NH_2$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$



представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или



фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{10}$  представляет собой  $-O-C_{1-6}$ алкил- $CO_2H$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{10}$  представляет собой  $-OCH_2CO_2H$  или  $-OCH_2CH_2CH_2CO_2H$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{10}$  представляет собой  $-N(H)-C_{1-6}$ алкил- $CO_2H$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{10}$  представляет собой  $-N(H)CH_2CO_2H$ ,  $-N(H)CH_2CH_2CO_2H$  или  $-N(H)CH_2CH_2CH_2CO_2H$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^6$  представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой H,  $-CN$ , галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $C_{1-6}$ галогеналкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой  $-Cl$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват,

гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой -CF<sub>3</sub>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>15</sup>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>2</sup> представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>15</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>15</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой -N(H)SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>15</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>15</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>.

**[0006]** В другом варианте осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

**[0007]** В другом варианте осуществления представлен способ лечения боли у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), описанной в данном документе, или его сольвата, гидрата, таутомера, N-оксида или фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления представлен способ лечения невропатической боли у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), описанной в данном документе, или его сольвата, гидрата, таутомера, N-оксида или фармацевтически приемлемой соли. В другом

варианте осуществления представлен способ лечения боли, обусловленной воспалением, у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), описанной в данном документе, или его сольвата, гидрата, таутомера, *N*-оксида или фармацевтически приемлемой соли.

**[0008]** В другом варианте осуществления представлен способ лечения заболевания или нарушения у пациента, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), описанной в данном документе, или его сольвата, гидрата, таутомера, *N*-оксида или фармацевтически приемлемой соли, где заболевание выбрано из мигрени, эпилепсии/припадочного расстройства, нейромиеелита зрительного нерва (NMO), синдрома Туретта, хронического двигательного тикозного расстройства, хронического голосового тикозного расстройства и боли в животе, ассоциированной с синдромом раздраженного кишечника. В другом варианте осуществления представлен способ лечения мигрени у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), описанной в данном документе, или его сольвата, гидрата, таутомера, *N*-оксида или фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления представлен способ лечения эпилепсии/припадочного расстройства у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), описанной в данном документе, или его сольвата, гидрата, таутомера, *N*-оксида или фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления представлен способ лечения нейромиеелита зрительного нерва (NMO) у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), описанной в данном документе, или его сольвата, гидрата, таутомера, *N*-оксида или фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления представлен способ лечения синдрома Туретта у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), описанной в данном документе, или его сольвата, гидрата, таутомера, *N*-оксида или фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления представлен способ лечения хронического двигательного тикозного расстройства у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), описанной в данном документе, или его сольвата, гидрата, таутомера, *N*-оксида или фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте

осуществления представлен способ лечения хронического голосового тикозного расстройства у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), описанной в данном документе, или его сольвата, гидрата, таутомера, *N*-оксида или фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления представлен способ лечения боли в животе, ассоциированной с синдромом раздраженного кишечника, у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), описанной в данном документе, или его сольвата, гидрата, таутомера, *N*-оксида или фармацевтически приемлемой соли.

## **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

**[0009]** Настоящее изобретение относится, по меньшей мере частично, к модуляторам или ингибиторам MAGL. Например, в данном документе предусмотрены соединения, способные ингибировать MAGL.

**[0010]** При использовании в данном документе и в прилагаемой формуле изобретения форма единственного числа включает определяемые объекты в форме множественного числа, если в контексте явно не указано иное. Таким образом, например, ссылка на "средство" включает множество таких средств, и ссылка на "клетку" включает ссылку на одну или несколько клеток (или множество клеток) и их эквиваленты. Если в данном документе используют диапазоны для описания физических свойств, таких как молекулярная масса, или химических свойств, таких как химические формулы, то подразумевается, что в них включены все комбинации и подкомбинации диапазонов и конкретные варианты осуществления. Термин "приблизительно", если он относится к числу или к числовому диапазону, означает, что число или числовой диапазон, к которым он относится, являются приближением в пределах колебания показаний от эксперимента к эксперименту (или в пределах статистической погрешности эксперимента), и, таким образом, число или числовой диапазон варьируются в пределах от 1% до 15% от указанного числа или числового диапазона. Подразумевается, что термин "содержащий" (и родственные термины, такие как "содержать", или "содержит", или "имеющий", или "включающий") не исключает элемента, который в других конкретных вариантах осуществления, например в варианте осуществления любых композиции в соответствии с настоящим изобретением, состава, способа или процесса или т. п., описанных в данном документе, может "состоять из" или "по сути состоять из" описанных признаков.

## **Определения**

[0011] При использовании в данном описании и прилагаемой формуле изобретения, если не указано противоположное, следующие выражения имеют значение, указанное ниже.

[0012] При использовании в данном документе  $C_1-C_x$  включает  $C_1-C_2$ ,  $C_1-C_3$  . . .  $C_1-C_x$ .  $C_1-C_x$  означает количество атомов углерода, которые образуют фрагмент, который оно обозначает (без учета необязательных заместителей).

[0013] "Амино" означает радикал  $-NH_2$ .

[0014] "Циано" означает радикал  $-CN$ .

[0015] "Нитро" означает радикал  $-NO_2$ .

[0016] "Окса" означает радикал  $-O-$ .

[0017] "Оксо" означает радикал  $=O$ .

[0018] "Тиоксо" означает радикал  $=S$ .

[0019] "Имино" означает радикал  $=N-H$ .

[0020] "Оксимо" означает радикал  $=N-OH$ .

[0021] "Алкил" или "алкилен" означает радикал с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящий исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащий ненасыщенных связей, имеющий от одного до пятнадцати атомов углерода (*например*,  $C_1-C_{15}$ алкил). В некоторых вариантах осуществления алкил содержит от одного до тринадцати атомов углерода (*например*,  $C_1-C_{13}$ алкил). В некоторых вариантах осуществления алкил содержит от одного до восьми атомов углерода (*например*,  $C_1-C_8$ алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от одного до шести атомов углерода (*например*,  $C_1-C_6$ алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от одного до пяти атомов углерода (*например*,  $C_1-C_5$ алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от одного до четырех атомов углерода (*например*,  $C_1-C_4$ алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от одного до трех атомов углерода (*например*,  $C_1-C_3$ алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от одного до двух атомов углерода (*например*,  $C_1-C_2$ алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит один атом углерода (*например*,  $C_1$ алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от пяти до пятнадцати атомов углерода (*например*,  $C_5-C_{15}$ алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от пяти до восьми атомов углерода (*например*,  $C_5-C_8$ алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от двух до пяти атомов углерода (*например*,  $C_2-C_5$ алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от трех до пяти атомов углерода (*например*,  $C_3-C_5$ алкил). В других вариантах осуществления алкильная группа выбрана из метила, этила, 1-пропила (*n*-пропила), 1-метилэтила (изопропила), 1-

бутила (*n*-бутила), 1-метилпропила (*втор*-бутила), 2-метилпропила (изобутила), 1,1-диметилэтила (*трет*-бутила) и 1-пентила (*n*-пентила). Алкил присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. Если в описании конкретно не указано иное, то алкильная группа необязательно замещена одним или несколькими из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)-R^f$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^f$ ,  $-OC(O)-NR^aR^f$ ,  $-N(R^a)C(O)R^f$ ,  $-N(R^a)S(O)_tR^f$  (где  $t$  равняется 1 или 2),  $-S(O)_tOR^a$  (где  $t$  равняется 1 или 2),  $-S(O)_tR^f$  (где  $t$  равняется 1 или 2) и  $-S(O)_tN(R^a)_2$  (где  $t$  равняется 1 или 2), где каждый  $R^a$  независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый  $R^f$  независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

**[0022]** "Алкокси" означает радикал, связанный посредством атома кислорода, формулы  $-O$ -алкил, где алкил представляет собой алкильную цепь, определенную выше.

**[0023]** "Алкенил" означает группу в виде радикала с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящую исключительно из атомов углерода и водорода, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и имеющую от двух до двенадцати атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкенил содержит от двух до восьми атомов углерода. В других вариантах осуществления алкенил содержит от двух до четырех атомов углерода. Алкенил присоединен к остальной части молекулы посредством одинарной связи, например этенил (*m. e.* винил), проп-1-енил (*m. e.* аллил), бут-1-енил, пент-1-енил, пента-1,4-диенил и т. п. Если в описании конкретно не указано иное, то алкенильная группа необязательно замещена одним или несколькими из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)-R^f$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^f$ ,  $-OC(O)-NR^aR^f$ ,  $-N(R^a)C(O)R^f$ ,  $-N(R^a)S(O)_tR^f$  (где  $t$  равняется 1 или 2),  $-S(O)_tOR^a$  (где  $t$  равняется 1 или 2),  $-S(O)_tR^f$  (где  $t$  равняется 1 или 2) и  $-S(O)_tN(R^a)_2$  (где  $t$  равняется 1 или 2), где каждый  $R^a$  независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый  $R^f$  независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

**[0024]** "Алкинил" означает группу в виде радикала с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящую исключительно из атомов углерода и водорода,

содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь, имеющую от двух до двенадцати атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкинил содержит от двух до восьми атомов углерода. В других вариантах осуществления алкинил содержит от двух до четырех атомов углерода. Алкинил присоединен к остальной части молекулы посредством одинарной связи, например этинил, пропирил, бутирил, пентил, гексил и т. п. Если в описании конкретно не указано иное, то алкинильная группа необязательно замещена одним или несколькими из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)-R^f$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^f$ ,  $-OC(O)-NR^aR^f$ ,  $-N(R^a)C(O)R^f$ ,  $-N(R^a)S(O)_tR^f$  (где  $t$  равняется 1 или 2),  $-S(O)_tOR^a$  (где  $t$  равняется 1 или 2),  $-S(O)_tR^f$  (где  $t$  равняется 1 или 2) и  $-S(O)_tN(R^a)_2$  (где  $t$  равняется 1 или 2), где каждый  $R^a$  независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый  $R^f$  независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

**[0025]** "Арил" означает радикал, полученный из ароматической моноциклической или полициклической углеводородной кольцевой системы путем удаления атома водорода с атома углерода кольца. Ароматическая моноциклическая или полициклическая углеводородная кольцевая система содержит исключительно водород и углерод в количестве от шести до восемнадцати атомов углерода, при этом по меньшей мере одно из колец в кольцевой системе является полностью ненасыщенным, *т. е.* оно содержит циклическую делокализованную  $\pi$ -электронную систему, содержащую  $(4n+2)$   $\pi$ -электронов, в соответствии с теорией Хюккеля. Кольцевая система, из которой получены арильные группы, включает без ограничения группы, такие как бензол, флуорен, индан, инден, тетралин и нафталин. Если в описании конкретно не указано иное, то подразумевают, что термин "арил" или приставка "ар-" (такая как в "аралкил") включают арильные радикалы, необязательно замещенные одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, циано, нитро, арила, аралкила, аралкенила, аралкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, гетероарила, гетероарилалкила,  $-R^b-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-R^a$ ,  $-R^b-OC(O)-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-C(O)R^a$ ,  $-R^b-C(O)OR^a$ ,  $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$  (где  $t$  равняется 1 или 2),  $-R^b-S(O)_tOR^a$  (где  $t$  равняется 1 или 2),  $-R^b-S(O)_tR^a$  (где  $t$  равняется 1 или 2) и  $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$  (где  $t$  равняется 1 или 2), где каждый  $R^a$  независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил,

гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, при этом каждый  $R^b$  независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и  $R^c$  представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

**[0026]** "Арилокси" означает радикал, связанный посредством атома кислорода, формулы –О-арил, где арил определен выше.

**[0027]** "Аралкил" означает радикал формулы  $-R^c$ -арил, где  $R^c$  представляет собой алкиленовую цепь, определенную выше, например метилен, этилен и т. п. Часть аралкильного радикала, которая представляет собой алкиленовую цепь, является необязательно замещенной, как описано выше для алкиленовой цепи. Часть аралкильного радикала, которая представляет собой арил, является необязательно замещенной, как описано выше для арильной группы.

**[0028]** "Аралкилокси" означает радикал, связанный посредством атома кислорода, формулы –О-аралкил, где аралкил определен выше.

**[0029]** "Аралкенил" означает радикал формулы  $-R^d$ -арил, где  $R^d$  представляет собой алкениленовую цепь, определенную выше. Часть аралкенильного радикала, которая представляет собой арил, является необязательно замещенной, как описано выше для арильной группы. Часть аралкенильного радикала, которая представляет собой алкениленовую цепь, является необязательно замещенной, как определено выше для алкениленовой группы.

**[0030]** "Аралкинил" означает радикал формулы  $-R^e$ -арил, где  $R^e$  представляет собой алкиниленовую цепь, определенную выше. Часть аралкинильного радикала, которая представляет собой арил, является необязательно замещенной, как описано выше для арильной группы. Часть аралкинильного радикала, которая представляет собой алкиниленовую цепь, является необязательно замещенной, как определено выше для алкиниленовой цепи.

**[0031]** "Циклоалкил" означает устойчивый неароматический моноциклический или полициклический углеводородный радикал, состоящий исключительно из атомов углерода и водорода, который включает конденсированные или соединенные мостиковой связью кольцевые системы, имеющие от трех до пятнадцати атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил содержит от трех до десяти атомов углерода. В других вариантах осуществления циклоалкил содержит от пяти до семи атомов углерода. Циклоалкил присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. Циклоалкилы

являются насыщенными, (*т. е.* содержащими исключительно одинарные связи С-С) или частично ненасыщенными (*т. е.* содержащими одну или несколько двойных связей или тройных связей). Примеры моноциклических циклоалкилов включают, *например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил содержит от трех до восьми атомов углерода (*например*, С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкил). В других вариантах осуществления циклоалкил содержит от трех до семи атомов углерода (*например*, С<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>циклоалкил). В других вариантах осуществления циклоалкил содержит от трех до шести атомов углерода (*например*, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкил). В других вариантах осуществления циклоалкил содержит от трех до пяти атомов углерода (*например*, С<sub>3</sub>-С<sub>5</sub>циклоалкил). В других вариантах осуществления циклоалкил содержит от трех до четырех атомов углерода (*например*, С<sub>3</sub>-С<sub>4</sub>циклоалкил). Частично ненасыщенный циклоалкил также называют "циклоалкенилом". Примеры моноциклических циклоалкенилов включают, *например*, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил. Полициклические циклоалкильные радикалы включают, *например*, адамантил, норборнил (*т. е.* бицикло[2.2.1]гептанил), норборненил, декалинил, 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептанил и т. п. Если в описании конкретно не указано иное, то подразумевают, что термин "циклоалкил" включает циклоалкильные радикалы, необязательно замещенные одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, арила, аралкила, аралкенила, аралкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, гетероарила, гетероарилалкила, -R<sup>b</sup>-OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-OC(O)-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-C(O)R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-C(O)OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-O-R<sup>c</sup>-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -R<sup>b</sup>-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (где t равняется 1 или 2), -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (где t равняется 1 или 2), -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>R<sup>a</sup> (где t равняется 1 или 2) и -R<sup>b</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (где t равняется 1 или 2), где каждый R<sup>a</sup> независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, при этом каждый R<sup>b</sup> независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R<sup>c</sup> представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

**[0032]** "Галогено" или "галоген" означает заместители, представляющие собой бром, хлор, фтор или йод.

**[0033]** "Галогеналкил" означает алкильный радикал, определенный выше, который замещен одним или несколькими радикалами, представляющими собой галоген, определенными выше.

**[0034]** "Галогеналкокси" означает алкоксирадикал, определенный выше, который замещен одним или несколькими радикалами, представляющими собой галоген, определенными выше.

**[0035]** "Фторалкил" означает алкильный радикал, определенный выше, который замещен одним или несколькими радикалами, представляющими собой фтор, определенными выше, например трифторметил, дифторметил, фторметил, 2,2,2-трифторэтил, 1-фторметил-2-фторэтил и т. п. Часть фторалкильного радикала, которая представляет собой алкил, является необязательно замещенной, как определено выше для алкильной группы.

**[0036]** "Гетероциклоалкил" означает устойчивый 3-18-членный неароматический кольцевой радикал, который содержит от двух до двенадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Если в описании конкретно не указано иное, то гетероциклоалкильный радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая включает конденсированные, спиро- или соединенные мостиковой связью кольцевые системы. Гетероатомы в гетероциклоалкильном радикале являются необязательно окисленными. Один или несколько атомов азота, если они присутствуют, являются необязательно кватернизованными. Гетероциклоалкильный радикал является частично или полностью насыщенным. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил присоединен к остальной части молекулы посредством любого атома кольца(колец). Примеры таких гетероциклоалкильных радикалов включают без ограничения диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотiomорфолинил и 1,1-диоксотiomорфолинил. Если в описании конкретно не указано иное, то подразумевают, что термин "гетероциклоалкил" включает гетероциклоалкильные радикалы, определенные выше, которые необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, арила, аралкила, аралкенила,

аралкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, гетероарила, гетероарилалкила,  $-R^b-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-R^a$ ,  $-R^b-OC(O)-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-C(O)R^a$ ,  $-R^b-C(O)OR^a$ ,  $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$  (где  $t$  равняется 1 или 2),  $-R^b-S(O)_tOR^a$  (где  $t$  равняется 1 или 2),  $-R^b-S(O)_tR^a$  (где  $t$  равняется 1 или 2) и  $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$  (где  $t$  равняется 1 или 2), где каждый  $R^a$  независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, при этом каждый  $R^b$  независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и  $R^c$  представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

[0037] "Гетероарил" означает радикал, полученный из 3-18-членного ароматического кольцевого радикала, который содержит от одного до семнадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. При использовании в данном документе гетероарильный радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, где по меньшей мере одно из колец в кольцевой системе является полностью ненасыщенным, *т. е.* оно содержит циклическую делокализованную  $\pi$ -электронную систему, содержащую  $(4n+2)$   $\pi$ -электронов, в соответствии с теорией Хюккеля. Гетероарил включает конденсированные или соединенные мостиковой связью кольцевые системы. Гетероатом(гетероатомы) в гетероарильном радикале является(являются) необязательно окисленным(окисленными). Один или несколько атомов азота, если они присутствуют, являются необязательно кватернизованными. Гетероарил присоединен к остальной части молекулы посредством любого атома кольца(колец). Если в описании конкретно не указано иное, то подразумевают, что термин "гетероарил" включает гетероарильные радикалы, определенные выше, которые необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, арила, аралкила, аралкенила, аралкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, гетероарила, гетероарилалкила,  $-R^b-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-R^a$ ,  $-R^b-OC(O)-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-C(O)R^a$ ,  $-R^b-C(O)OR^a$ ,  $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$  (где  $t$  равняется 1 или 2),  $-R^b-S(O)_tOR^a$  (где  $t$  равняется 1 или 2),  $-R^b-S(O)_tR^a$  (где  $t$  равняется 1 или 2) и  $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$  (где  $t$  равняется 1 или 2), где каждый  $R^a$  независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, при этом каждый  $R^b$

независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и  $R^c$  представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

**[0038]** "*N*-гетероарил" означает гетероарильный радикал, определенный выше, который содержит по меньшей мере один атом азота, и в котором точкой присоединения гетероарильного радикала к остальной части молекулы является атом азота в гетероарильном радикале. *N*-гетероарильный радикал является необязательно замещенным, как описано выше для гетероарильных радикалов.

**[0039]** "*C*-гетероарил" означает гетероарильный радикал, определенный выше, в котором точкой присоединения гетероарильного радикала к остальной части молекулы является атом углерода в гетероарильном радикале. *C*-гетероарильный радикал является необязательно замещенным, как описано выше для гетероарильных радикалов.

**[0040]** "Гетероарилокси" означает радикал, связанный посредством атома кислорода, формулы  $-O$ -гетероарил, где гетероарил определен выше.

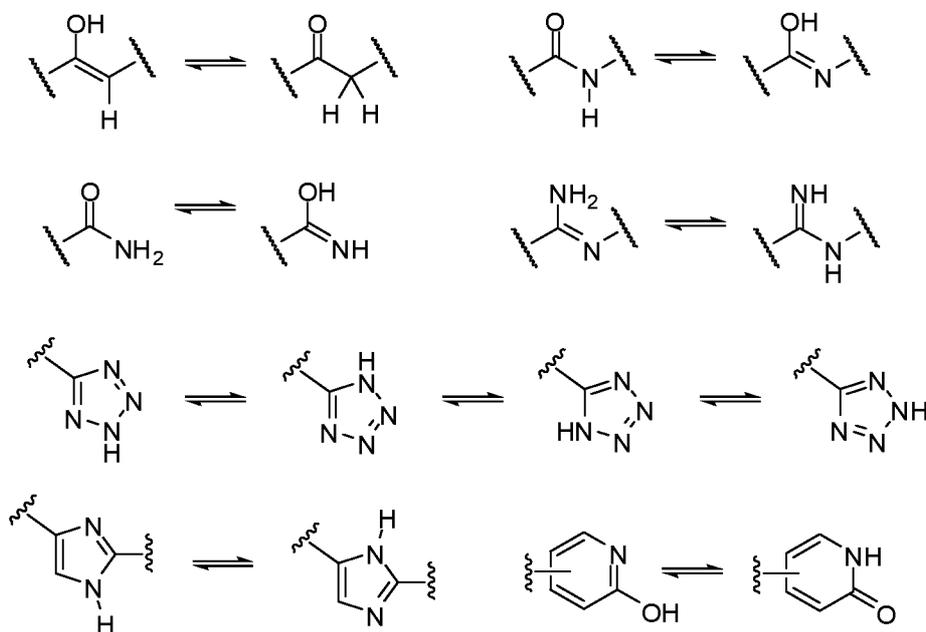
**[0041]** "Гетероарилалкил" означает радикал формулы  $-R^c$ -гетероарил, где  $R^c$  представляет собой алкиленовую цепь, определенную выше. Если гетероарил представляет собой азотсодержащий гетероарил, гетероарил необязательно присоединен к алкильному радикалу по атому азота. Алкиленовая цепь гетероарилалкильного радикала является необязательно замещенной, как определено выше для алкиленовой цепи. Часть гетероарилалкильного радикала, которая представляет собой гетероарил, является необязательно замещенной, как определено выше для гетероарильной группы.

**[0042]** "Гетероарилалкоккси" означает радикал, связанный посредством атома кислорода, формулы  $-O-R^c$ -гетероарил, где  $R^c$  представляет собой алкиленовую цепь, определенную выше. Если гетероарил представляет собой азотсодержащий гетероарил, гетероарил необязательно присоединен к алкильному радикалу по атому азота. Алкиленовая цепь гетероарилалкокксирадикала является необязательно замещенной, как определено выше для алкиленовой цепи. Часть гетероарилалкокксирадикала, которая представляет собой гетероарил, является необязательно замещенной, как определено выше для гетероарильной группы.

**[0043]** В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в данном документе, содержат один или несколько центров асимметрии и, таким образом, образуют энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (*R*)- или как (*S*)-. Если не указано иное,

подразумевается, что все стереоизомерные формы соединений, раскрытых в данном документе, рассматриваются в контексте настоящего изобретения. Если соединения, описанные в данном документе, содержат алкеновые двойные связи, и если не указано иное, подразумевается, что настоящее изобретение включает как *E*-, так и *Z*-геометрические изомеры (*например, цис-* или *транс-*) Подобным образом также подразумевается, что включены все возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы и все таутомерные формы. Термин "геометрический изомер" означает *E*- или *Z*-геометрические изомеры (*например, цис-* или *транс-*) алкеновой двойной связи. Термин "позиционный изомер" означает структурные изомеры относительно центрального кольца, такие как *орто*-, *мета*- и *пара*-изомеры относительно бензольного кольца.

**[0044]** "Таутомер" означает молекулу, где возможен протонный сдвиг от одного атома молекулы к другому атому той же молекулы. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в данном документе, находятся в виде таутомеров. В условиях, когда таутомеризация является возможной, будет присутствовать химическое равновесие таутомеров. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, в том числе физического состояния, температуры, растворителя и pH. Некоторые примеры таутомерного равновесия включают следующие.



**[0045]** "Необязательный" или "необязательно" подразумевает, что далее описанное событие или обстоятельство может происходить или не происходить, и что описание включает и случаи, когда событие или обстоятельство происходит, и случаи, в которых оно не происходит. Например, "необязательно замещенный арил" подразумевает, что арильный

радикал является замещенным или не является замещенным, и что описание включает как замещенные арильные радикалы, так и арильные радикалы, не имеющие замещения.

**[0046]** "Фармацевтически приемлемая соль" включает как соли присоединения кислоты, так и соли присоединения основания. Подразумевается, что фармацевтически приемлемая соль любого из пиразольных соединений, описанных в данном документе, охватывает все без исключения формы подходящих с точки зрения фармации солей. Предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями соединений, описанных в данном документе, являются фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты и фармацевтически приемлемые соли присоединения основания.

**[0047]** "Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты" означает такие соли, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются нежелательными с биологической или другой точки зрения, и которые образованы с использованием неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, йодистоводородная кислота, фтористоводородная кислота, фосфорная кислота и т. п. Также включены соли, образованные с использованием органических кислот, таких как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксилкановые кислоты, алкандиовые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты и т. д., и они включают, например, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, *n*-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т. п. Таким образом, иллюстративные соли включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, нитраты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, иодиды, ацетаты, трифторацетаты, пропионаты, каприлаты, изобутираты, оксалаты, малонаты, сукцинат, субераты, себацаты, фумараты, малеаты, манделаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, фталаты, бензолсульфонаты, толуолсульфонаты, фенилацетаты, цитраты, лактаты, малаты, тартраты, метансульфонаты и т. п. Также рассматриваются соли аминокислот, такие как аргинаты, глюконаты и галактуронаты (см., например, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997)). Соли присоединения кислоты

основных соединений получают путем приведения форм свободного основания в контакт с достаточным количеством требуемой кислоты для получения соли.

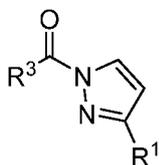
**[0048]** "Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания" означает такие соли, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются нежелательными с биологической или другой точки зрения. Такие соли получают при добавлении неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли присоединения основания образуют с использованием металлов или аминов, таких как щелочные и щелочноземельные металлы или органические амины. Соли, полученные из неорганических оснований, включают без ограничения соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т. п. Соли, полученные из органических оснований, включают без ограничения соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, в том числе встречающихся в природе замещенных аминов, циклических аминов и основных ионообменных смол, например изопропиламина, триметиламина, диэтиламина, триэтиламина, трипропиламина, этаноламина, диэтанолламина, 2-диметиламиноэтанола, 2-диэтиламиноэтанола, дициклогексиламина, лизина, аргинина, гистидина, кофеина, прокаина, *N,N*-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаина, гидрабамина, холина, бетаина, этилендиамин, этилендианилин, *N*-метилглюкамина, глюкозамина, метилглюкамина, теобромина, пуринов, пиперазина, пиперидина, *N*-этилпиперидина, полиаминных смол и т. п. См. Berge et al., *выше*.

**[0049]** При использовании в данном документе "лечение", или "осуществление лечения", или "смягчение", или "облегчение" используют взаимозаменяемо в данном документе. Такие термины означают подход к получению благоприятных или желаемых результатов, в том числе без ограничения терапевтической пользы и/или профилактической пользы. Под "терапевтической пользой" подразумевается устранение или уменьшение интенсивности лежащего в основе расстройства, лечение которого осуществляют. Также терапевтическая польза достигается при устранении или уменьшении интенсивности одного или нескольких физиологических симптомов, ассоциированных с лежащим в основе расстройством, так, что у пациента наблюдается улучшение, несмотря на то, что пациент все еще поражен лежащим в основе расстройством. В случае профилактической пользы композиции вводят пациенту, подверженному риску развития конкретного заболевания, или пациенту, проявляющему один или несколько физиологических симптомов заболевания, несмотря на то, что диагноз данного заболевания не был поставлен.

## Соединения

[0050] Соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im), описанные в данном документе, которые являются модуляторами MAGL. В некоторых вариантах осуществления соединения являются ингибиторами MAGL. Соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im), описанные в данном документе, и композиции, содержащие такие соединения, являются применимыми для лечения боли. В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im), описанных в данном документе, и композиции, содержащие такие соединения, являются применимыми для лечения боли, рассеянного склероза, болезни Альцгеймера и/или воспалительного заболевания кишечника.

[0051] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I),



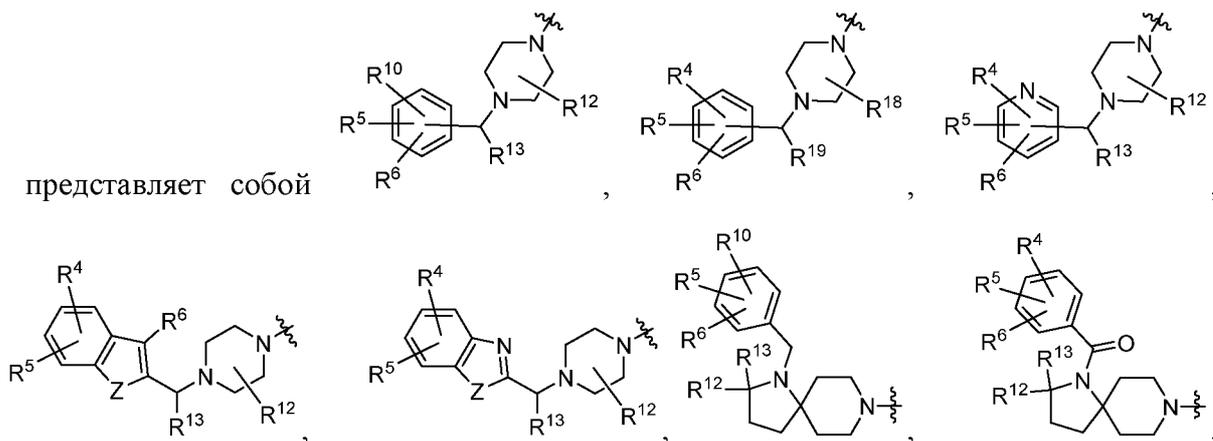
формула (I),

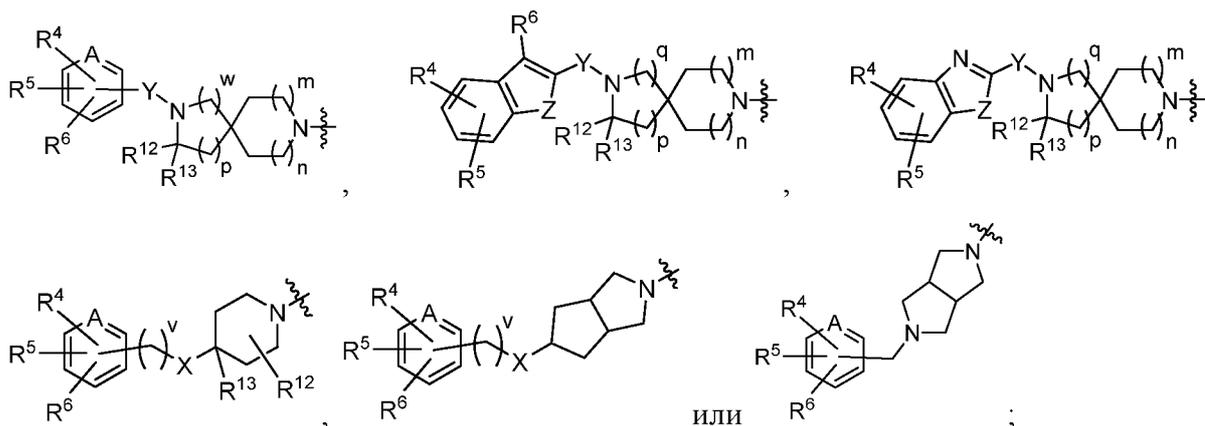
где

$R^1$  представляет собой  $-N(R^2)C(O)R^{15}$  или  $-N(H)SO_2R^{15}$ ;

$R^2$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил;

$R^3$  представляет собой





A представляет собой N или C(H);

X представляет собой -O-, -N(R<sup>16</sup>)- или -CH<sub>2</sub>N(R<sup>16</sup>)CH<sub>2</sub>-;

Y представляет собой -CH<sub>2</sub>- или -C(O)-;

Z представляет собой -S-, -O- или -N(R<sup>20</sup>)-;

R<sup>4</sup> представляет собой H, галоген, -OR<sup>7</sup>, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>алкил-OH, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, -O-C<sub>3-8</sub>циклоалкил, -O-C<sub>3-8</sub>циклоалкил-OH, -N(H)-C<sub>1-6</sub>алкил-CO<sub>2</sub>H, -SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -C<sub>1-6</sub>алкил-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил, где C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -C<sub>1-6</sub>алкил-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R<sup>14</sup>;

R<sup>5</sup> представляет собой H, -CN, галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси или фенил;

R<sup>6</sup> представляет собой H, галоген или C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>7</sup> представляет собой H, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил, где C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R<sup>14</sup>;

каждый R<sup>8</sup> и каждый R<sup>9</sup> независимо выбраны из H и C<sub>1-6</sub>алкила; или R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием гетероциклоалкильного кольца;

R<sup>10</sup> представляет собой -O-C<sub>1-6</sub>галогеналкил, -O-C<sub>1-6</sub>алкил-CO<sub>2</sub>H, -O-C<sub>3-8</sub>циклоалкил, -O-C<sub>3-8</sub>циклоалкил-CO<sub>2</sub>H, -N(H)-C<sub>1-6</sub>алкил-CO<sub>2</sub>H или -SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>;

R<sup>12</sup> представляет собой H, галоген или C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>13</sup> представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил;

каждый  $R^{14}$  независимо выбран из галогена, -ОН, оксо,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $-C_{1-6}$ алкил-ОН,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-CO_2R^8$ ,  $-C(O)NR^8R^9$ ,  $-C(O)-C_{1-6}$ алкила,  $-C(O)-C_{1-6}$ алкил-ОН,  $-SO_2-C_{1-6}$ алкила,  $-N(R^8)SO_2-C_{1-6}$ алкила и  $-N(R^8)C(O)-C_{1-6}$ алкила;

$R^{15}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{3-8}$ циклоалкил;

$R^{16}$  представляет собой H,  $C_{1-6}$ алкил,  $-C(O)-C_{1-6}$ алкил или  $-CH_2CO_2H$ ;

$R^{17}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{3-8}$ циклоалкил;

$R^{18}$  и  $R^{19}$  независимо выбраны из H и  $C_{1-6}$ алкила, где  $R^{18}$  и  $R^{19}$  оба не представляют собой H;

$R^{20}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил;

v равняется 0 или 1;

n равняется 0 или 1;

m равняется 0 или 1;

p равняется 0, 1 или 2;

q равняется 0, 1 или 2; и

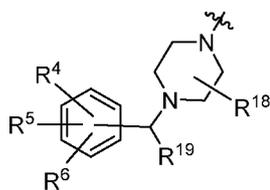
w равняется 1 или 2;

или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

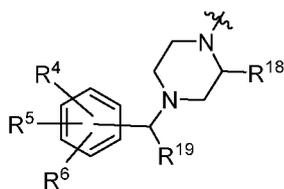
**[0052]** В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(R^2)C(O)R^{15}$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(R^2)C(O)R^{15}$ , и  $R^2$  представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(H)C(O)R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(H)C(O)R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $-CH_3$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(H)C(O)R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $C_{3-8}$ циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой -

$N(R^2)C(O)R^{15}$ , и  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(R^2)C(O)R^{15}$ , и  $R^2$  представляет собой  $-CH_3$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(CH_3)C(O)R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(CH_3)C(O)R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $-CH_3$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(CH_3)C(O)R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $C_{3-8}$ циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(H)SO_2R^{15}$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(H)SO_2R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(H)SO_2R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $-CH_3$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(H)SO_2R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $C_{3-8}$ циклоалкил.

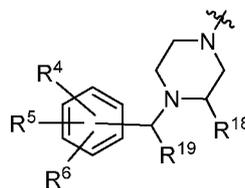
**[0053]** В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль,



где  $R^3$  представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой

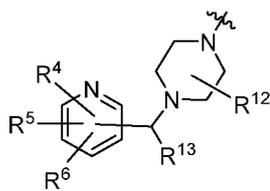


. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически

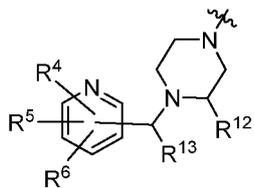


приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой  $R^6$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{18}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{18}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, и  $R^{19}$  представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{18}$  представляет собой  $-CH_3$ , и  $R^{19}$  представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{19}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{18}$  представляет собой H, и  $R^{19}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{18}$  и  $R^{19}$  представляют собой  $C_{1-6}$ алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{18}$  и  $R^{19}$  представляют собой  $-CH_3$ .

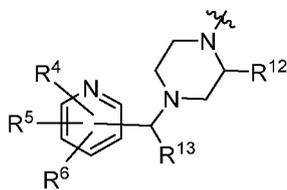
**[0054]** В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль,



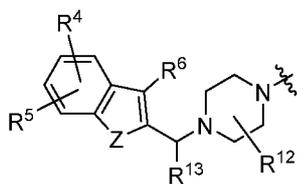
где  $R^3$  представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой



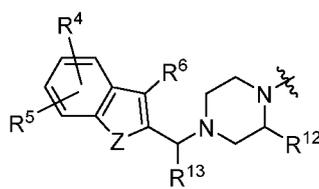
. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая



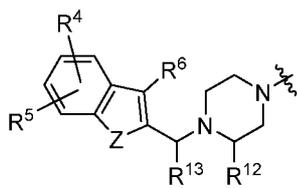
соль, где  $R^3$  представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой



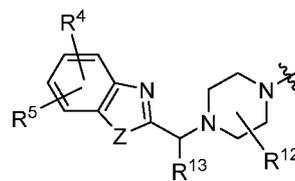
. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически

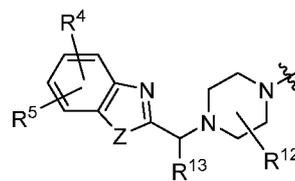


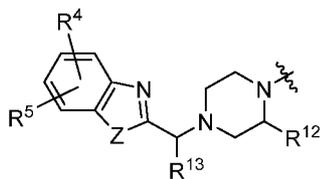
приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой

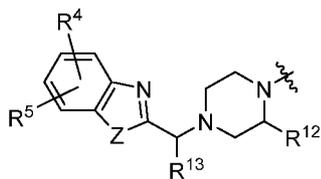


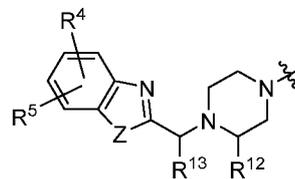
. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически

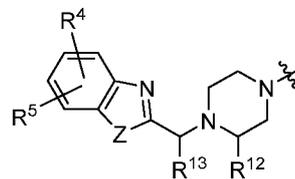


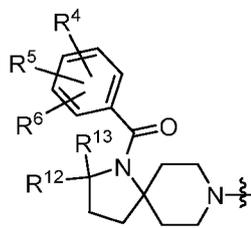
приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой

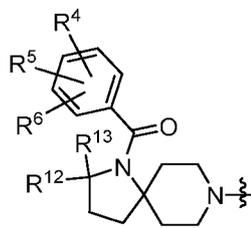


. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически



приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $Z$  представляет собой -S-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $Z$  представляет собой -O-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $Z$  представляет собой -N( $R^{20}$ )-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $Z$  представляет собой -N(H)-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$



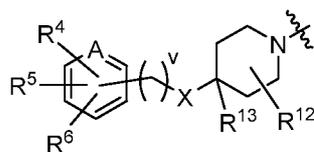
представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{12}$  представляет собой H, и  $R^{13}$  представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват,





варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где m равняется 1, n равняется 1, q равняется 0, и r равняется 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где m равняется 1, n равняется 1, q равняется 1, и r равняется 0. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где m равняется 0, n равняется 0, q равняется 2, и r равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>12</sup> представляет собой H, и R<sup>13</sup> представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>12</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, и R<sup>13</sup> представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>12</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>, и R<sup>13</sup> представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>12</sup> представляет собой H, и R<sup>13</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>12</sup> представляет собой H, и R<sup>13</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>12</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, и R<sup>13</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>12</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>, и R<sup>13</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>.

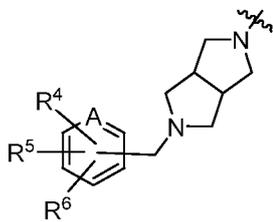
**[0056]** В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль,



где R<sup>3</sup> представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид,



стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой  $-N(R^{16})-$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой  $-N(H)-$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой  $-N(CH_3)-$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой  $-CH_2N(R^{16})CH_2-$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой  $-CH_2N(H)CH_2-$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой  $-CH_2N(CH_3)CH_2-$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где A представляет собой N. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где A представляет собой C(H). В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где v равняется 0. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где v равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$



представляет собой

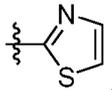
**[0057]** В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой галоген,  $-OR^7$ ,  $C_{1-6}$ алкил-ОН,  $-N(H)-C_{1-6}$ алкил- $CO_2H$ ,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $-CO_2R^8$ ,  $-C(O)NR^8R^9$ ,  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил, где  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил

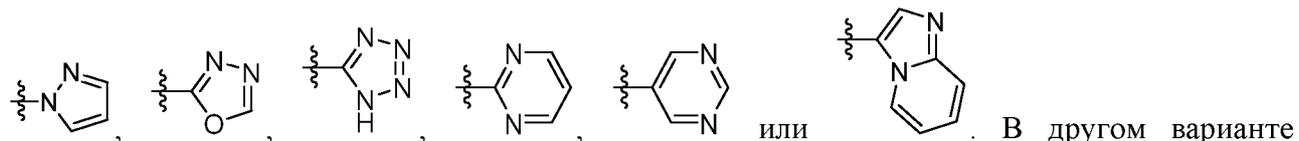


оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-OR^7$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-OR^7$ , и  $R^7$  представляет собой незамещенный  $C_{3-8}$ циклоалкил или  $C_{6-10}$ арил, необязательно замещенный галогеном. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-OR^7$ , и  $R^7$  представляет собой незамещенный  $C_{3-8}$ циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-OR^7$ , и  $R^7$  представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-OR^7$ , и  $R^7$  представляет собой фенил, замещенный галогеном. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-OR^7$ , и  $R^7$  представляет собой фенил, замещенный  $-Cl$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2  $R^{14}$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил, замещенный 1 или 2  $R^{14}$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{4-5}$ гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2  $R^{14}$ , где  $C_{4-5}$ гетероциклоалкил представляет собой моноциклический гетероциклоалкил, выбранный из пирролидина, пиперидина, пиперазина и морфолина. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{5-9}$ гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2  $R^{14}$ , где  $C_{5-9}$



фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{2-9}$ -гетероарил, необязательно замещенный 1 или 2  $R^{14}$ , где  $C_{2-9}$ -гетероарил выбран из пиррола, фурана, тиафена, тиазола, пиразола, оксазола, оксадиазола, тиadiaзола, пиридина, пиримидина, пиразина, индола, бензотиафена, бензофурана и имидазопиридина. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид,

стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой ,



осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой H, CN, галоген,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{1-6}$ -галогеналкил или  $C_{1-6}$ -галогеналкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой -CN. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой -F. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой -CH<sub>3</sub>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$ -галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или

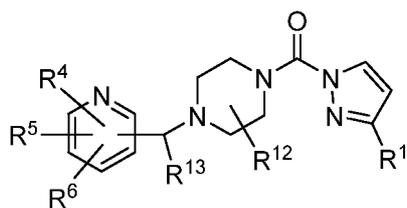






стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой  $-CH_3$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$ галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой  $-CF_3$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$ галогеналкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^6$  представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^6$  представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^6$  представляет собой  $-Cl$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^6$  представляет собой  $-F$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^6$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^6$  представляет собой  $-CH_3$ .

**[0059]** В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), которое характеризуется структурой формулы (Ia),



формула (Ia),

где

$R^1$  представляет собой  $-N(R^2)C(O)R^{15}$  или  $-N(H)SO_2R^{15}$ ;

$R^2$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил;

$R^4$  представляет собой H, галоген,  $-OR^7$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкил-ОН,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $-O-C_{3-8}$ циклоалкил,  $-O-C_{3-8}$ циклоалкил-ОН,  $-N(H)-C_{1-6}$ алкил- $CO_2H$ ,  $-SO_2R^{17}$ ,  $-CO_2R^8$ ,  $-C(O)NR^8R^9$ ,  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-C_{1-6}$ алкил- $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил, где  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-C_{1-6}$ алкил- $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены 1 или 2  $R^{14}$ ;

$R^5$  представляет собой H,  $-CN$ , галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{1-6}$ галогеналкокси или фенил;

$R^6$  представляет собой H, галоген или  $C_{1-6}$ алкил;

$R^7$  представляет собой H,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил, где  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены 1 или 2  $R^{14}$ ;

каждый  $R^8$  и каждый  $R^9$  независимо выбраны из H и  $C_{1-6}$ алкила; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием гетероциклоалкильного кольца;

$R^{12}$  представляет собой H, галоген или  $C_{1-6}$ алкил;

$R^{13}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил;

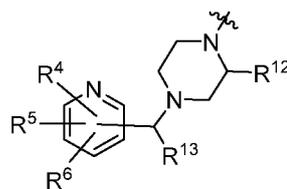
каждый  $R^{14}$  независимо выбран из галогена,  $-OH$ , оксо,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $-C_{1-6}$ алкил-ОН,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-CO_2R^8$ ,  $-C(O)NR^8R^9$ ,  $-C(O)-C_{1-6}$ алкила,  $-C(O)-C_{1-6}$ алкил-ОН,  $-SO_2-C_{1-6}$ алкила,  $-N(R^8)SO_2-C_{1-6}$ алкила и  $-N(R^8)C(O)-C_{1-6}$ алкила;

$R^{15}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{3-8}$ циклоалкил; и

$R^{17}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{3-8}$ циклоалкил;

или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

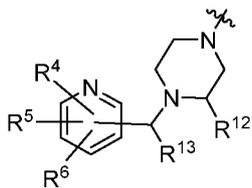
[0060] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль,



которое характеризуется структурой

В другом варианте

осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, которое характеризуется



структурой

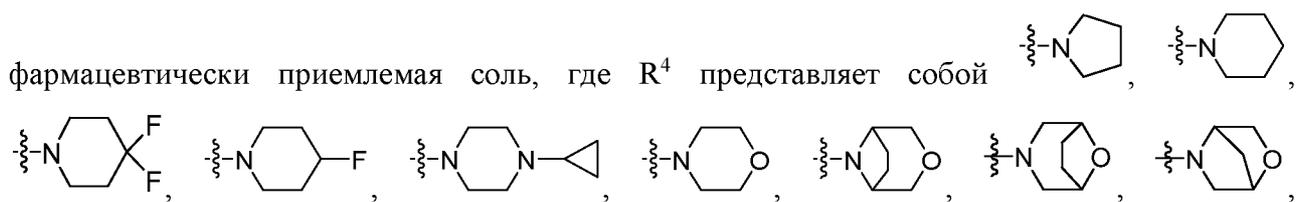
[0061] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(R^2)C(O)R^{15}$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(R^2)C(O)R^{15}$ , и  $R^2$  представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(H)C(O)R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(H)C(O)R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $C_{3-8}$ циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(R^2)C(O)R^{15}$ , и  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(R^2)C(O)R^{15}$ , и  $R^2$  представляет собой  $-CH_3$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(H)C(O)R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $C_{3-8}$ циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(R^2)C(O)R^{15}$ , и  $R^2$  представляет собой  $-CH_3$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(CH_3)C(O)R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В другом варианте осуществления

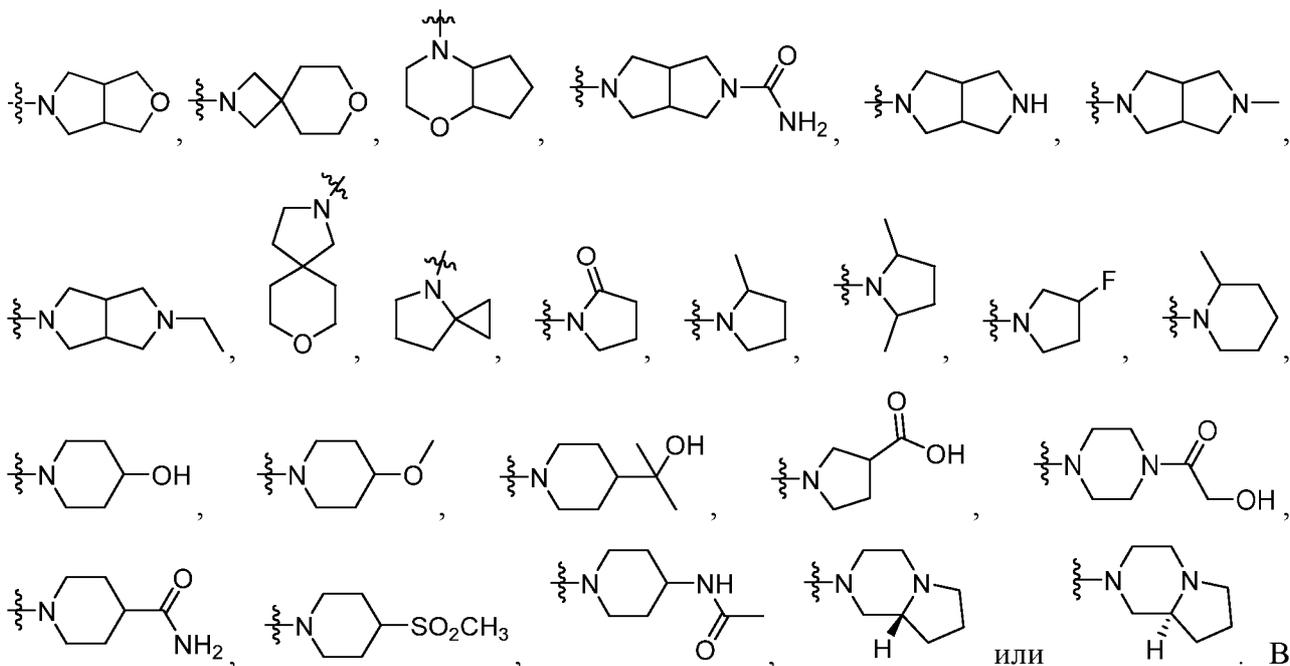
представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(CH_3)C(O)R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $-CH_3$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(CH_3)C(O)R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $C_{3-8}$ -циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(H)SO_2R^{15}$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(H)SO_2R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(H)SO_2R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $-CH_3$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(H)SO_2R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $C_{3-8}$ -циклоалкил.

**[0062]** В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой галоген,  $-OR^7$ ,  $C_{1-6}$ -алкил-OH,  $-N(H)-C_{1-6}$ -алкил-CO<sub>2</sub>H,  $C_{2-6}$ -алкинил,  $C_{1-6}$ -галогеналкил,  $-CO_2R^8$ ,  $-C(O)NR^8R^9$ ,  $C_{3-8}$ -циклоалкил,  $C_{2-9}$ -гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ -арил или  $C_{1-9}$ -гетероарил, где  $C_{3-8}$ -циклоалкил,  $C_{2-9}$ -гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ -арил или  $C_{1-9}$ -гетероарил необязательно замещены 1 или 2  $R^{14}$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой галоген,  $-OR^7$ ,  $-N(H)-C_{1-6}$ -алкил-CO<sub>2</sub>H,  $C_{1-6}$ -галогеналкил,  $-C(O)NR^8R^9$ ,  $C_{3-8}$ -циклоалкил,  $C_{2-9}$ -гетероциклоалкил или  $C_{1-9}$ -гетероарил, где  $C_{2-9}$ -гетероциклоалкил или  $C_{1-9}$ -гетероарил необязательно замещены 1 или 2  $R^{14}$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-Cl$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-

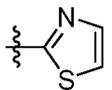


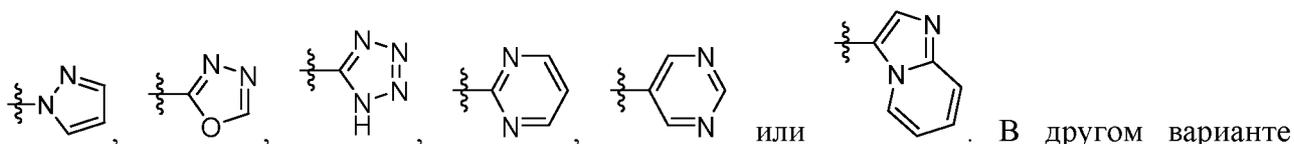
галогеном. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -OR<sup>7</sup>, и R<sup>7</sup> представляет собой фенил, замещенный галогеном. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -OR<sup>7</sup>, и R<sup>7</sup> представляет собой фенил, замещенный -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой незамещенный C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>4-5</sub>гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>, где C<sub>4-5</sub>гетероциклоалкил представляет собой моноциклический гетероциклоалкил, выбранный из пирролидина, пиперидина, пиперазина и морфолина. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>5-9</sub>гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>, где C<sub>5-9</sub>гетероциклоалкил представляет собой бициклический гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>5-9</sub>гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>, где C<sub>5-9</sub>гетероциклоалкил представляет собой спироциклический гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено





В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1-9</sub>гетероарил, необязательно замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой незамещенный C<sub>1-9</sub>гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>2-9</sub>гетероарил, замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>2-9</sub>гетероарил, необязательно замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>, где C<sub>2-9</sub>гетероарил выбран из пиррола, фурана, тиофена, тиазола, пиразола, оксазола, оксадиазола, тиадиазола, пиридина, пиримидина, пиазина, индола, бензотиофена, бензофурана и имидазопиридина. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид,

стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой ,



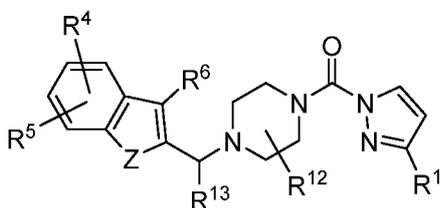
В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-





где  $R^{12}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, и  $R^{13}$  представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{12}$  представляет собой  $-CH_3$ , и  $R^{13}$  представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{12}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, и  $R^{13}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{12}$  представляет собой  $-CH_3$ , и  $R^{13}$  представляет собой  $-CH_3$ .

**[0064]** В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), которое характеризуется структурой формулы (Ib),



формула (Ib),

где

$R^1$  представляет собой  $-N(R^2)C(O)R^{15}$  или  $-N(H)SO_2R^{15}$ ;

$R^2$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил;

Z представляет собой  $-S-$ ,  $-O-$  или  $-N(R^{20})-$ ;

$R^4$  представляет собой H, галоген,  $-OR^7$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкил-OH,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $-O-C_{3-8}$ циклоалкил,  $-O-C_{3-8}$ циклоалкил-OH,  $-N(H)-C_{1-6}$ алкил- $CO_2H$ ,  $-SO_2R^{17}$ ,  $-CO_2R^8$ ,  $-C(O)NR^8R^9$ ,  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-C_{1-6}$ алкил- $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил, где  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-C_{1-6}$ алкил- $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены 1 или 2  $R^{14}$ ;

$R^5$  представляет собой H,  $-CN$ , галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{1-6}$ галогеналкокси или фенил;

$R^6$  представляет собой H, галоген или  $C_{1-6}$ алкил;

$R^7$  представляет собой H,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил, где  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены 1 или 2  $R^{14}$ ;

каждый  $R^8$  и каждый  $R^9$  независимо выбраны из H и  $C_{1-6}$ алкила; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием гетероциклоалкильного кольца;

$R^{12}$  представляет собой H, галоген или  $C_{1-6}$ алкил;

$R^{13}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил;

каждый  $R^{14}$  независимо выбран из галогена, -OH, оксо,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $-C_{1-6}$ алкил-OH,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-CO_2R^8$ ,  $-C(O)NR^8R^9$ ,  $-C(O)-C_{1-6}$ алкила,  $-C(O)-C_{1-6}$ алкил-OH,  $-SO_2-C_{1-6}$ алкила,  $-N(R^8)SO_2-C_{1-6}$ алкила и  $-N(R^8)C(O)-C_{1-6}$ алкила;

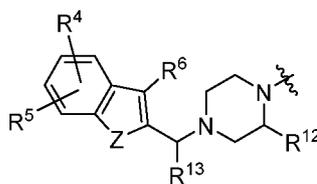
$R^{15}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{3-8}$ циклоалкил;

$R^{17}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{3-8}$ циклоалкил; и

$R^{20}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил;

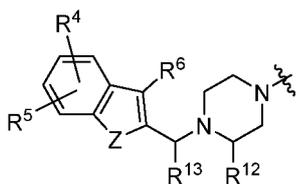
или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

**[0065]** В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль,



которое характеризуется структурой

осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, которое характеризуется



структурой

**[0066]** В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *Z* представляет собой -S-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *Z* представляет собой -O-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *Z* представляет собой -N( $R^{20}$ )-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его

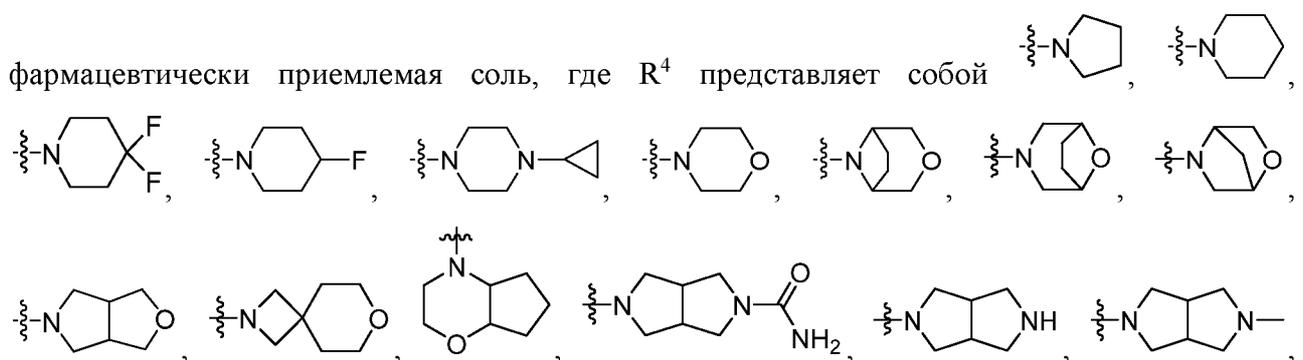


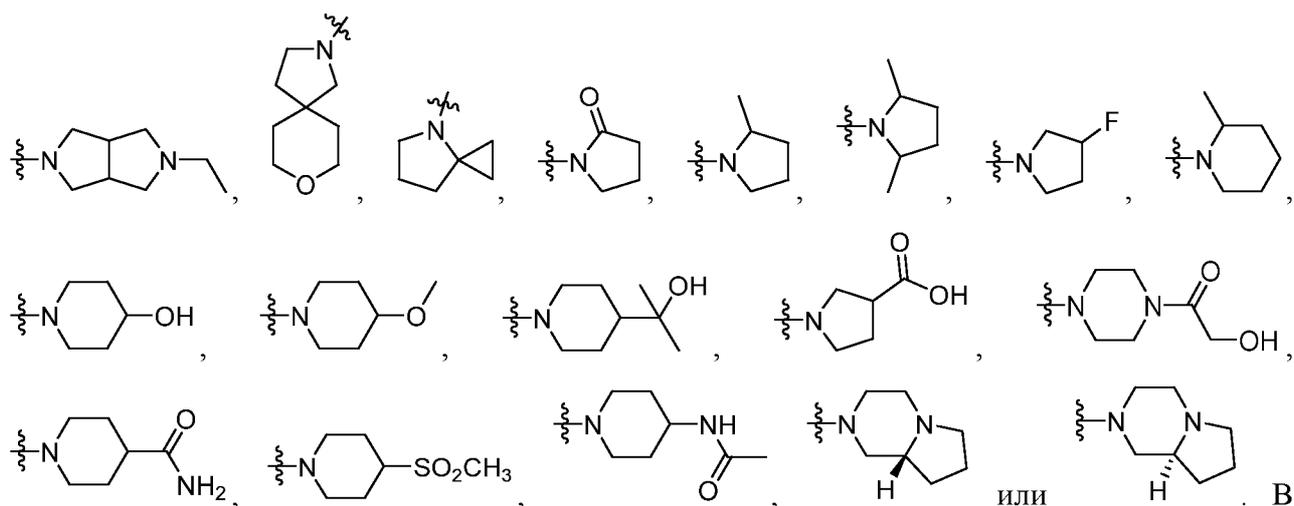
представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(H)SO_2R^{15}$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(H)SO_2R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(H)SO_2R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $-CH_3$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(H)SO_2R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $C_{3-8}$ циклоалкил.

**[0068]** В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой галоген,  $-OR^7$ ,  $C_{1-6}$ алкил-ОН,  $-N(H)-C_{1-6}$ алкил- $CO_2H$ ,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $-CO_2R^8$ ,  $-C(O)NR^8R^9$ ,  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил, где  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены 1 или 2  $R^{14}$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой галоген,  $-OR^7$ ,  $-N(H)-C_{1-6}$ алкил- $CO_2H$ ,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $-C(O)NR^8R^9$ ,  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил или  $C_{1-9}$ гетероарил, где  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил или  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены 1 или 2  $R^{14}$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-Cl$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{1-6}$ галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-CF_3$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-N(H)-C_{1-6}$ алкил- $CO_2H$ . В

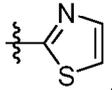


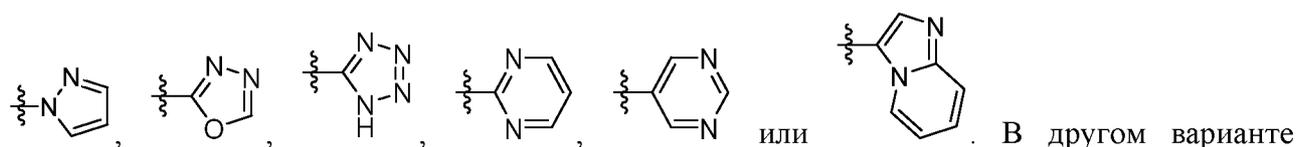
другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой незамещенный C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>4-5</sub>гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>, где C<sub>4-5</sub>гетероциклоалкил представляет собой моноциклический гетероциклоалкил, выбранный из пирролидина, пиперидина, пиперазина и морфолина. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>5-9</sub>гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>, где C<sub>5-9</sub>гетероциклоалкил представляет собой бициклический гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>5-9</sub>гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>, где C<sub>5-9</sub>гетероциклоалкил представляет собой спироциклический гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или





В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, необязательно замещенный 1 или 2  $R^{14}$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой незамещенный  $C_{1-9}$ гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{2-9}$ гетероарил, замещенный 1 или 2  $R^{14}$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{2-9}$ гетероарил, необязательно замещенный 1 или 2  $R^{14}$ , где  $C_{2-9}$ гетероарил выбран из пиррола, фурана, тиофена, тиазола, пиразола, оксазола, оксадиазола, тиадиазола, пиридина, пиримидина, пиазина, индола, бензотиофена, бензофурана и имидазопиридина. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид,

стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой ,



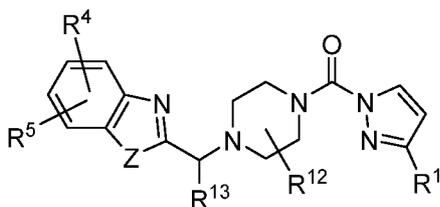
В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой H, CN, галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $C_{1-6}$ галогеналкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-





CH<sub>3</sub>, и R<sup>13</sup> представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>12</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, и R<sup>13</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>12</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>, и R<sup>13</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>.

[0070] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), которое характеризуется структурой формулы (Ic),



формула (Ic),

где

R<sup>1</sup> представляет собой -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>15</sup> или -N(H)SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>;

R<sup>2</sup> представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил;

Z представляет собой -S-, -O- или -N(R<sup>20</sup>)-;

R<sup>4</sup> представляет собой H, галоген, -OR<sup>7</sup>, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>алкил-ОН, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, -O-C<sub>3-8</sub>циклоалкил, -O-C<sub>3-8</sub>циклоалкил-ОН, -N(H)-C<sub>1-6</sub>алкил-CO<sub>2</sub>H, -SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -C<sub>1-6</sub>алкил-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил, где C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -C<sub>1-6</sub>алкил-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R<sup>14</sup>;

R<sup>5</sup> представляет собой H, -CN, галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси или фенил;

R<sup>7</sup> представляет собой H, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил, где C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R<sup>14</sup>;

каждый R<sup>8</sup> и каждый R<sup>9</sup> независимо выбраны из H и C<sub>1-6</sub>алкила; или R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием гетероциклоалкильного кольца;

R<sup>12</sup> представляет собой H, галоген или C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>13</sup> представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил;

каждый R<sup>14</sup> независимо выбран из галогена, -ОН, оксо, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, -C<sub>1-6</sub>алкил-ОН, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -C(O)-C<sub>1-6</sub>алкила, -C(O)-C<sub>1-6</sub>алкил-ОН, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкила, -N(R<sup>8</sup>)SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкила и -N(R<sup>8</sup>)C(O)-C<sub>1-6</sub>алкила;

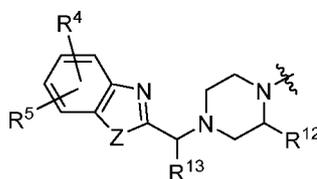
R<sup>15</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>3-8</sub>циклоалкил;

R<sup>17</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>3-8</sub>циклоалкил; и

R<sup>20</sup> представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил;

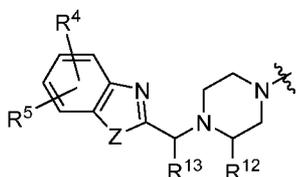
или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

[0071] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль,



которое характеризуется структурой

осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, которое характеризуется



структурой

[0072] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой -S-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой -O-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой -N(R<sup>20</sup>)-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой -N(H)-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой -N(CH<sub>3</sub>)-.

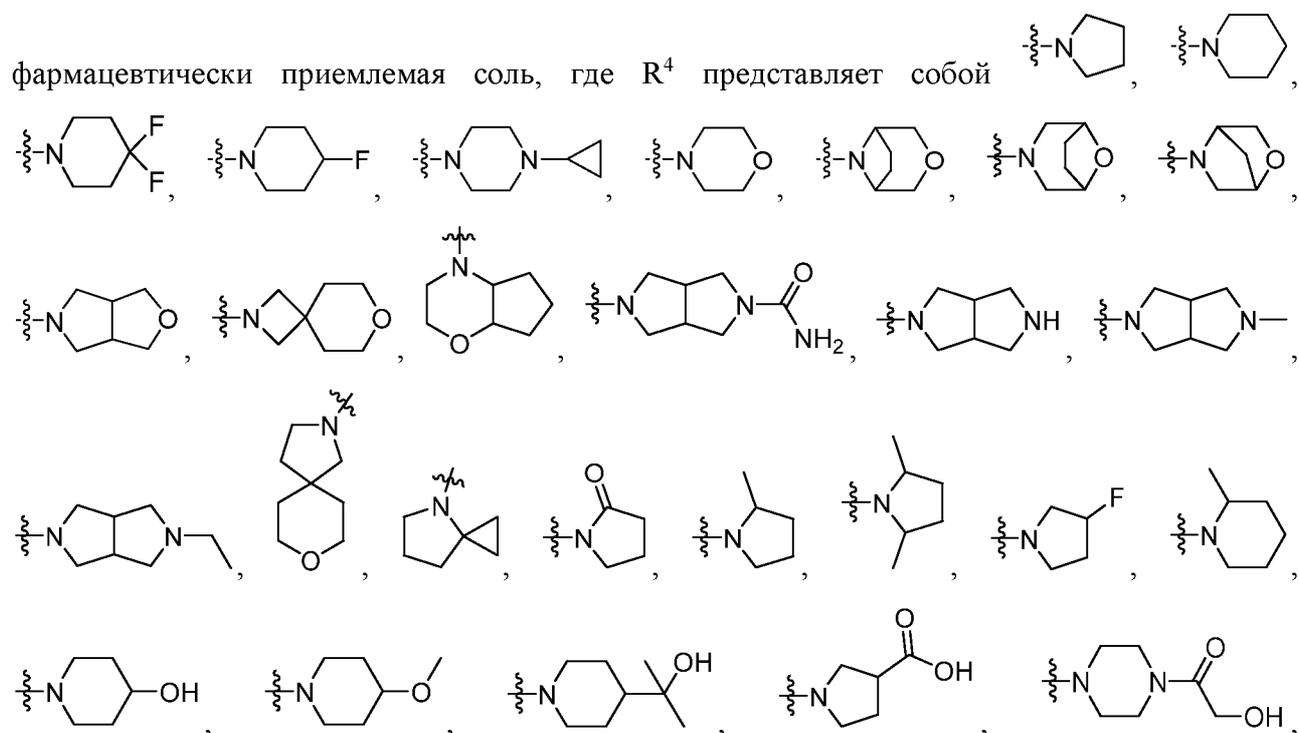


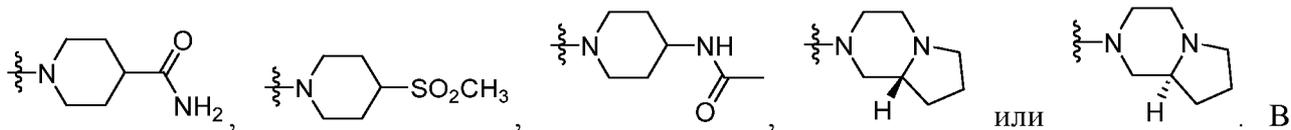
соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(H)SO_2R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(H)SO_2R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $-CH_3$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(H)SO_2R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $C_{3-8}$ циклоалкил.

**[0074]** В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой галоген,  $-OR^7$ ,  $C_{1-6}$ алкил-ОН,  $-N(H)-C_{1-6}$ алкил- $CO_2H$ ,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $-CO_2R^8$ ,  $-C(O)NR^8R^9$ ,  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил, где  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены 1 или 2  $R^{14}$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой галоген,  $-OR^7$ ,  $-N(H)-C_{1-6}$ алкил- $CO_2H$ ,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $-C(O)NR^8R^9$ ,  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил или  $C_{1-9}$ гетероарил, где  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил или  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены 1 или 2  $R^{14}$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-Cl$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{1-6}$ галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-CF_3$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-N(H)-C_{1-6}$ алкил- $CO_2H$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-N(H)CH_2CO_2H$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или



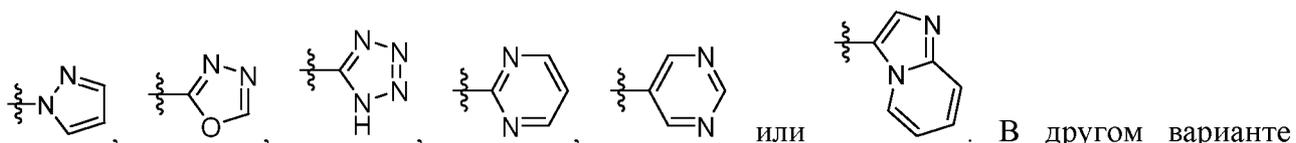
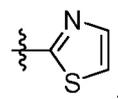
таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой незамещенный C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>4-5</sub>гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>, где C<sub>4-5</sub>гетероциклоалкил представляет собой моноциклический гетероциклоалкил, выбранный из пирролидина, пиперидина, пиперазина и морфолина. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>5-9</sub>гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>, где C<sub>5-9</sub>гетероциклоалкил представляет собой бициклический гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>5-9</sub>гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>, где C<sub>5-9</sub>гетероциклоалкил представляет собой спироциклический гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено





В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1-9</sub>гетероарил, необязательно замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой незамещенный C<sub>1-9</sub>гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>2-9</sub>гетероарил, замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>2-9</sub>гетероарил, необязательно замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>, где C<sub>2-9</sub>гетероарил выбран из пиррола, фурана, тиафена, тиазола, пиразола, оксазола, оксадиазола, тиadiaзола, пиридина, пиримидина, пиразина, индола, бензотиофена, бензофурана и имидазопиридина. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид,

стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой

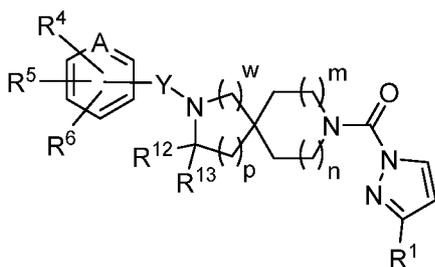


В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой H, CN, галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил или C<sub>1-6</sub>галогеналкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой -CN. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой галоген. В другом варианте



CH<sub>3</sub>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>12</sup> представляет собой H, и R<sup>13</sup> представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>12</sup> представляет собой H, и R<sup>13</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>12</sup> представляет собой H, и R<sup>13</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>12</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, и R<sup>13</sup> представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>12</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>, и R<sup>13</sup> представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>12</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, и R<sup>13</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>12</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>, и R<sup>13</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>.

[0076] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), которое характеризуется структурой формулы (Id),



формула (Id),

где

R<sup>1</sup> представляет собой -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>15</sup> или -N(H)SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>;

R<sup>2</sup> представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил;

A представляет собой N или C(H);

Y представляет собой -CH<sub>2</sub>- или -C(O)-;

R<sup>4</sup> представляет собой H, галоген, -OR<sup>7</sup>, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>алкил-ОН, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, -О-С<sub>3-8</sub>циклоалкил, -О-С<sub>3-8</sub>циклоалкил-ОН, -N(H)-C<sub>1-6</sub>алкил-CO<sub>2</sub>H, -SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -C<sub>1-6</sub>алкил-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил, где C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -C<sub>1-6</sub>алкил-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R<sup>14</sup>;

R<sup>5</sup> представляет собой H, -CN, галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси или фенил;

R<sup>6</sup> представляет собой H, галоген или C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>7</sup> представляет собой H, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил, где C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R<sup>14</sup>;

каждый R<sup>8</sup> и каждый R<sup>9</sup> независимо выбраны из H и C<sub>1-6</sub>алкила; или R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием гетероциклоалкильного кольца;

R<sup>12</sup> представляет собой H, галоген или C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>13</sup> представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил;

каждый R<sup>14</sup> независимо выбран из галогена, -ОН, оксо, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, -C<sub>1-6</sub>алкил-ОН, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -C(O)-C<sub>1-6</sub>алкила, -C(O)-C<sub>1-6</sub>алкил-ОН, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкила, -N(R<sup>8</sup>)SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкила и -N(R<sup>8</sup>)C(O)-C<sub>1-6</sub>алкила;

R<sup>15</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>3-8</sub>циклоалкил;

R<sup>17</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>3-8</sub>циклоалкил;

n равняется 0 или 1;

m равняется 0 или 1;

p равняется 0, 1 или 2; и

w равняется 1 или 2;

или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

[0077] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>15</sup>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, и R<sup>2</sup>



оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой - $N(H)SO_2R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $C_{3-8}$ -циклоалкил.

**[0078]** В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $m$  равняется 1,  $n$  равняется 1,  $p$  равняется 1, и  $w$  равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $m$  равняется 0,  $n$  равняется 1,  $p$  равняется 1, и  $w$  равняется 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $m$  равняется 1,  $n$  равняется 1,  $p$  равняется 0, и  $w$  равняется 1.

**[0079]** В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $A$  представляет собой  $C(H)$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $A$  представляет собой  $N$ .

**[0080]** В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $Y$  представляет собой  $-CH_2-$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $Y$  представляет собой  $-C(O)-$ .

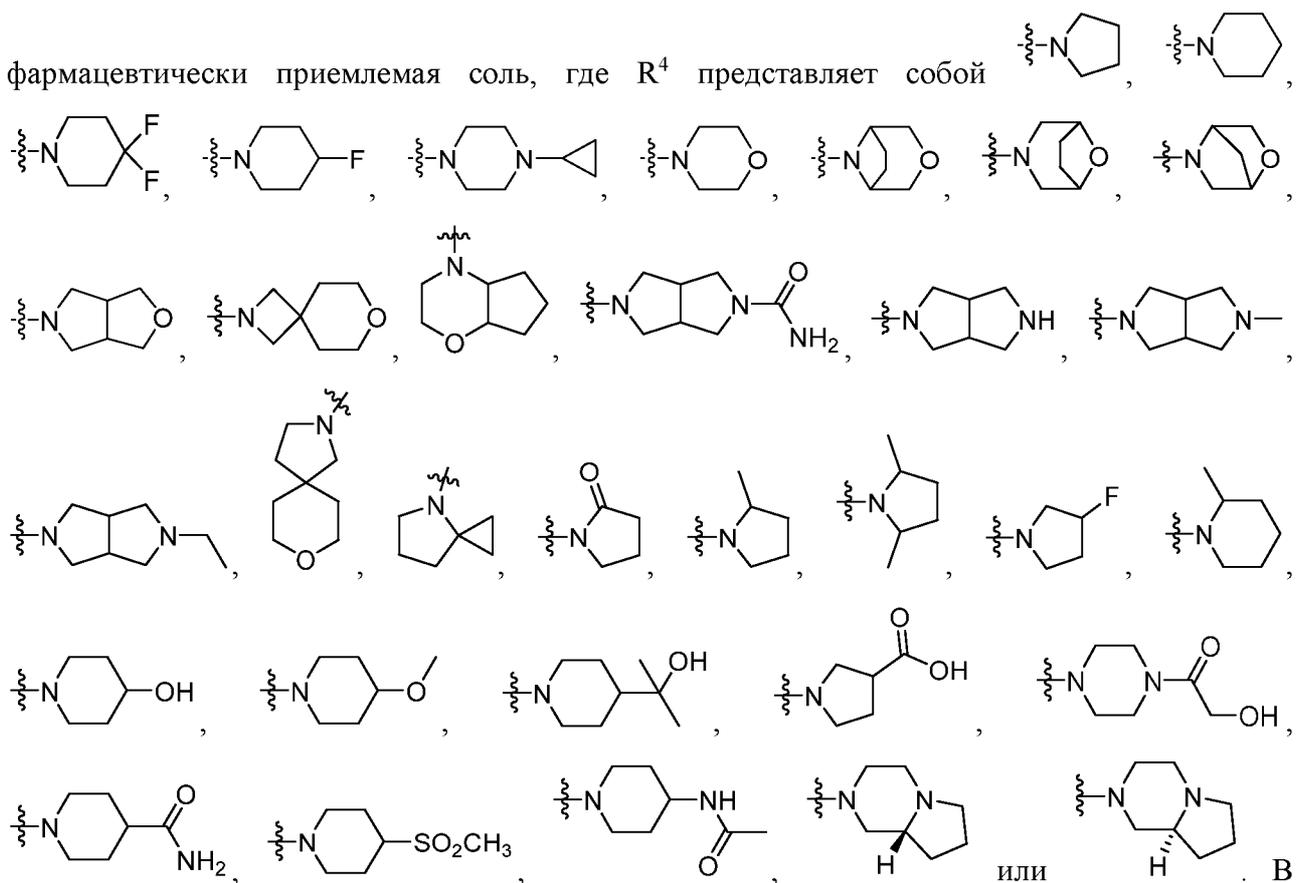
**[0081]** В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{12}$  представляет собой  $H$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{12}$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{12}$  представляет собой  $-CH_3$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{13}$  представляет собой  $H$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{13}$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил. В другом варианте

осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>13</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>12</sup> представляет собой H, и R<sup>13</sup> представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>12</sup> представляет собой H, и R<sup>13</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>12</sup> представляет собой H, и R<sup>13</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>12</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, и R<sup>13</sup> представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>12</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>, и R<sup>13</sup> представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>12</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, и R<sup>13</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>12</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>, и R<sup>13</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>.

**[0082]** В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой галоген, -OR<sup>7</sup>, C<sub>1-6</sub>алкил-OH, -N(H)-C<sub>1-6</sub>алкил-CO<sub>2</sub>H, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил, где C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R<sup>14</sup>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой галоген, -OR<sup>7</sup>, -N(H)-C<sub>1-6</sub>алкил-CO<sub>2</sub>H, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил или C<sub>1-9</sub>гетероарил, где C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил или C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R<sup>14</sup>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль,



представляет собой  $-OR^7$ , и  $R^7$  представляет собой незамещенный  $C_{3-8}$ циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-OR^7$ , и  $R^7$  представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-OR^7$ , и  $R^7$  представляет собой фенил, замещенный галогеном. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-OR^7$ , и  $R^7$  представляет собой фенил, замещенный  $-Cl$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2  $R^{14}$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил, замещенный 1 или 2  $R^{14}$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{4-5}$ гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2  $R^{14}$ , где  $C_{4-5}$ гетероциклоалкил представляет собой моноциклический гетероциклоалкил, выбранный из пирролидина, пиперидина, пиперазина и морфолина. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{5-9}$ гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2  $R^{14}$ , где  $C_{5-9}$ гетероциклоалкил представляет собой бициклический гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{5-9}$ гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2  $R^{14}$ , где  $C_{5-9}$ гетероциклоалкил представляет собой спироциклический гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или



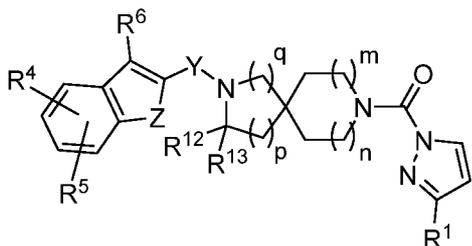
другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, необязательно замещенный 1 или 2  $R^{14}$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой незамещенный  $C_{1-9}$ гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{2-9}$ гетероарил, замещенный 1 или 2  $R^{14}$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{2-9}$ гетероарил, необязательно замещенный 1 или 2  $R^{14}$ , где  $C_{2-9}$ гетероарил выбран из пиррола, фурана, тиофена, тиазола, пиразола, оксазола, оксадиазола, тиadiaзола, пиридина, пиримидина, пиазина, индола, бензотиофена, бензофурана и имидазопиридина. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид,

стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой



фармацевтически приемлемая соль, где  $R^6$  представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^6$  представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^6$  представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^6$  представляет собой -F. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^6$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^6$  представляет собой -CH<sub>3</sub>.

**[0083]** В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), которое характеризуется структурой формулы (Ie),



формула (Ie),

где

$R^1$  представляет собой  $-N(R^2)C(O)R^{15}$  или  $-N(H)SO_2R^{15}$ ;

$R^2$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил;

Y представляет собой  $-CH_2-$  или  $-C(O)-$ ;

Z представляет собой  $-S-$ ,  $-O-$  или  $-N(R^{20})-$ ;

$R^4$  представляет собой H, галоген,  $-OR^7$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкил-OH,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $-O-C_{3-8}$ циклоалкил,  $-O-C_{3-8}$ циклоалкил-OH,  $-N(H)-C_{1-6}$ алкил- $CO_2H$ ,  $-SO_2R^{17}$ ,  $-CO_2R^8$ ,  $-C(O)NR^8R^9$ ,  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-C_{1-6}$ алкил- $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил, где  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-C_{1-6}$ алкил- $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены 1 или 2  $R^{14}$ ;

R<sup>5</sup> представляет собой H, -CN, галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси или фенил;

R<sup>6</sup> представляет собой H, галоген или C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>7</sup> представляет собой H, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил, где C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R<sup>14</sup>;

каждый R<sup>8</sup> и каждый R<sup>9</sup> независимо выбраны из H и C<sub>1-6</sub>алкила; или R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием гетероциклоалкильного кольца;

R<sup>12</sup> представляет собой H, галоген или C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>13</sup> представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил;

каждый R<sup>14</sup> независимо выбран из галогена, -ОН, оксо, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, -C<sub>1-6</sub>алкил-ОН, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -C(O)-C<sub>1-6</sub>алкила, -C(O)-C<sub>1-6</sub>алкил-ОН, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкила, -N(R<sup>8</sup>)SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкила и -N(R<sup>8</sup>)C(O)-C<sub>1-6</sub>алкила;

R<sup>15</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>3-8</sub>циклоалкил;

R<sup>17</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>3-8</sub>циклоалкил;

R<sup>20</sup> представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил;

n равняется 0 или 1;

m равняется 0 или 1;

p равняется 0, 1 или 2; и

q равняется 0, 1 или 2;

или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

**[0084]** В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>15</sup>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, и R<sup>2</sup> представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой -N(H)C(O)R<sup>15</sup>, и R<sup>15</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль,



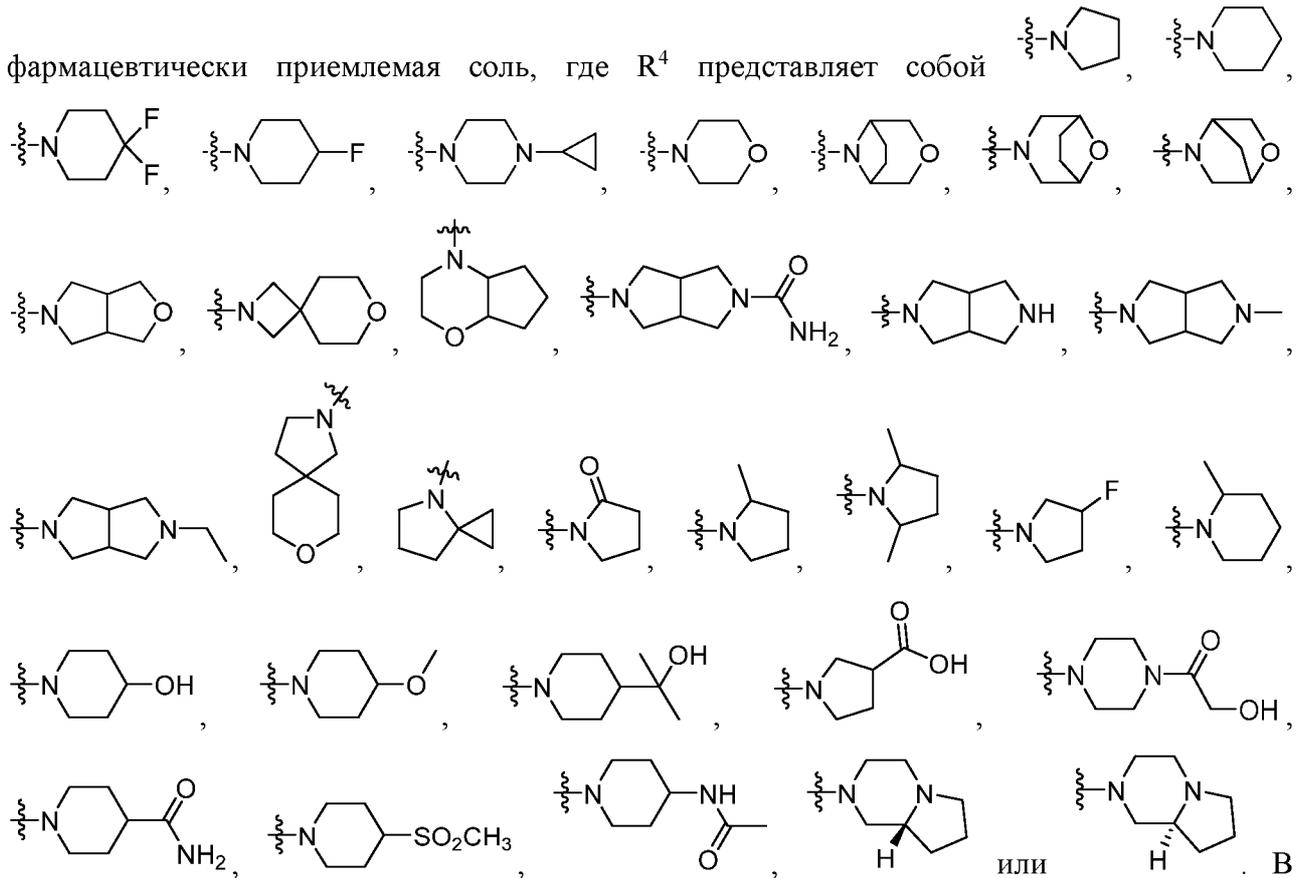




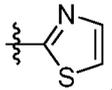


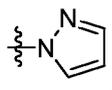
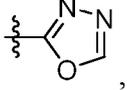
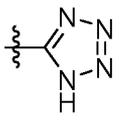
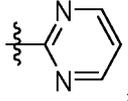
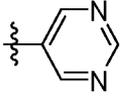
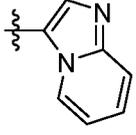
таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -OR<sup>7</sup>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -OR<sup>7</sup>, и R<sup>7</sup> представляет собой незамещенный C<sub>3-8</sub>циклоалкил или C<sub>6-10</sub>арил, необязательно замещенный галогеном. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -OR<sup>7</sup>, и R<sup>7</sup> представляет собой незамещенный C<sub>3-8</sub>циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -OR<sup>7</sup>, и R<sup>7</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -OR<sup>7</sup>, и R<sup>7</sup> представляет собой фенил, замещенный галогеном. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -OR<sup>7</sup>, и R<sup>7</sup> представляет собой фенил, замещенный -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой незамещенный C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>4-5</sub>гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>, где C<sub>4-5</sub>гетероциклоалкил представляет собой моноциклический гетероциклоалкил, выбранный из пирролидина, пиперидина, пиперазина и морфолина. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>5-9</sub>гетероциклоалкил,

необязательно замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>, где C<sub>5-9</sub>гетероциклоалкил представляет собой бициклический гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>5-9</sub>гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>, где C<sub>5-9</sub>гетероциклоалкил представляет собой спироциклический гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или



фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{2-9}$ -гетероарил, необязательно замещенный 1 или 2  $R^{14}$ , где  $C_{2-9}$ -гетероарил выбран из пиррола, фурана, тиафена, тиазола, пиразола, оксазола, оксадиазола, тиadiaзола, пиридина, пиримидина, пиразина, индола, бензотиафена, бензофурана и имидазопиридина. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид,

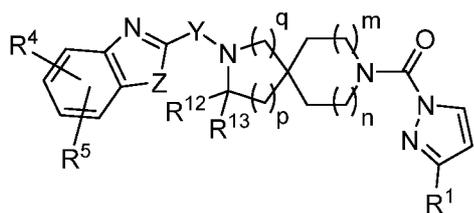
стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой ,

, , , ,  или . В другом варианте

осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой H, CN, галоген,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{1-6}$ -галогеналкил или  $C_{1-6}$ -галогеналкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой -CN. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой -F. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой -CH<sub>3</sub>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$ -галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или

фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой  $-CF_3$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$ галогеналкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой  $-OCF_3$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^6$  представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^6$  представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^6$  представляет собой  $-Cl$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^6$  представляет собой  $-F$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^6$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^6$  представляет собой  $-CH_3$ .

**[0090]** В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), которое характеризуется структурой формулы (If),



формула (If),

где

$R^1$  представляет собой  $-N(R^2)C(O)R^{15}$  или  $-N(H)SO_2R^{15}$ ;

$R^2$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил;

$Y$  представляет собой  $-CH_2-$  или  $-C(O)-$ ;

$Z$  представляет собой  $-S-$ ,  $-O-$  или  $-N(R^{20})-$ ;

R<sup>4</sup> представляет собой H, галоген, -OR<sup>7</sup>, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>алкил-ОН, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, -О-С<sub>3-8</sub>циклоалкил, -О-С<sub>3-8</sub>циклоалкил-ОН, -N(H)-C<sub>1-6</sub>алкил-CO<sub>2</sub>H, -SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -C<sub>1-6</sub>алкил-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил, где C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -C<sub>1-6</sub>алкил-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R<sup>14</sup>;

R<sup>5</sup> представляет собой H, -CN, галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси или фенил;

R<sup>7</sup> представляет собой H, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил, где C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R<sup>14</sup>;

каждый R<sup>8</sup> и каждый R<sup>9</sup> независимо выбраны из H и C<sub>1-6</sub>алкила; или R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием гетероциклоалкильного кольца;

R<sup>12</sup> представляет собой H, галоген или C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>13</sup> представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил;

каждый R<sup>14</sup> независимо выбран из галогена, -ОН, оксо, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, -C<sub>1-6</sub>алкил-ОН, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -C(O)-C<sub>1-6</sub>алкила, -C(O)-C<sub>1-6</sub>алкил-ОН, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкила, -N(R<sup>8</sup>)SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкила и -N(R<sup>8</sup>)C(O)-C<sub>1-6</sub>алкила;

R<sup>15</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>3-8</sub>циклоалкил;

R<sup>17</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>3-8</sub>циклоалкил;

R<sup>20</sup> представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил;

n равняется 0 или 1;

m равняется 0 или 1;

p равняется 0, 1 или 2; и

q равняется 0, 1 или 2;

или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

[0091] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>15</sup>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, и R<sup>2</sup>



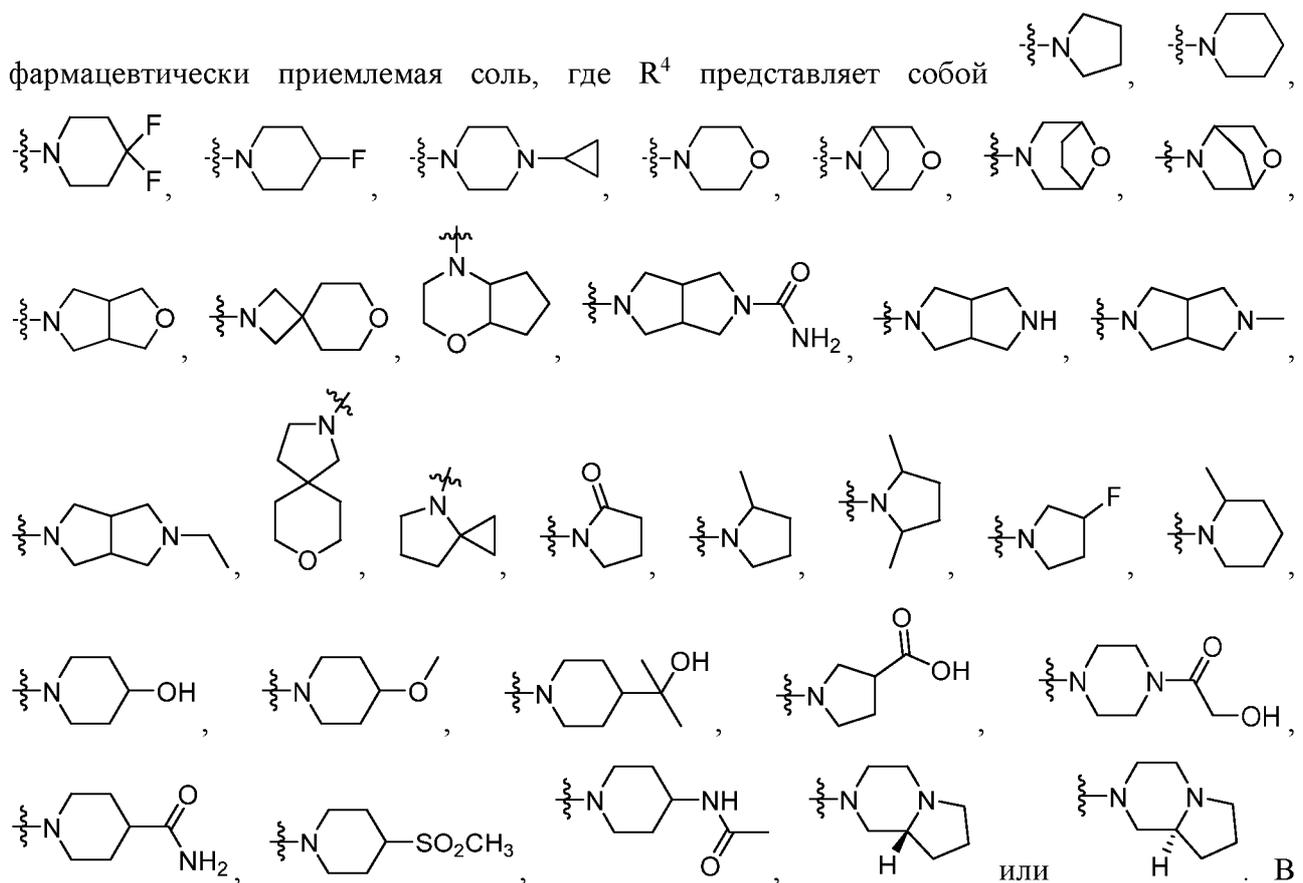




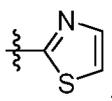
[0096] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой галоген,  $-OR^7$ ,  $C_{1-6}$ алкил-ОН,  $-N(H)-C_{1-6}$ алкил- $CO_2H$ ,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $-CO_2R^8$ ,  $-C(O)NR^8R^9$ ,  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил, где  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены 1 или 2  $R^{14}$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой галоген,  $-OR^7$ ,  $-N(H)-C_{1-6}$ алкил- $CO_2H$ ,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $-C(O)NR^8R^9$ ,  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил или  $C_{1-9}$ гетероарил, где  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил или  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены 1 или 2  $R^{14}$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-Cl$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{1-6}$ галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-CF_3$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-N(H)-C_{1-6}$ алкил- $CO_2H$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-N(H)CH_2CO_2H$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-N(H)CH_2CH_2CO_2H$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-N(H)CH_2CH_2CH_2CO_2H$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-C(O)NR^8R^9$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат,

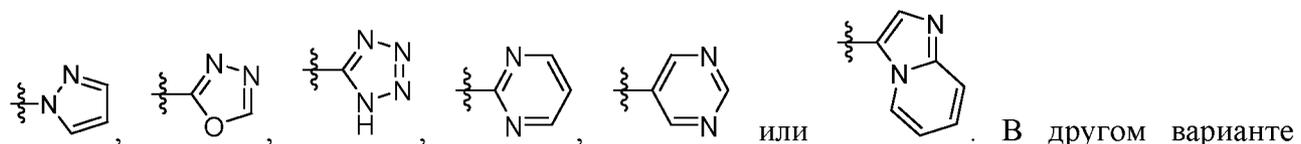


гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>, где C<sub>4-5</sub>гетероциклоалкил представляет собой моноциклический гетероциклоалкил, выбранный из пирролидина, пиперидина, пиперазина и морфолина. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>5-9</sub>гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>, где C<sub>5-9</sub>гетероциклоалкил представляет собой бициклический гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>5-9</sub>гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>, где C<sub>5-9</sub>гетероциклоалкил представляет собой спироциклический гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или



представляет собой незамещенный C<sub>1-9</sub>гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>2-9</sub>гетероарил, замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>2-9</sub>гетероарил, необязательно замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>, где C<sub>2-9</sub>гетероарил выбран из пиррола, фурана, тиафена, тиазола, пиразола, оксазола, оксадиазола, тиadiaзола, пиридина, пиримидина, пиазина, индола, бензотиафена, бензофурана и имидазопиридина. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид,

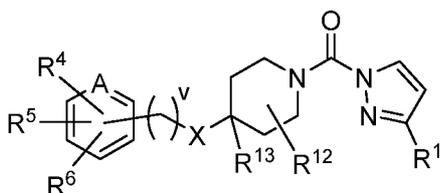
стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой ,



В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой H, CN, галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил или C<sub>1-6</sub>галогеналкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой -CN. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой -F. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-

оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой  $-CH_3$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$ галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой  $-CF_3$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$ галогеналкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой  $-OCF_3$ .

[0097] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), которое характеризуется структурой формулы (Ig),



формула (Ig),

где

$R^1$  представляет собой  $-N(R^2)C(O)R^{15}$  или  $-N(H)SO_2R^{15}$ ;

$R^2$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил;

A представляет собой N или C(H);

X представляет собой  $-O-$ ,  $-N(R^{16})-$  или  $-CH_2N(R^{16})CH_2-$ ;

$R^4$  представляет собой H, галоген,  $-OR^7$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкил-OH,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $-O-C_{3-8}$ циклоалкил,  $-O-C_{3-8}$ циклоалкил-OH,  $-N(H)-C_{1-6}$ алкил- $CO_2H$ ,  $-SO_2R^{17}$ ,  $-CO_2R^8$ ,  $-C(O)NR^8R^9$ ,  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-C_{1-6}$ алкил- $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил, где  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-C_{1-6}$ алкил- $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены 1 или 2  $R^{14}$ ;

$R^5$  представляет собой H,  $-CN$ , галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{1-6}$ галогеналкокси или фенил;

$R^6$  представляет собой H, галоген или  $C_{1-6}$ алкил;

$R^7$  представляет собой H,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил, где  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены 1 или 2  $R^{14}$ ;

каждый  $R^8$  и каждый  $R^9$  независимо выбраны из H и  $C_{1-6}$ алкила; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием гетероциклоалкильного кольца;

$R^{12}$  представляет собой H, галоген или  $C_{1-6}$ алкил;

$R^{13}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил;

каждый  $R^{14}$  независимо выбран из галогена, -OH, оксо,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $-C_{1-6}$ алкил-OH,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-CO_2R^8$ ,  $-C(O)NR^8R^9$ ,  $-C(O)-C_{1-6}$ алкила,  $-C(O)-C_{1-6}$ алкил-OH,  $-SO_2-C_{1-6}$ алкила,  $-N(R^8)SO_2-C_{1-6}$ алкила и  $-N(R^8)C(O)-C_{1-6}$ алкила;

$R^{15}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{3-8}$ циклоалкил;

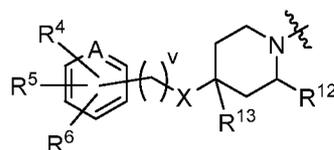
$R^{16}$  представляет собой H,  $C_{1-6}$ алкил,  $-C(O)-C_{1-6}$ алкил или  $-CH_2CO_2H$ ;

$R^{17}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{3-8}$ циклоалкил; и

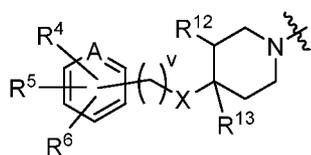
$v$  равняется 0 или 1;

или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

**[0098]** В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль,



которое характеризуется структурой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, которое характеризуется



структурой .

**[0099]** В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль,

где  $R^1$  представляет собой  $-N(R^2)C(O)R^{15}$ . В другом варианте осуществления представлено

соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или

фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(R^2)C(O)R^{15}$ , и  $R^2$

представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы



оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(H)SO_2R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $C_{3-8}$ циклоалкил.

**[00100]** В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой  $-O-$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой  $-N(R^{16})-$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой  $-N(H)-$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой  $-N(CH_3)-$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой  $-CH_2N(R^{16})CH_2-$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой  $-CH_2N(H)CH_2-$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой  $-CH_2N(CH_3)CH_2-$ .

**[00101]** В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где A представляет собой N. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где A представляет собой C(H).

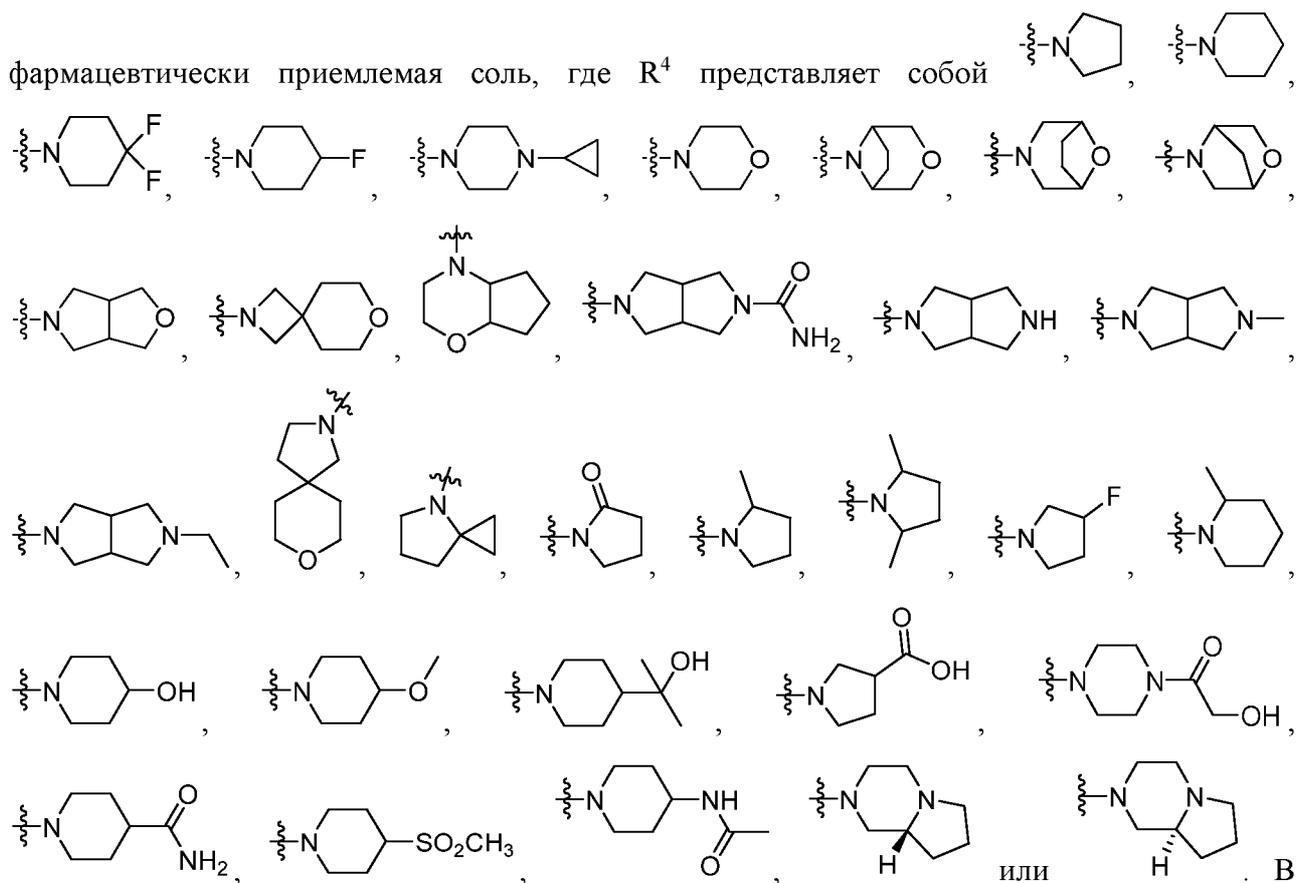
**[00102]** В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где v равняется 0. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где v равняется 1.

**[00103]** В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой галоген,  $-OR^7$ ,  $C_{1-6}$ алкил-OH,  $-N(H)-C_{1-6}$ алкил-CO<sub>2</sub>H,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $-CO_2R^8$ ,  $-C(O)NR^8R^9$ ,  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или

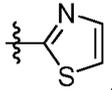
C<sub>1-9</sub>гетероарил, где C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R<sup>14</sup>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой галоген, -OR<sup>7</sup>, -N(H)-C<sub>1-6</sub>алкил-CO<sub>2</sub>H, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил или C<sub>1-9</sub>гетероарил, где C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил или C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R<sup>14</sup>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -CF<sub>3</sub>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -N(H)-C<sub>1-6</sub>алкил-CO<sub>2</sub>H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -N(H)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -N(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -N(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -C(O)NH<sub>2</sub>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>3-8</sub>циклоалкил. В другом

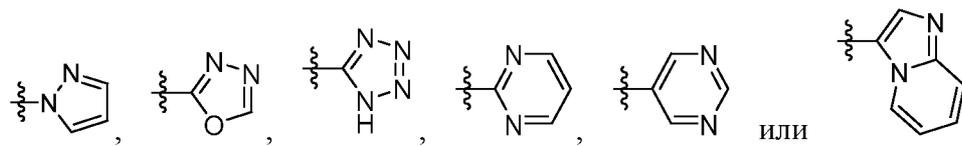
варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -OR<sup>7</sup>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -OR<sup>7</sup>, и R<sup>7</sup> представляет собой незамещенный C<sub>3-8</sub>циклоалкил или C<sub>6-10</sub>арил, необязательно замещенный галогеном. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -OR<sup>7</sup>, и R<sup>7</sup> представляет собой незамещенный C<sub>3-8</sub>циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -OR<sup>7</sup>, и R<sup>7</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -OR<sup>7</sup>, и R<sup>7</sup> представляет собой фенил, замещенный галогеном. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -OR<sup>7</sup>, и R<sup>7</sup> представляет собой фенил, замещенный -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой незамещенный C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>4-5</sub>гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>, где C<sub>4-5</sub>гетероциклоалкил представляет собой моноциклический гетероциклоалкил, выбранный из пирролидина, пиперидина, пиперазина и морфолина. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или

фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{5-9}$ -гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2  $R^{14}$ , где  $C_{5-9}$ -гетероциклоалкил представляет собой бициклический гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{5-9}$ -гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2  $R^{14}$ , где  $C_{5-9}$ -гетероциклоалкил представляет собой спироциклический гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено



соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>2-9</sub>гетероарил, необязательно замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>, где C<sub>2-9</sub>гетероарил выбран из пиррола, фурана, тиафена, тиазола, пиразола, оксазола, оксадиазола, тиadiaзола, пиридина, пиримидина, пиразина, индола, бензотиофена, бензофурана и имидазопиридина. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид,

стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой ,

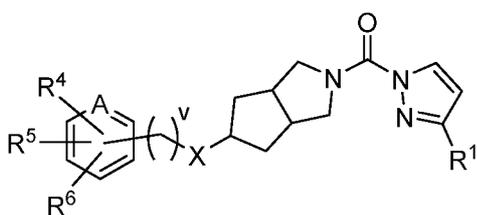


В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой H, CN, галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил или C<sub>1-6</sub>галогеналкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой -CN. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой -F. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено



осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>13</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>12</sup> представляет собой H, и R<sup>13</sup> представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>12</sup> представляет собой H, и R<sup>13</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>12</sup> представляет собой H, и R<sup>13</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>12</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, и R<sup>13</sup> представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>12</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>, и R<sup>13</sup> представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>12</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, и R<sup>13</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>12</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>, и R<sup>13</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>.

**[00105]** В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), которое характеризуется структурой формулы (Ih),



формула (Ih),

где

R<sup>1</sup> представляет собой -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>15</sup> или -N(H)SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>;

R<sup>2</sup> представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил;

A представляет собой N или C(H);

X представляет собой -O-, -N(R<sup>16</sup>)- или -CH<sub>2</sub>N(R<sup>16</sup>)CH<sub>2</sub>-;

R<sup>4</sup> представляет собой H, галоген, -OR<sup>7</sup>, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>алкил-ОН, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, -O-C<sub>3-8</sub>циклоалкил, -O-C<sub>3-8</sub>циклоалкил-ОН, -N(H)-C<sub>1-6</sub>алкил-CO<sub>2</sub>H, -SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -C<sub>1-6</sub>алкил-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил, где C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -C<sub>1-6</sub>алкил-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R<sup>14</sup>;

R<sup>5</sup> представляет собой H, -CN, галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси или фенил;

R<sup>6</sup> представляет собой H, галоген или C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>7</sup> представляет собой H, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил, где C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R<sup>14</sup>;

каждый R<sup>8</sup> и каждый R<sup>9</sup> независимо выбраны из H и C<sub>1-6</sub>алкила; или R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием гетероциклоалкильного кольца;

каждый R<sup>14</sup> независимо выбран из галогена, -ОН, оксо, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, -C<sub>1-6</sub>алкил-ОН, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -C(O)-C<sub>1-6</sub>алкила, -C(O)-C<sub>1-6</sub>алкил-ОН, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкила, -N(R<sup>8</sup>)SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкила и -N(R<sup>8</sup>)C(O)-C<sub>1-6</sub>алкила;

R<sup>15</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>3-8</sub>циклоалкил;

R<sup>16</sup> представляет собой H, C<sub>1-6</sub>алкил, -C(O)-C<sub>1-6</sub>алкил или -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H;

R<sup>17</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>3-8</sub>циклоалкил; и

v равняется 0 или 1;

или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

**[00106]** В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>15</sup>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, и R<sup>2</sup> представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой -N(H)C(O)R<sup>15</sup>, и R<sup>15</sup> представляет собой C<sub>1-</sub>



**[00107]** В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой -O-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой -N(R<sup>16</sup>)-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой -N(H)-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой -N(CH<sub>3</sub>)-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой -CH<sub>2</sub>N(R<sup>16</sup>)CH<sub>2</sub>-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой -CH<sub>2</sub>N(H)CH<sub>2</sub>-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-.

**[00108]** В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где A представляет собой N. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где A представляет собой C(H).

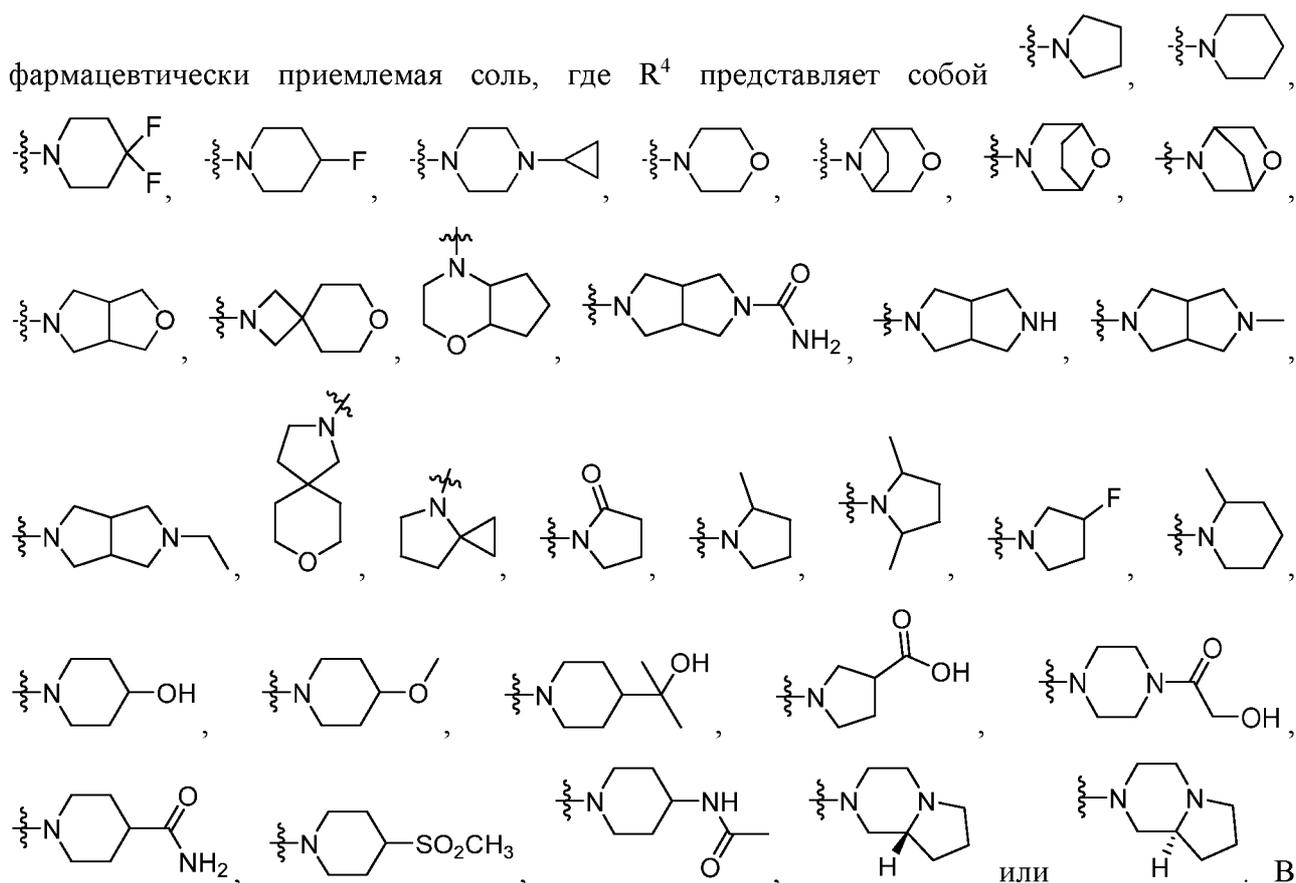
**[00109]** В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где v равняется 0. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где v равняется 1.

**[00110]** В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой галоген, -OR<sup>7</sup>, C<sub>1-6</sub>алкил-OH, -N(H)-C<sub>1-6</sub>алкил-CO<sub>2</sub>H, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил, где C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R<sup>14</sup>. В другом варианте осуществления представлено

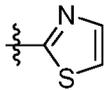
соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой галоген, -OR<sup>7</sup>, -N(H)-C<sub>1-6</sub>алкил-CO<sub>2</sub>H, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил или C<sub>1-9</sub>гетероарил, где C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил или C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R<sup>14</sup>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -CF<sub>3</sub>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -N(H)-C<sub>1-6</sub>алкил-CO<sub>2</sub>H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -N(H)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -N(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -N(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -C(O)NH<sub>2</sub>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>3-8</sub>циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup>

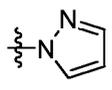
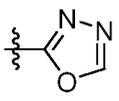
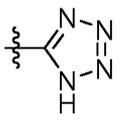
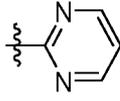
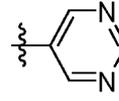
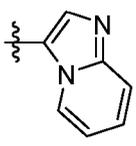
представляет собой  $-OR^7$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-OR^7$ , и  $R^7$  представляет собой незамещенный  $C_{3-8}$ циклоалкил или  $C_{6-10}$ арил, необязательно замещенный галогеном. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-OR^7$ , и  $R^7$  представляет собой незамещенный  $C_{3-8}$ циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-OR^7$ , и  $R^7$  представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-OR^7$ , и  $R^7$  представляет собой фенил, замещенный галогеном. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-OR^7$ , и  $R^7$  представляет собой фенил, замещенный  $-Cl$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2  $R^{14}$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил, замещенный 1 или 2  $R^{14}$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{4-5}$ гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2  $R^{14}$ , где  $C_{4-5}$ гетероциклоалкил представляет собой моноциклический гетероциклоалкил, выбранный из пирролидина, пиперидина, пиперазина и морфолина. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{5-9}$ гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2  $R^{14}$ , где  $C_{5-9}$ гетероциклоалкил представляет собой

бициклический гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>5-9</sub>гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>, где C<sub>5-9</sub>гетероциклоалкил представляет собой спироциклический гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено



замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>, где C<sub>2</sub>-гетероарил выбран из пиррола, фурана, тиофена, триазола, пиразола, оксазола, оксадиазола, тиадиазола, пиридина, пиримидина, пиазина, индола, бензотиофена, бензофурана и имидазопиридина. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид,

стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой ,

, , , ,  или . В другом варианте

осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой H,

CN, галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил или C<sub>1-6</sub>галогеналкокси. В другом варианте

осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой H. В

другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup>

представляет собой -CN. В другом варианте осуществления представлено соединение

формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой галоген. В другом варианте

осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой -Cl.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup>

представляет собой -F. В другом варианте осуществления представлено соединение

формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил. В другом варианте

осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой -

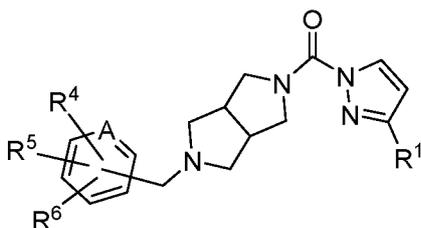
CH<sub>3</sub>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его

сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено

соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой -CF<sub>3</sub>. В другом варианте

осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>галогеналкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой -OCF<sub>3</sub>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>6</sup> представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>6</sup> представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>6</sup> представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>6</sup> представляет собой -F. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>6</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>6</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>.

[00111] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), которое характеризуется структурой формулы (Ii),



формула (Ii),

где

R<sup>1</sup> представляет собой -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>15</sup> или -N(H)SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>;

R<sup>2</sup> представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>4</sup> представляет собой H, галоген, -OR<sup>7</sup>, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>алкил-OH, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, -O-C<sub>3-8</sub>циклоалкил, -O-C<sub>3-8</sub>циклоалкил-OH, -N(H)-C<sub>1-6</sub>алкил-CO<sub>2</sub>H, -SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -

C<sub>1-6</sub>алкил-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил, где C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -C<sub>1-6</sub>алкил-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R<sup>14</sup>;

R<sup>5</sup> представляет собой H, -CN, галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси или фенил;

R<sup>6</sup> представляет собой H, галоген или C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>7</sup> представляет собой H, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил, где C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R<sup>14</sup>;

каждый R<sup>8</sup> и каждый R<sup>9</sup> независимо выбраны из H и C<sub>1-6</sub>алкила; или R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием гетероциклоалкильного кольца;

каждый R<sup>14</sup> независимо выбран из галогена, -ОН, оксо, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, -C<sub>1-6</sub>алкил-ОН, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -C(O)-C<sub>1-6</sub>алкила, -C(O)-C<sub>1-6</sub>алкил-ОН, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкила, -N(R<sup>8</sup>)SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкила и -N(R<sup>8</sup>)C(O)-C<sub>1-6</sub>алкила;

R<sup>15</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>3-8</sub>циклоалкил; и

R<sup>17</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>3-8</sub>циклоалкил;

или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

[00112] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>15</sup>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, и R<sup>2</sup> представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой -N(H)C(O)R<sup>15</sup>, и R<sup>15</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой -N(H)C(O)R<sup>15</sup>, и R<sup>15</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой -N(H)C(O)R<sup>15</sup>, и R<sup>15</sup> представляет собой C<sub>3-8</sub>циклоалкил. В другом варианте осуществления

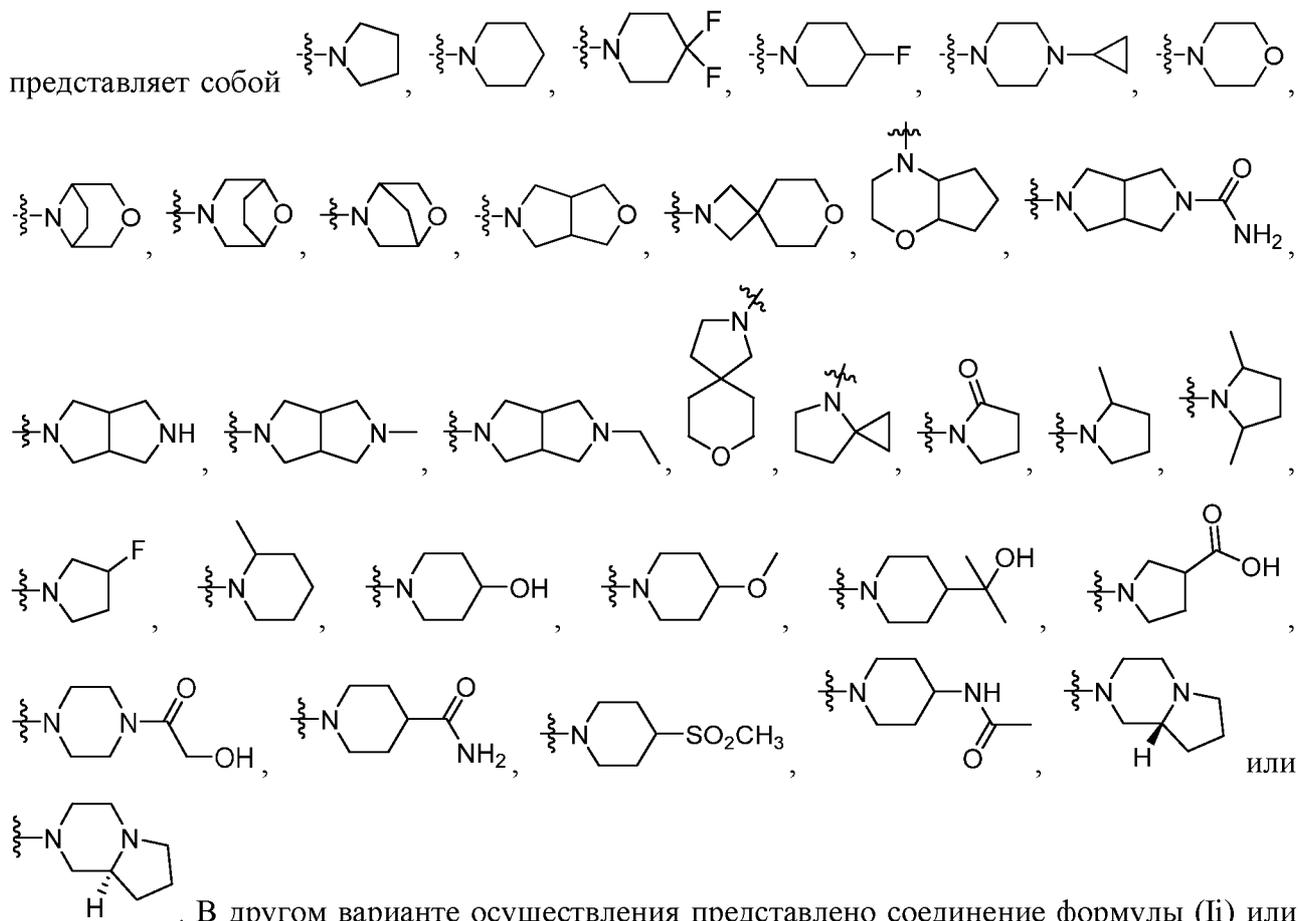
представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(R^2)C(O)R^{15}$ , и  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(R^2)C(O)R^{15}$ , и  $R^2$  представляет собой  $-CH_3$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(CH_3)C(O)R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(CH_3)C(O)R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $-CH_3$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(CH_3)C(O)R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $C_{3-8}$ циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(H)SO_2R^{15}$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(H)SO_2R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(H)SO_2R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $-CH_3$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(H)SO_2R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $C_{3-8}$ циклоалкил.

**[00113]** В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой галоген,  $-OR^7$ ,  $C_{1-6}$ алкил-ОН,  $-N(H)-C_{1-6}$ алкил- $CO_2H$ ,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $-CO_2R^8$ ,  $-C(O)NR^8R^9$ ,  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил, где  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены 1 или 2  $R^{14}$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или

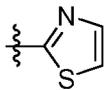
фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой галоген,  $-OR^7$ ,  $-N(H)-C_{1-6}$ алкил- $CO_2H$ ,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $-C(O)NR^8R^9$ ,  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил или  $C_{1-9}$ гетероарил, где  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил или  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены 1 или 2  $R^{14}$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-Cl$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{1-6}$ галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-CF_3$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-N(H)-C_{1-6}$ алкил- $CO_2H$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-N(H)CH_2CO_2H$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-N(H)CH_2CH_2CO_2H$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-N(H)CH_2CH_2CH_2CO_2H$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-C(O)NR^8R^9$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-C(O)NH_2$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{3-8}$ циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-OR^7$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его

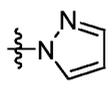
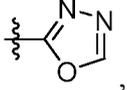
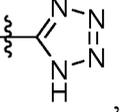
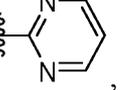
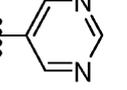
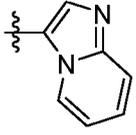
сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-OR^7$ , и  $R^7$  представляет собой незамещенный  $C_{3-8}$ циклоалкил или  $C_{6-10}$ арил, необязательно замещенный галогеном. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-OR^7$ , и  $R^7$  представляет собой незамещенный  $C_{3-8}$ циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-OR^7$ , и  $R^7$  представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-OR^7$ , и  $R^7$  представляет собой фенил, замещенный галогеном. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-OR^7$ , и  $R^7$  представляет собой фенил, замещенный  $-Cl$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2  $R^{14}$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил, замещенный 1 или 2  $R^{14}$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{4-5}$ гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2  $R^{14}$ , где  $C_{4-5}$ гетероциклоалкил представляет собой моноциклический гетероциклоалкил, выбранный из пирролидина, пиперидина, пиперазина и морфолина. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{5-9}$ гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2  $R^{14}$ , где  $C_{5-9}$ гетероциклоалкил представляет собой бициклический гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат,

таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>5-9</sub>гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>, где C<sub>5-9</sub>гетероциклоалкил представляет собой спироциклический гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup>



пиразола, оксазола, оксадиазола, тиадиазола, пиридина, пиримидина, пиазина, индола, бензотиофена, бензофурана и имидазопиридина. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид,

стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой ,

, , , ,  или . В другом варианте

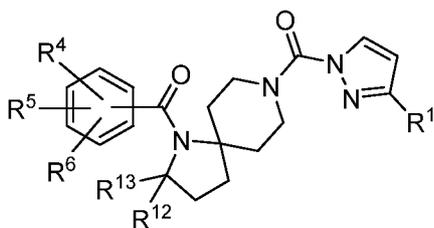
осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой H, CN, галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $C_{1-6}$ галогеналкокси. В другом варианте

осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват,

гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой -CN. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой -F. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой -CH<sub>3</sub>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$ галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой -CF<sub>3</sub>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-

оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$ галогеналкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой  $-OCF_3$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^6$  представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^6$  представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^6$  представляет собой  $-Cl$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^6$  представляет собой  $-F$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^6$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^6$  представляет собой  $-CH_3$ .

**[00114]** В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), которое характеризуется структурой формулы (Ij):



формула (Ij);

где

$R^1$  представляет собой  $-N(R^2)C(O)R^{15}$  или  $-N(H)SO_2R^{15}$ ;

$R^2$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил;

$R^4$  представляет собой H, галоген,  $-OR^7$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкил-ОН,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $-O-C_{3-8}$ циклоалкил,  $-O-C_{3-8}$ циклоалкил-ОН,  $-N(H)-C_{1-6}$ алкил- $CO_2H$ ,  $-SO_2R^{17}$ ,  $-CO_2R^8$ ,  $-C(O)NR^8R^9$ ,  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-C_{1-6}$ алкил- $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил, где  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$

гетероциклоалкил, -C<sub>1-6</sub>алкил-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил  
необязательно замещены 1 или 2 R<sup>14</sup>;

R<sup>5</sup> представляет собой H, -CN, галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси  
или фенил;

R<sup>6</sup> представляет собой H, галоген или C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>7</sup> представляет собой H, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>  
гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил, где C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил  
или C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R<sup>14</sup>;

каждый R<sup>8</sup> и каждый R<sup>9</sup> независимо выбраны из H и C<sub>1-6</sub>алкила; или R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> вместе с  
атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием  
гетероциклоалкильного кольца;

R<sup>12</sup> представляет собой H, галоген или C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>13</sup> представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил;

каждый R<sup>14</sup> независимо выбран из галогена, -OH, оксо, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>  
алкокси, -C<sub>1-6</sub>алкил-OH, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -C(O)-C<sub>1-6</sub>алкила, -  
C(O)-C<sub>1-6</sub>алкил-OH, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкила, -N(R<sup>8</sup>)SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкила и -N(R<sup>8</sup>)C(O)-C<sub>1-6</sub>алкила;

R<sup>15</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>3-8</sub>циклоалкил; и

R<sup>17</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>3-8</sub>циклоалкил;

или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически  
приемлемая соль.

**[00115]** В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его  
сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль,  
где R<sup>1</sup> представляет собой -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>15</sup>. В другом варианте осуществления представлено  
соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или  
фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, и R<sup>2</sup>  
представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы  
(Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически  
приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой -N(H)C(O)R<sup>15</sup>, и R<sup>15</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>  
алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его  
сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль,  
где R<sup>1</sup> представляет собой -N(H)C(O)R<sup>15</sup>, и R<sup>15</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>. В другом варианте  
осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-  
оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой -

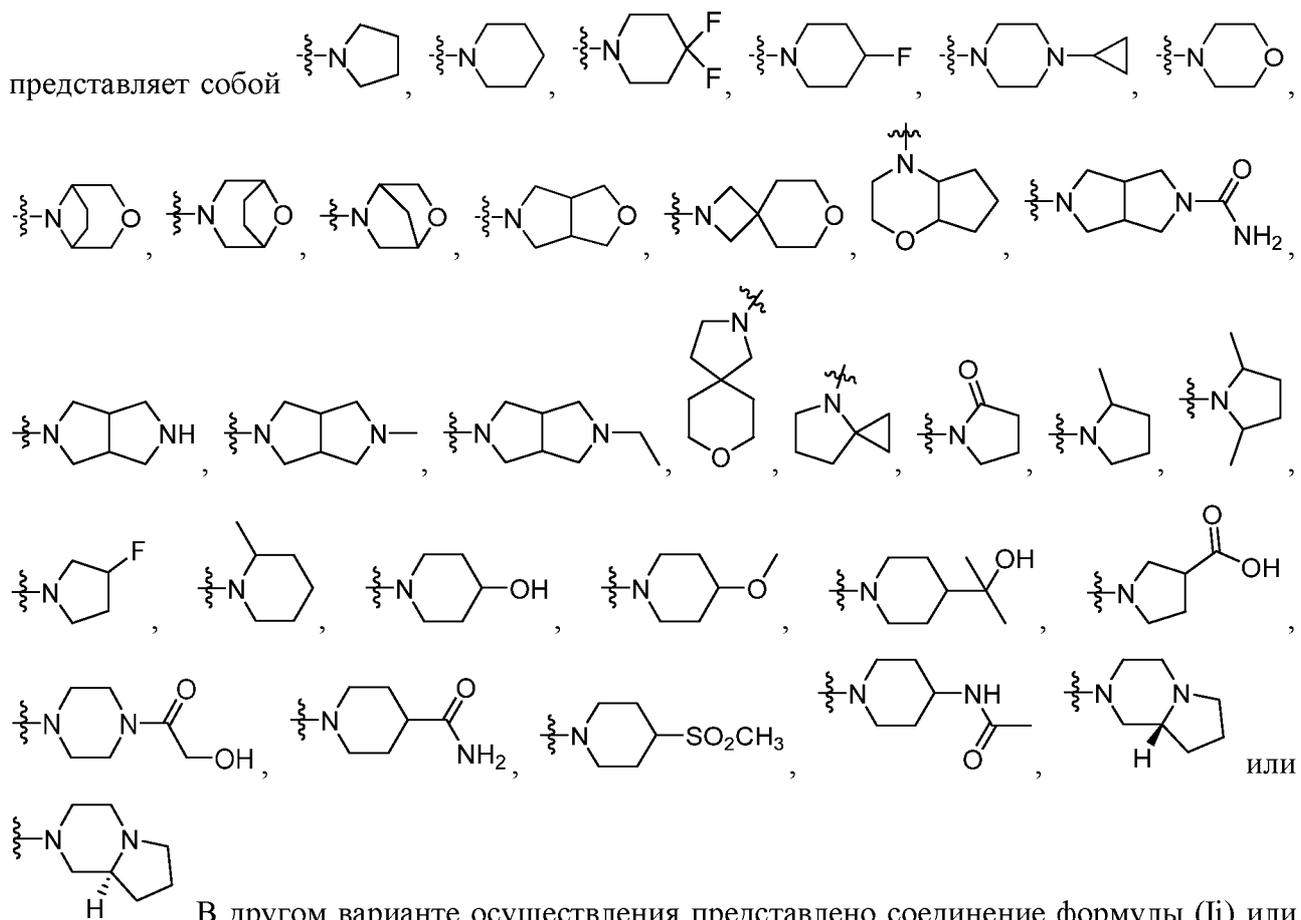
$N(H)C(O)R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $C_{3-8}$ -циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(R^2)C(O)R^{15}$ , и  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(R^2)C(O)R^{15}$ , и  $R^2$  представляет собой  $-CH_3$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(CH_3)C(O)R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(CH_3)C(O)R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $-CH_3$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(CH_3)C(O)R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $C_{3-8}$ -циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(H)SO_2R^{15}$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(H)SO_2R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(H)SO_2R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $-CH_3$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(H)SO_2R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $C_{3-8}$ -циклоалкил.

**[00116]** В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой галоген,  $-OR^7$ ,  $C_{1-6}$ -алкил-OH,  $-N(H)-C_{1-6}$ -алкил- $CO_2H$ ,  $C_{2-6}$ -алкинил,  $C_{1-6}$ -галогеналкил,  $-CO_2R^8$ ,  $-C(O)NR^8R^9$ ,  $C_{3-8}$ -циклоалкил,  $C_{2-9}$ -гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ -арил или  $C_{1-9}$ -гетероарил, где  $C_{3-8}$ -циклоалкил,  $C_{2-9}$ -гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ -арил или  $C_{1-9}$ -гетероарил необязательно замещены 1 или 2  $R^{14}$ . В другом варианте осуществления представлено

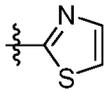
соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой галоген, -OR<sup>7</sup>, -N(H)-C<sub>1-6</sub>алкил-CO<sub>2</sub>H, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил или C<sub>1-9</sub>гетероарил, где C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил или C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R<sup>14</sup>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -CF<sub>3</sub>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -N(H)-C<sub>1-6</sub>алкил-CO<sub>2</sub>H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -N(H)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -N(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -N(H)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -C(O)NH<sub>2</sub>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>3-8</sub>циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -

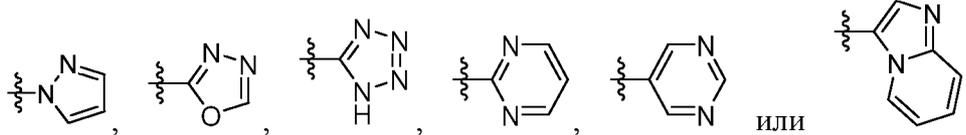
OR<sup>7</sup>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -OR<sup>7</sup>, и R<sup>7</sup> представляет собой незамещенный C<sub>3-8</sub>циклоалкил или C<sub>6-10</sub>арил, необязательно замещенный галогеном. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -OR<sup>7</sup>, и R<sup>7</sup> представляет собой незамещенный C<sub>3-8</sub>циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -OR<sup>7</sup>, и R<sup>7</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -OR<sup>7</sup>, и R<sup>7</sup> представляет собой фенил, замещенный галогеном. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -OR<sup>7</sup>, и R<sup>7</sup> представляет собой фенил, замещенный -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой незамещенный C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>4-5</sub>гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>, где C<sub>4-5</sub>гетероциклоалкил представляет собой моноциклический гетероциклоалкил, выбранный из пирролидина, пиперидина, пиперазина и морфолина. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>5-9</sub>гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>, где C<sub>5-9</sub>гетероциклоалкил представляет собой бициклический гетероциклоалкил. В другом

варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>5-9</sub>гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>, где C<sub>5-9</sub>гетероциклоалкил представляет собой спироциклический гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup>



замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>, где C<sub>2</sub>-гетероарил выбран из пиррола, фурана, тиофена, триазола, пиразола, оксазола, оксадиазола, тиадиазола, пиридина, пиримидина, пиразина, индола, бензотиофена, бензофурана и имидазопиридина. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид,

стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой ,

 или . В другом варианте

осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой H,

CN, галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил или C<sub>1-6</sub>галогеналкокси. В другом варианте

осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-

оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой H. В

другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват,

гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup>

представляет собой -CN. В другом варианте осуществления представлено соединение

формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически

приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой галоген. В другом варианте осуществления

представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид,

стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой -Cl. В

другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват,

гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup>

представляет собой -F. В другом варианте осуществления представлено соединение

формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически

приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил. В другом варианте осуществления

представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид,

стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>. В

другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват,

гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup>

представляет собой C<sub>1-6</sub>галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено

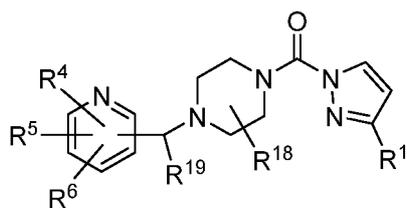
соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или

фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой -CF<sub>3</sub>. В другом варианте



другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>12</sup> представляет собой H, и R<sup>13</sup> представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>12</sup> представляет собой H, и R<sup>13</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>12</sup> представляет собой H, и R<sup>13</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>12</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, и R<sup>13</sup> представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>12</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>, и R<sup>13</sup> представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>12</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, и R<sup>13</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ij) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>12</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>, и R<sup>13</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>.

**[00118]** В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), которое характеризуется структурой формулы (Ik):



формула (Ik);

где

R<sup>1</sup> представляет собой -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>15</sup> или -N(H)SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>;

R<sup>2</sup> представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>4</sup> представляет собой H, галоген, -OR<sup>7</sup>, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>алкил-ОН, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, -O-C<sub>3-8</sub>циклоалкил, -O-C<sub>3-8</sub>циклоалкил-ОН, -N(H)-C<sub>1-6</sub>алкил-CO<sub>2</sub>H, -SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -

C<sub>1-6</sub>алкил-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил, где C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -C<sub>1-6</sub>алкил-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R<sup>14</sup>;

R<sup>5</sup> представляет собой H, -CN, галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси или фенил;

R<sup>6</sup> представляет собой H, галоген или C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>7</sup> представляет собой H, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил, где C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R<sup>14</sup>;

каждый R<sup>8</sup> и каждый R<sup>9</sup> независимо выбраны из H и C<sub>1-6</sub>алкила; или R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием гетероциклоалкильного кольца;

каждый R<sup>14</sup> независимо выбран из галогена, -OH, оксо, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, -C<sub>1-6</sub>алкил-OH, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -C(O)-C<sub>1-6</sub>алкила, -C(O)-C<sub>1-6</sub>алкил-OH, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкила, -N(R<sup>8</sup>)SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкила и -N(R<sup>8</sup>)C(O)-C<sub>1-6</sub>алкила;

R<sup>15</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>3-8</sub>циклоалкил;

R<sup>17</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>3-8</sub>циклоалкил; и

R<sup>18</sup> и R<sup>19</sup> независимо выбраны из H и C<sub>1-6</sub>алкила, где R<sup>18</sup> и R<sup>19</sup> оба не представляют собой H;

или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

**[00119]** В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ik) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>15</sup>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ik) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, и R<sup>2</sup> представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ik) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой -N(H)C(O)R<sup>15</sup>, и R<sup>15</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ik) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой -N(H)C(O)R<sup>15</sup>, и R<sup>15</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ik) или его сольват, гидрат, таутомер, N-

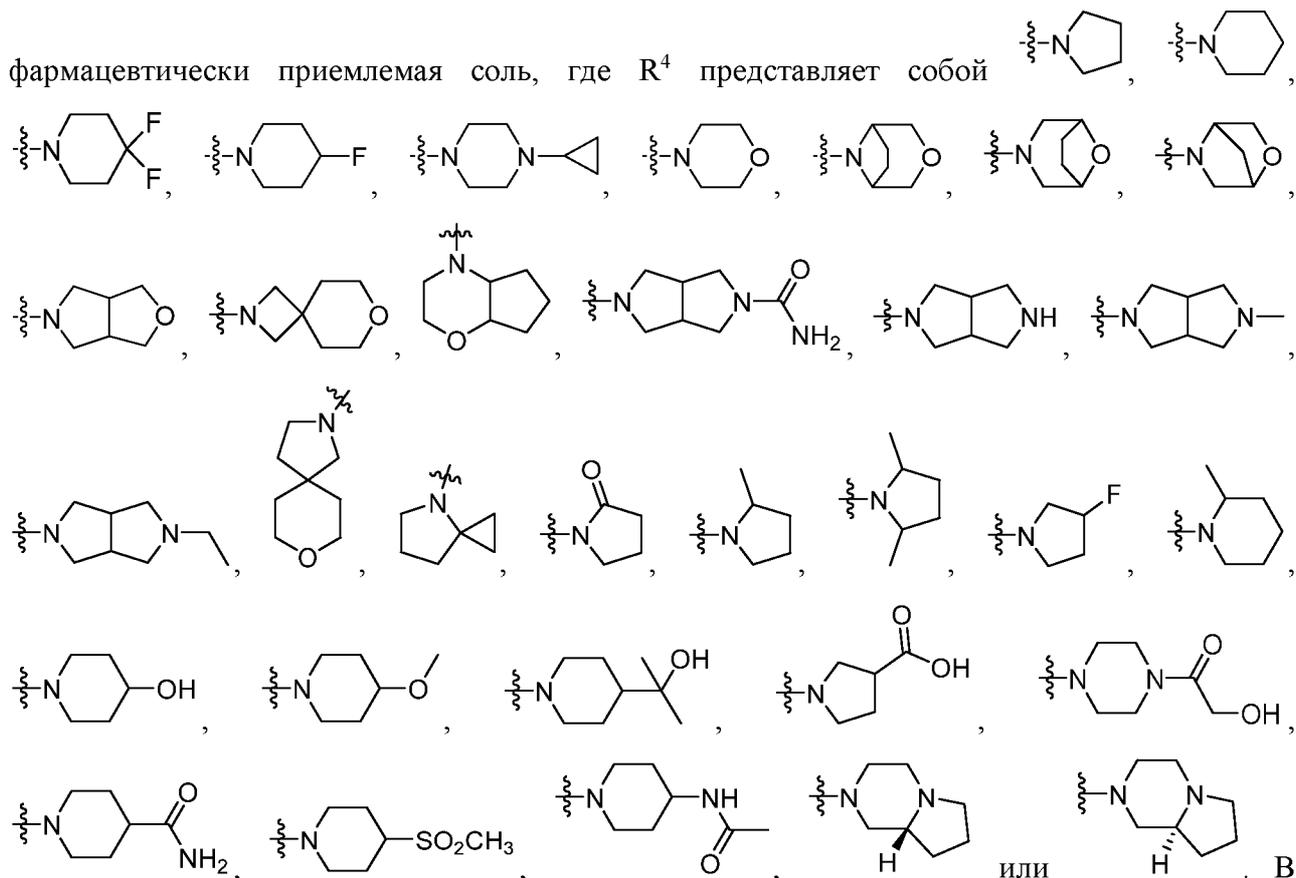
оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(H)C(O)R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $C_{3-8}$ -циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ik) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(R^2)C(O)R^{15}$ , и  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ik) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(R^2)C(O)R^{15}$ , и  $R^2$  представляет собой  $-CH_3$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ik) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(CH_3)C(O)R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ik) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(CH_3)C(O)R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $-CH_3$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ik) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(CH_3)C(O)R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $C_{3-8}$ -циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ik) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(H)SO_2R^{15}$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ik) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(H)SO_2R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ik) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(H)SO_2R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $-CH_3$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ik) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(H)SO_2R^{15}$ , и  $R^{15}$  представляет собой  $C_{3-8}$ -циклоалкил.

**[00120]** В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ik) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой галоген,  $-OR^7$ ,  $C_{1-6}$ -алкил-OH,  $-N(H)-C_{1-6}$ -алкил- $CO_2H$ ,  $C_{2-6}$ -алкинил,  $C_{1-6}$ -галогеналкил,  $-CO_2R^8$ ,  $-C(O)NR^8R^9$ ,  $C_{3-8}$ -циклоалкил,  $C_{2-9}$ -гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ -арил или  $C_{1-9}$ -гетероарил, где  $C_{3-8}$ -циклоалкил,  $C_{2-9}$ -гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ -арил или  $C_{1-9}$ -гетероарил

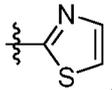


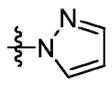
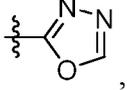
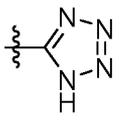
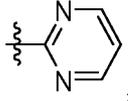
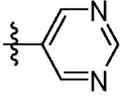
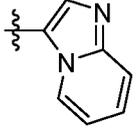
таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-OR^7$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Iк) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-OR^7$ , и  $R^7$  представляет собой незамещенный  $C_{3-8}$ циклоалкил или  $C_{6-10}$ арил, необязательно замещенный галогеном. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Iк) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-OR^7$ , и  $R^7$  представляет собой незамещенный  $C_{3-8}$ циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Iк) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-OR^7$ , и  $R^7$  представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Iк) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-OR^7$ , и  $R^7$  представляет собой фенил, замещенный галогеном. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Iк) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-OR^7$ , и  $R^7$  представляет собой фенил, замещенный  $-Cl$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Iк) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2  $R^{14}$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Iк) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой незамещенный  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Iк) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил, замещенный 1 или 2  $R^{14}$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Iк) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{4-5}$ гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2  $R^{14}$ , где  $C_{4-5}$ гетероциклоалкил представляет собой моноциклический гетероциклоалкил, выбранный из пирролидина, пиперидина, пиперазина и морфолина. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Iк) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{5-9}$ гетероциклоалкил,

необязательно замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>, где C<sub>5-9</sub>гетероциклоалкил представляет собой бициклический гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ik) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>5-9</sub>гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 R<sup>14</sup>, где C<sub>5-9</sub>гетероциклоалкил представляет собой спироциклический гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ik) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или



фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{2-9}$ -гетероарил, необязательно замещенный 1 или 2  $R^{14}$ , где  $C_{2-9}$ -гетероарил выбран из пиррола, фурана, тиафена, тиазола, пиразола, оксазола, оксадиазола, тиadiaзола, пиридина, пиримидина, пиразина, индола, бензотиафена, бензофурана и имидазопиридина. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ik) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид,

стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой ,

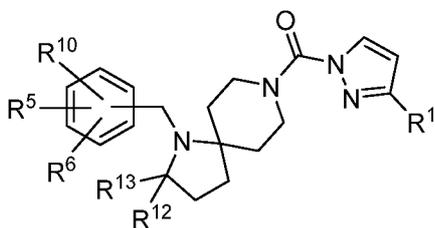
, , , ,  или . В другом варианте

осуществления представлено соединение формулы (Ik) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой H, CN, галоген,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{1-6}$ -галогеналкил или  $C_{1-6}$ -галогеналкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ik) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ik) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой -CN. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ik) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ik) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ik) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой -F. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ik) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ik) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой -CH<sub>3</sub>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ik) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$ -галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ik) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или



осуществления представлено соединение формулы (Ik) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>18</sup> представляет собой H, и R<sup>19</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ik) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>18</sup> и R<sup>19</sup> представляют собой C<sub>1-6</sub>алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ik) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>18</sup> и R<sup>19</sup> представляют собой -CH<sub>3</sub>.

**[00122]** В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), которое характеризуется структурой формулы (II):



формула (II);

где

R<sup>1</sup> представляет собой -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>15</sup> или -N(H)SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>;

R<sup>2</sup> представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>5</sup> представляет собой H, -CN, галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси или фенил;

R<sup>6</sup> представляет собой H, галоген или C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>10</sup> представляет собой -O-C<sub>1-6</sub>галогеналкил, -O-C<sub>1-6</sub>алкил-CO<sub>2</sub>H, -O-C<sub>3-8</sub>циклоалкил, -O-C<sub>3-8</sub>циклоалкил-CO<sub>2</sub>H, -N(H)-C<sub>1-6</sub>алкил-CO<sub>2</sub>H или -SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>;

R<sup>12</sup> представляет собой H, галоген или C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>13</sup> представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>15</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>3-8</sub>циклоалкил; и

R<sup>17</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>3-8</sub>циклоалкил;

или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

**[00123]** В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>15</sup>. В другом варианте осуществления представлено



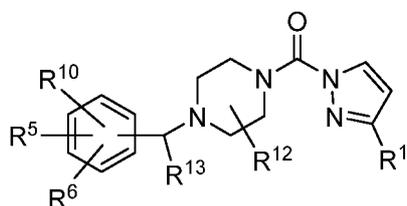






приемлемая соль, где  $R^{13}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{13}$  представляет собой  $-CH_3$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{12}$  представляет собой H, и  $R^{13}$  представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{12}$  представляет собой H, и  $R^{13}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{12}$  представляет собой H, и  $R^{13}$  представляет собой  $-CH_3$ . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{12}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, и  $R^{13}$  представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{12}$  представляет собой  $-CH_3$ , и  $R^{13}$  представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{12}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, и  $R^{13}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{12}$  представляет собой  $-CH_3$ , и  $R^{13}$  представляет собой  $-CH_3$ .

**[00126]** В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), которое характеризуется структурой формулы (Im):



формула (Im);

где

$R^1$  представляет собой  $-N(R^2)C(O)R^{15}$  или  $-N(H)SO_2R^{15}$ ;

$R^2$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил;

R<sup>5</sup> представляет собой H, -CN, галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси или фенил;

R<sup>6</sup> представляет собой H, галоген или C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>10</sup> представляет собой -O-C<sub>1-6</sub>галогеналкил, -O-C<sub>1-6</sub>алкил-CO<sub>2</sub>H, -O-C<sub>3-8</sub>циклоалкил, -O-C<sub>3-8</sub>циклоалкил-CO<sub>2</sub>H, -N(H)-C<sub>1-6</sub>алкил-CO<sub>2</sub>H или -SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>;

R<sup>12</sup> представляет собой H, галоген или C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>13</sup> представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>15</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>3-8</sub>циклоалкил; и

R<sup>17</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>3-8</sub>циклоалкил;

или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

[00127] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Im) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>15</sup>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Im) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, и R<sup>2</sup> представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Im) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой -N(H)C(O)R<sup>15</sup>, и R<sup>15</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Im) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой -N(H)C(O)R<sup>15</sup>, и R<sup>15</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Im) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой -N(H)C(O)R<sup>15</sup>, и R<sup>15</sup> представляет собой C<sub>3-8</sub>циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Im) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, и R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Im) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, и R<sup>2</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Im) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой -







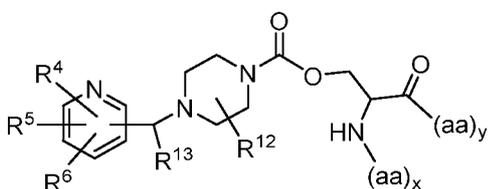


фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{12}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, и  $R^{13}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Im) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{12}$  представляет собой  $-CH_3$ , и  $R^{13}$  представляет собой  $-CH_3$ .

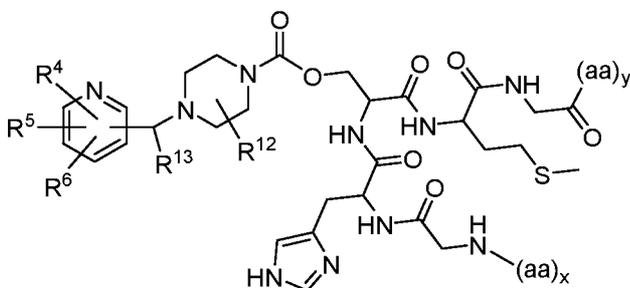
**[00130]** Дополнительные варианты осуществления, предусмотренные в данном документе, включают комбинации из одного или нескольких конкретных вариантов осуществления, изложенных выше.

**[00131]** В некоторых вариантах осуществления соединение, раскрытое в данном документе, выбрано из примеров 1-224.

**[00132]** В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:

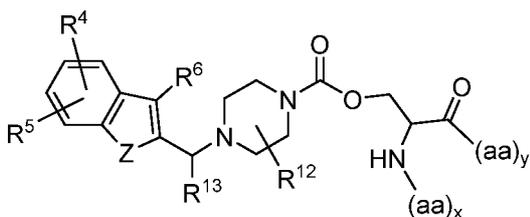


, где  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{12}$  и  $R^{13}$  определены в формуле (Ia), описанной в данном документе, и  $x$  и  $y$  представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa). В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:



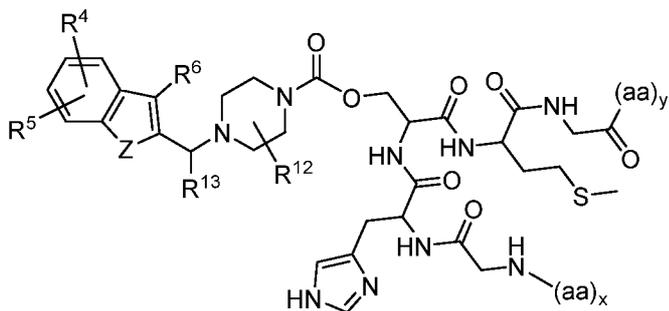
, где  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{12}$  и  $R^{13}$  определены в формуле (Ia), описанной в данном документе, и  $x$  и  $y$  представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa).

**[00133]** В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:



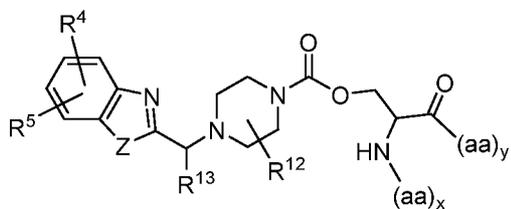
, где  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $Z$  определены в формуле (Ib), описанной в данном документе, и  $x$  и  $y$  представляют собой по меньшей мере одну

аминокислоту (aa). В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:

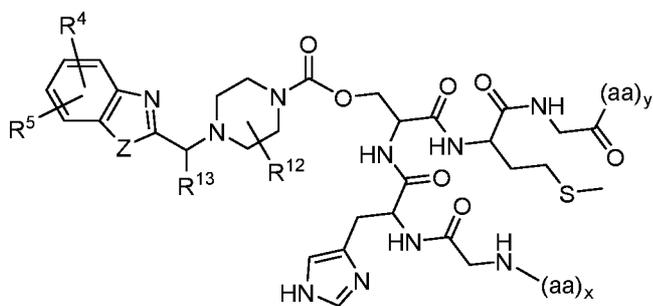


, где  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $Z$  определены в формуле (Ib), описанной в данном документе, и  $x$  и  $y$  представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa).

**[00134]** В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:

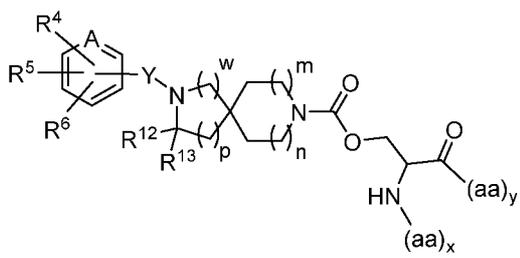


, где  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $Z$  определены в формуле (Ic), описанной в данном документе, и  $x$  и  $y$  представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa). В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:

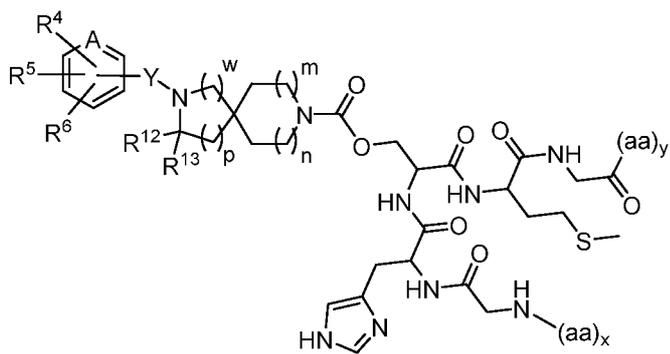


, где  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $Z$  определены в формуле (Ic), описанной в данном документе, и  $x$  и  $y$  представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa).

**[00135]** В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:

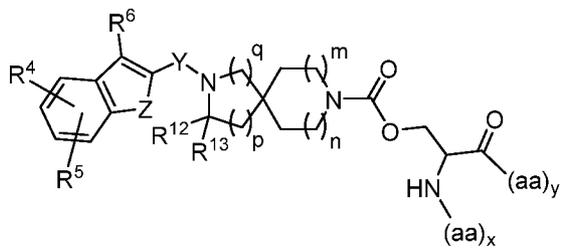


, где  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $A$ ,  $Y$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $p$  и  $w$  определены в формуле (Id), описанной в данном документе, и  $x$  и  $y$  представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту ( $aa$ ). В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:

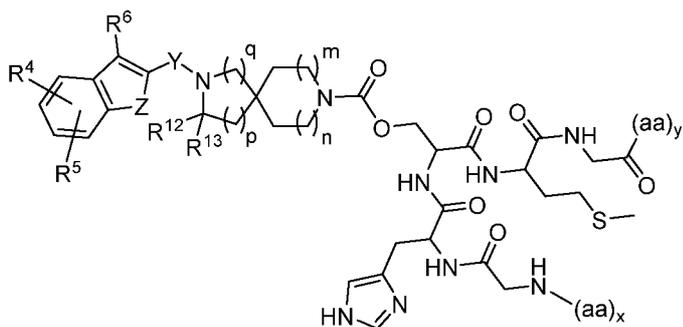


, где  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $A$ ,  $Y$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $p$  и  $w$  определены в формуле (Id), описанной в данном документе, и  $x$  и  $y$  представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту ( $aa$ ).

**[00136]** В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:

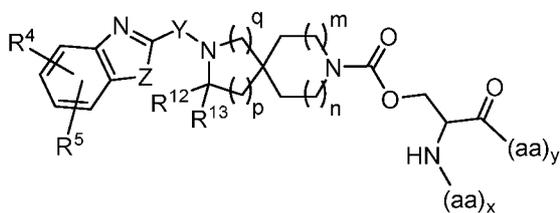


, где  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $Y$ ,  $Z$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $p$  и  $q$  определены в формуле (Ie), описанной в данном документе, и  $x$  и  $y$  представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту ( $aa$ ). В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:

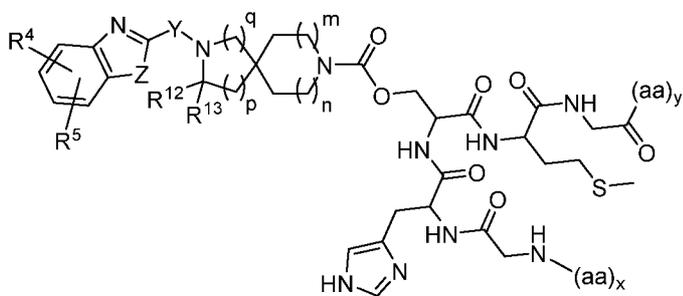


, где  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $Y$ ,  $Z$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $p$  и  $q$  определены в формуле (Ie), описанной в данном документе, и  $x$  и  $y$  представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa).

**[00137]** В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:

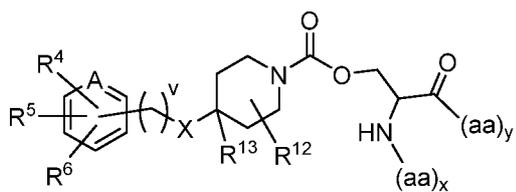


, где  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $Y$ ,  $Z$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $p$  и  $q$  определены в формуле (If), описанной в данном документе, и  $x$  и  $y$  представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa). В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:



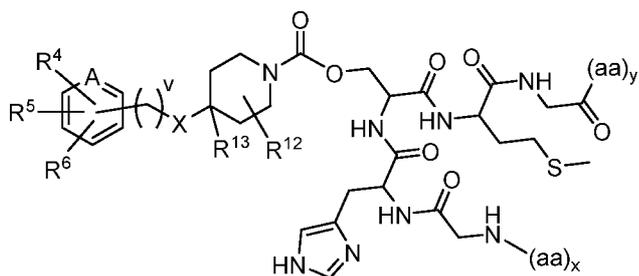
, где  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $Y$ ,  $Z$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $p$  и  $q$  определены в формуле (If), описанной в данном документе, и  $x$  и  $y$  представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa).

**[00138]** В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:



, где  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $A$ ,  $X$  и  $v$  определены в формуле (Ig), описанной в данном документе, и  $x$  и  $y$  представляют собой по меньшей мере одну

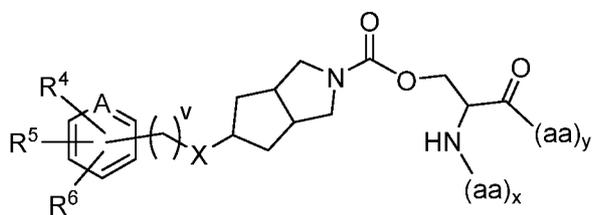
аминокислоту (aa). В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:



, где  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ , A, X и  $v$  определены в

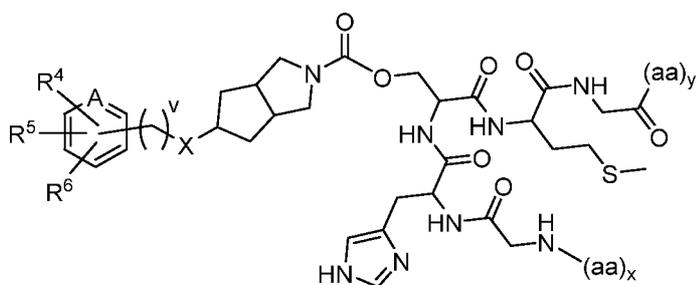
формуле (Ig), описанной в данном документе, и  $x$  и  $y$  представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa).

**[00139]** В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:



, где  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ , A, X и  $v$  определены в

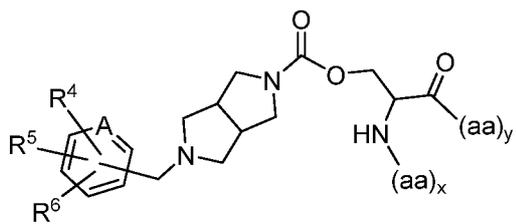
формуле (Ih), описанной в данном документе, и  $x$  и  $y$  представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa). В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:



, где  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ , A, X и  $v$

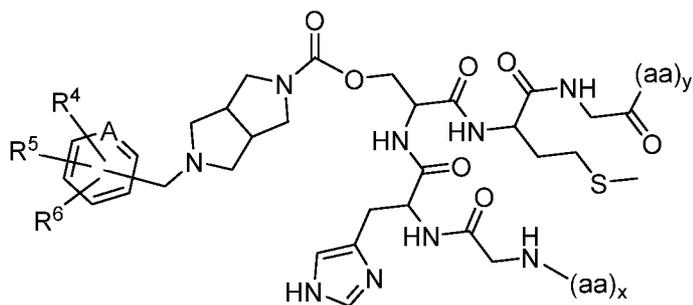
определены в формуле (Ih), описанной в данном документе, и  $x$  и  $y$  представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa).

**[00140]** В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:



, где  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  определены в формуле (Ii), описанной в

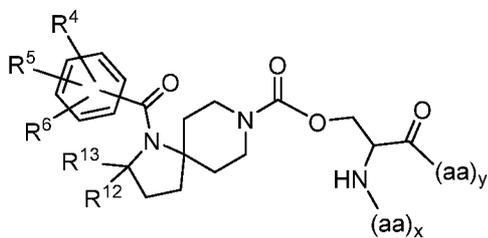
данном документе, и  $x$  и  $y$  представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa). В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:



, где  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  определены в формуле

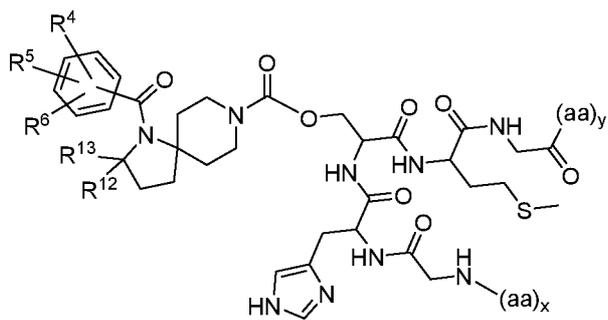
(Ii), описанной в данном документе, и  $x$  и  $y$  представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa).

**[00141]** В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:



, где  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{12}$  и  $R^{13}$  определены в формуле (Ij),

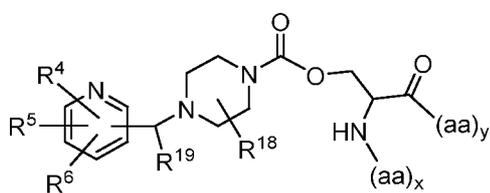
описанной в данном документе, и  $x$  и  $y$  представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa). В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:



, где  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{12}$  и  $R^{13}$  определены в формуле

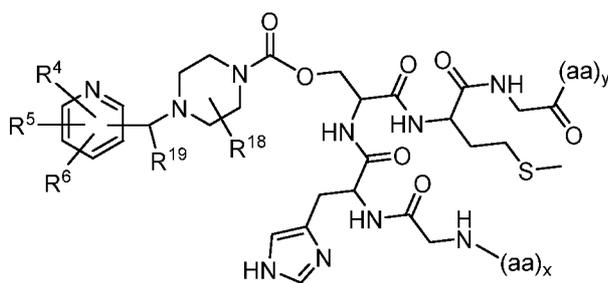
(Ij), описанной в данном документе, и  $x$  и  $y$  представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa).

**[00142]** В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:



, где  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{18}$  и  $R^{19}$  определены в формуле (Ik),

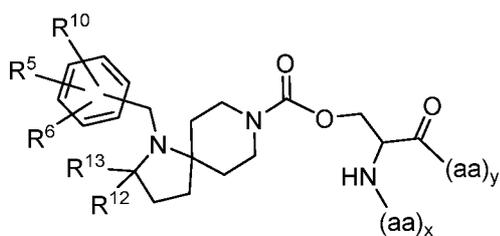
описанной в данном документе, и  $x$  и  $y$  представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa). В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:



, где  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{18}$  и  $R^{19}$  определены в формуле

(Ik), описанной в данном документе, и  $x$  и  $y$  представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa).

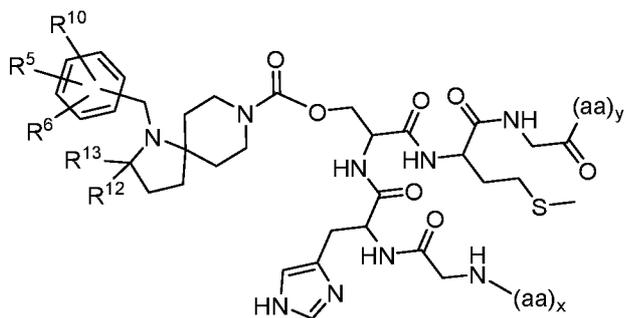
**[00143]** В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:



, где  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{12}$  и  $R^{13}$  определены в формуле (Il),

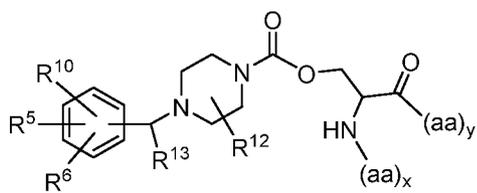
описанной в данном документе, и  $x$  и  $y$  представляют собой по меньшей мере одну

аминокислоту (aa). В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:

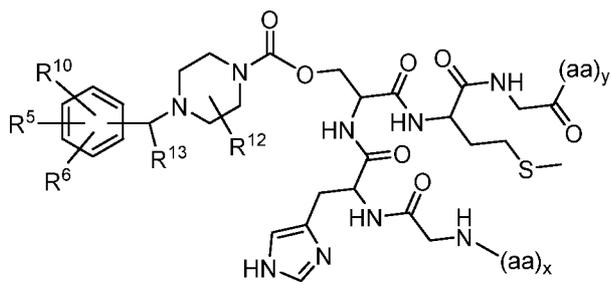


, где  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{12}$  и  $R^{13}$  определены в формуле (II), описанной в данном документе, и  $x$  и  $y$  представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa).

**[00144]** В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:



, где  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{12}$  и  $R^{13}$  определены в формуле (Im), описанной в данном документе, и  $x$  и  $y$  представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa). В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:

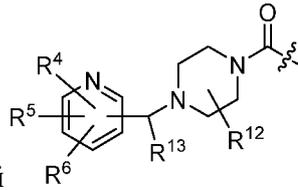


, где  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{12}$  и  $R^{13}$  определены в формуле (Im), описанной в данном документе, и  $x$  и  $y$  представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa).

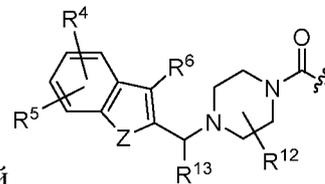
**[00145]** В данном документе описаны ингибиторы моноацилглицероллипазы (MAGL), которые характеризуются структурой формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im). В одном варианте осуществления ингибиторы MAGL являются ковалентными ингибиторами MAGL, т. е. соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im) вступают в реакцию с остатком серина в MAGL с образованием модифицированного остатка серина, содержащего остающуюся группу в

формуле (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im); в таком варианте осуществления уходящую группу в формуле (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im) удаляют из соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im). В дополнительном варианте осуществления ковалентные ингибиторы MAGL вступают в необратимую реакцию с остатком серина в MAGL с образованием модифицированного остатка серина.

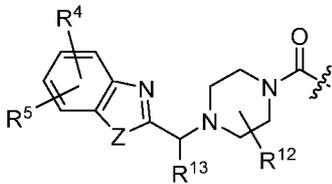
**[00146]** Часть в соединениях формулы (Ia), которая является остающейся группой,



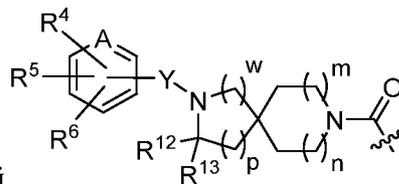
представляет собой . Часть в соединениях формулы (Ib), которая



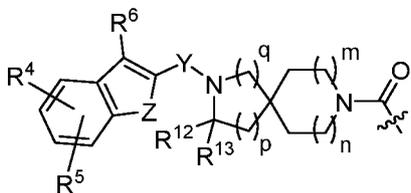
является остающейся группой, представляет собой . Часть в соединениях формулы (Ic), которая является остающейся группой, представляет собой



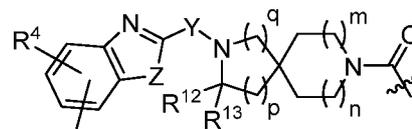
. Часть в соединениях формулы (Id), которая является остающейся



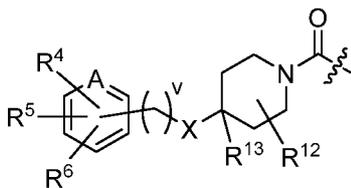
группой, представляет собой . Часть в соединениях формулы (Ie), которая является остающейся группой, представляет собой



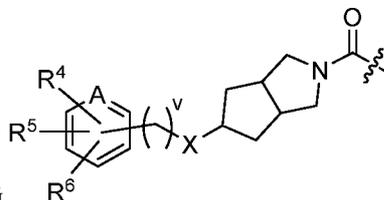
. Часть в соединениях формулы (If), которая является



остающейся группой, представляет собой . Часть в соединениях формулы (Ig), которая является остающейся группой, представляет собой

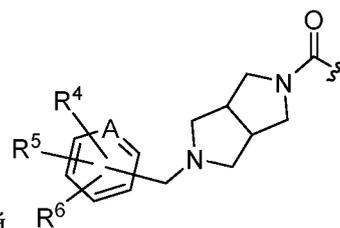


. Часть в соединениях формулы (Ih), которая является остающейся



группой, представляет собой

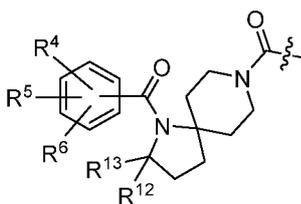
. Часть в соединениях формулы (Ii),



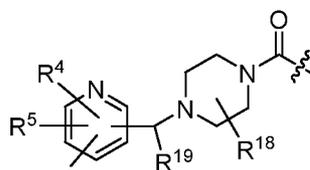
которая является остающейся группой, представляет собой

. Часть в

соединениях формулы (Ij), которая является остающейся группой, представляет собой

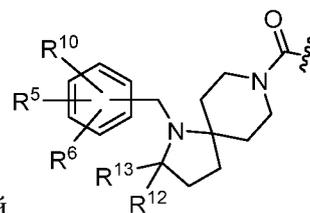


. Часть в соединениях формулы (Ik), которая является остающейся



группой, представляет собой

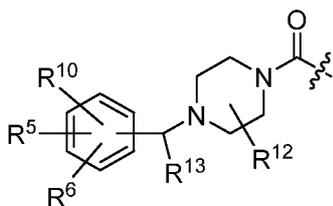
. Часть в соединениях формулы (Il),



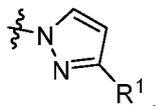
которая является остающейся группой, представляет собой

. Часть в

соединениях формулы (Im), которая является остающейся группой, представляет собой



[00147] Часть в соединениях формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im), которая является уходящей группой, представляет собой:



### Получение соединений

[00148] Соединения, применяемые в реакциях, описанных в данном документе, получают в соответствии с методиками органического синтеза, используя коммерчески доступные химические вещества и/или соединения, описанные в химической литературе. "Коммерчески доступные химические вещества" получают из стандартных коммерческих источников, в том числе от Acros Organics (Гелл, Бельгия), Aldrich Chemical (Милуоки, Висконсин, в том числе Sigma Chemical and Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Милтон Парк, Великобритания), Ark Pharm, Inc. (Либертивилл, Иллинойс), Avocado Research (Ланкашир, Великобритания), BDH Inc. (Торонто, Канада), Bionet (Корнуолл, Великобритания), Chemservice Inc. (Уэст-Честер, Пенсильвания), Combi-blocks (Сан-Диего, Калифорния), Crescent Chemical Co. (Хопог, Нью-Йорк), eMolecules (Сан-Диего, Калифорния), Fisher Scientific Co. (Питтсбург, Пенсильвания), Fisons Chemicals (Лестершир, Великобритания), Frontier Scientific (Логан, Юта), ICN Biomedicals, Inc. (Коста-Меса, Калифорния), Key Organics (Корнуолл, Великобритания), Lancaster Synthesis (Виндхэм, Нью-Гэмпшир), Matrix Scientific, (Колумбия, Южная Каролина), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Корнуолл, Великобритания), Parish Chemical Co. (Орем, Юта), Pfaltz & Bauer, Inc. (Уотербери, Коннектикут), Polyorganix (Хьюстон, Техас), Pierce Chemical Co. (Рокфорд, Иллинойс), Riedel de Haen AG (Ганновер, Германия), Ryan Scientific, Inc. (Маунт Плезант, Южная Каролина), Spectrum Chemicals (Гардина, Калифорния), Sundia Meditech, (Шанхай, Китай), TCI America (Портленд, Орегон), Trans World Chemicals, Inc. (Роквилл, Мэриленд) и WuXi (Шанхай, Китай).

[00149] Подходящие справочники и научные труды, в которых подробно описан синтез реагентов, применимых в получении соединений, описанных в данном документе, или в которых приведены ссылки на статьи, в которых описано получение, включают, например, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations," 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992. Дополнительные подходящие справочники и научные труды, в

которых подробно описан синтез реагентов, применимых в получении соединений, описанных в данном документе, или в которых приведены ссылки на статьи, в которых описано получение, включают, например, Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (редактор) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, в 8 томах; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, в более чем 55 томах и "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, в 73 томах.

**[00150]** Конкретные и аналогичные реагенты также можно идентифицировать с помощью индексов известных химических веществ, присваиваемых Химической реферативной службой Американского химического общества, которые доступны во многих общественных и университетских библиотеках, а также посредством баз данных, доступных онлайн (Американское химическое общество, Вашингтон, округ Колумбия). Химические вещества, которые являются известными, но не являются коммерчески доступными в каталогах, необязательно получают под заказ на предприятиях химического синтеза, при этом многие из стандартных химических предприятий (*например*, перечисленных выше) предоставляют услуги синтеза под заказ. В качестве ссылки на получение и выбор фармацевтических солей соединений, описанных в данном документе, можно привести Р. Н. Stahl & С. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Цюрих, 2002.

### **Дополнительные формы соединений, раскрытых в данном документе**

#### Изомеры

**[00151]** Кроме того, в некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, находятся в виде геометрических изомеров. В некоторых вариантах

осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат одну или несколько двойных связей. Соединения, представленные в данном документе, включают все цис-, транс-, син-, анти-, "entgegen-" (*E*-), и "zusammen-" (*Z*-) изомеры, а также их соответствующие смеси. В некоторых ситуациях соединения находятся в виде таутомеров. Соединения, описанные в данном документе, включают все возможные таутомеры, соответствующие формулам, описанным в данном документе. В некоторых ситуациях соединения, описанные в данном документе, содержат один или несколько хиральных центров, и каждый центр находится в *R*-конфигурации или в *S*-конфигурации. Соединения, описанные в данном документе, включают все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. В дополнительных вариантах осуществления соединений и способов, предусмотренных в данном документе, смеси энантиомеров и/или диастереоизомеров, полученные на одной стадии получения, при смешивании или при взаимном превращении, являются применимыми в применениях, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, получают в виде оптически чистых энантиомеров в результате хирального хроматографического разделения рацемической смеси. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, получают в виде их отдельных стереоизомеров путем проведения реакции рацемической смеси соединения с оптически активным разделяющим средством с образованием пары диастереомерных соединений, разделения диастереомеров и извлечения оптически чистых энантиомеров. В некоторых вариантах осуществления предпочтительными являются диссоциируемые комплексы (например, кристаллические диастереомерные соли). В некоторых вариантах осуществления диастереомеры имеют различные физические свойства (например, значения температуры плавления, температуры кипения, растворимости, реакционная способность и т. д.), и их разделяют с использованием таких различий. В некоторых вариантах осуществления диастереомеры разделяют с помощью хиральной хроматографии или предпочтительно с помощью методик отделения/разделения, основанных на отличиях в растворимости. В некоторых вариантах осуществления оптически чистый энантиомер затем извлекают, вместе с разделяющим средством, с помощью любого практического способа, который не приводит к рацемизации.

#### Меченые соединения

**[00152]** В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, существуют в их меченных изотопами формах. В некоторых вариантах осуществления

способы, раскрытые в данном документе, включают способы лечения заболеваний, осуществляемые путем введения таких меченных изотопами соединений. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, включают способы лечения заболеваний, осуществляемые путем введения таких меченных изотопами соединений в виде фармацевтических композиций. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в данном документе, включают меченные изотопами соединения, которые являются идентичными указанным в данном документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом с атомной массой или массовым числом, отличными от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые включают в соединения, описанные в данном документе, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  и  $^{36}\text{Cl}$  соответственно. Соединения, описанные в данном документе, и их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, пролекарства, сольваты, гидраты или производные, которые содержат вышеуказанные изотопы и/или другие изотопы других атомов, находятся в пределах объема настоящего изобретения. Некоторые меченные изотопами соединения, например, такие, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ , являются пригодными для анализа распределения в ткани лекарственного средства и/или субстрата. Изотопы тритий, т. е.  $^3\text{H}$ , и углерод-14, т. е.  $^{14}\text{C}$ , являются особенно предпочтительными вследствие легкости их получения и возможности выявления. Кроме того, замещение тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т. е.  $^2\text{H}$ , обеспечивает некоторые терапевтические преимущества, вследствие более высокой метаболической стабильности, например, увеличения периода полувыведения *in vivo* или уменьшения необходимой дозы. В некоторых вариантах осуществления меченные изотопами соединения, их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, пролекарство, сольват, гидрат или производное получают с помощью любого подходящего способа.

**[00153]** В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, метят с помощью других способов, в том числе без ограничения с применением хромофоров или флуоресцентных фрагментов, биолюминесцентных меток или хемилюминесцентных меток.

#### Фармацевтически приемлемые соли

**[00154]** В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, находятся в виде их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах

осуществления способы, раскрытые в данном документе, включают способы лечения заболеваний, осуществляемые путем введения таких фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, включают способы лечения заболеваний, осуществляемые путем введения таких фармацевтически приемлемых солей в виде фармацевтических композиций.

**[00155]** В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат кислотные или основные группы и, следовательно, вступают в реакцию с любым из ряда неорганических или органических оснований и неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления такие соли получают *in situ* в ходе конечного выделения и очистки соединений, описанных в данном документе, или путем отдельного проведения реакции очищенного соединения в его свободной форме с подходящими кислотой или основанием и выделения образованной таким образом соли.

#### Сольваты

**[00156]** В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, находятся в виде сольватов. В некоторых вариантах осуществления представлены способы лечения заболеваний, осуществляемые путем введения таких сольватов. Кроме того, в данном документе описаны способы лечения заболеваний, осуществляемые путем введения таких сольватов в виде фармацевтических композиций.

**[00157]** Сольваты содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя, и в некоторых вариантах осуществления образуются в ходе процесса кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т. п. Гидраты образуются, если растворителем является вода, или алкогольаты получают, если растворителем является спирт. Сольваты соединений, описанных в данном документе, в целях удобства получают или образуют в ходе процессов, описанных в данном документе. Исключительно в качестве примера, гидраты соединений, описанных в данном документе, в целях удобства получают путем перекристаллизации из смеси водных/органических растворителей с применением органических растворителей, в том числе без ограничения диоксана, тетрагидрофурана или MeOH. Кроме того, соединения, предусмотренные в данном документе, находятся в несольватированной, а также в сольватированной формах. Как правило, для целей соединений и способов, предусмотренных в данном документе, сольватированные формы считаются эквивалентными несольватированным формам.

#### Пролекарства

**[00158]** В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, находятся в форме пролекарства. Также в данном документе описаны способы лечения заболеваний, осуществляемые путем введения таких пролекарств. Кроме того, в данном документе описаны способы лечения заболеваний, осуществляемые путем введения таких пролекарств в виде фармацевтических композиций.

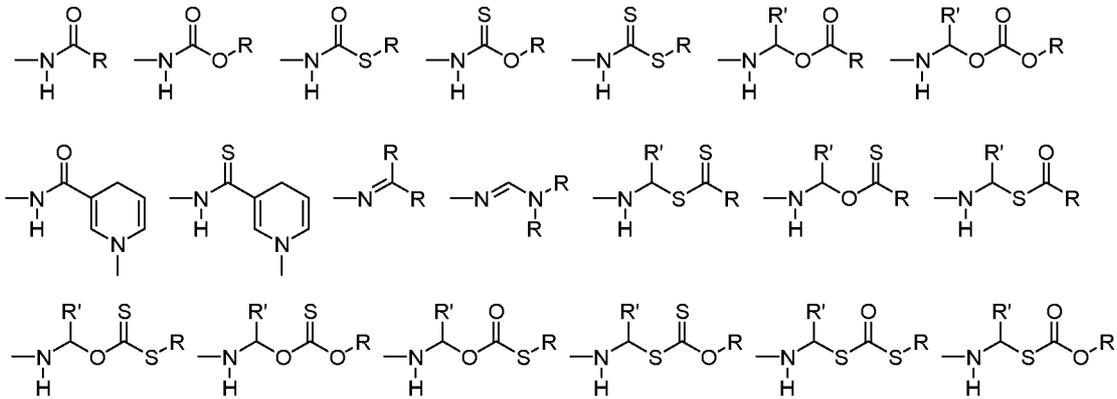
**[00159]** В некоторых вариантах осуществления пролекарства включают соединения, где аминокислотный остаток или полипептидная цепь из двух или более (*например*, двух, трех или четырех) аминокислотных остатков ковалентно связаны посредством амидной или сложноэфирной связи со свободной амино-, гидроксигруппой или группой в виде остатка карбоновой кислоты в соединениях, описанных в данном документе. Аминокислотные остатки включают без ограничения 20 встречающихся в природе аминокислот, а также включают 4-гидроксипролин, гидроксизин, десмозин, изодесмозин, 3-метилгистидин, норвалин, бета-аланин, гамма-аминомасляную кислоту, цитруллин, гомоцистеин, гомосерин, орнитин и метионин-сульфон. В других вариантах осуществления пролекарства включают соединения, в которых остаток нуклеиновой кислоты или олигонуклеотид из двух или более (*например*, двух, трех или четырех) остатков нуклеиновой кислоты ковалентно связаны с соединением, описанным в данном документе.

**[00160]** Фармацевтически приемлемые пролекарства соединений, описанных в данном документе, также включают без ограничения сложные эфиры, карбонаты, тиокарбонаты, N-ацильные производные, N-ацилоксиалкильные производные, четвертичные производные третичных аминов, N-замещенные основания Манниха, основания Шиффа, конъюгаты аминокислот, сложные эфиры фосфорной кислоты, соли металлов и сложные эфиры сульфоновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления соединения, имеющие свободные амино-, амидо-, гидрокси- или карбоксильные группы, превращают в пролекарства. Например, свободные карбоксильные группы являются дериватизованными в виде амидов или сложных алкиловых эфиров. В некоторых случаях все такие фрагменты пролекарств включают группы, включающие без ограничения функциональные группы в виде остатков простого эфира, амина и карбоновой кислоты.

**[00161]** Пролекарства, содержащие гидроксигруппу, включают сложные эфиры, такие как без ограничения ацилоксиалкиловые (*например*, ацилоксиметилловые, ацилоксиэтиловые) сложные эфиры, алкоксикарбонилоксиалкиловые сложные эфиры, алкиловые сложные эфиры, ариловые сложные эфиры, сложные эфиры фосфорной кислоты, сложные эфиры сульфоновой кислоты, сложные эфиры серной кислоты, дисульфидсодержащие сложные

эфиры; простые эфиры, амиды, карбаматы, гемисукцинаты, диметиламиноацетаты и фосфориллоксиметиллоксикарбонилы, указанные в *Advanced Drug Delivery Reviews* 1996, 19, 115.

[00162] Пролекарства, которые являются производными амина, включают без ограничения следующие группы и комбинации групп:



а также сульфонамиды и фосфонамиды.

[00163] В некоторых случаях участки в любых частях ароматического кольца подвержены различным метаболическим реакциям, следовательно, введение соответствующих заместителей при ароматических кольцевых структурах уменьшает, сводит к минимуму или исключает данный метаболический путь.

### Фармацевтические композиции

[00164] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im), описанной в данном документе, вводят в виде химически чистого вещества. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im), описанной в данном документе, объединяют с фармацевтически подходящим или приемлемым носителем (также называемым в данном документе фармацевтически подходящим (или приемлемым) вспомогательным веществом, физиологически подходящим (или приемлемым) вспомогательным веществом или физиологически подходящим (или приемлемым) носителем), выбранным в зависимости от выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики, как описано, например, в *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21<sup>st</sup> Ed. Mack Pub. Co., Истон, Пенсильвания (2005)).

[00165] Соответственно, в данном документе предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im), описанной в данном документе, или его стереоизомер, фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или N-оксид вместе с одним или

несколькими фармацевтически приемлемыми носителями. Носитель(-и) (или вспомогательное(-ые) вещество(-а)) является(являются) приемлемым(-и) или подходящим(-и), если носитель является совместимым с другими ингредиентами композиции и не является вредным для реципиента (*m. e.* субъекта) композиции.

**[00166]** В одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. В другом варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемую соль. В другом варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль. В другом варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемую соль. В другом варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение формулы (Id) или его фармацевтически приемлемую соль. В другом варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение формулы (Ie) или его фармацевтически приемлемую соль. В другом варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение формулы (If) или его фармацевтически приемлемую соль. В другом варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение формулы (Ig) или его фармацевтически приемлемую соль. В другом варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение формулы (Ih) или его фармацевтически приемлемую соль. В другом варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение формулы (Ii) или его фармацевтически приемлемую соль.

**[00167]** В другом варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, по сути состоящая из фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества и соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления

предусмотрена фармацевтическая композиция, по сути состоящая из фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества и соединения формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, по сути состоящая из фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества и соединения формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, по сути состоящая из фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества и соединения формулы (Id) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, по сути состоящая из фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества и соединения формулы (Ie) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, по сути состоящая из фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества и соединения формулы (If) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, по сути состоящая из фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества и соединения формулы (Ig) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, по сути состоящая из фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества и соединения формулы (Ih) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, по сути состоящая из фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества и соединения формулы (Ii) или его фармацевтически приемлемой соли.

**[00168]** В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im), описанной в данном документе, является практически чистым, то есть оно содержит менее приблизительно 5%, или менее приблизительно 1%, или менее приблизительно 0,1% других органических малых молекул, таких как контаминирующие промежуточные соединения или побочные продукты, которые образуются, например, на одной или нескольких стадиях способа синтеза.

**[00169]** Такие составы включают подходящие для перорального, ректального, местного, трансбуккального, парентерального (*например*, подкожного, внутримышечного, внутрикожного или внутривенного), вагинального, офтальмологического или аэрозольного введения, хотя наиболее подходящая форма введения в любом конкретном случае будет зависеть от степени и тяжести состояния, подлежащего лечению, и от природы конкретного

применяемого соединения. Например, раскрытые композиции составляют в виде стандартной дозы и/или составляют для перорального или подкожного введения.

**[00170]** Иллюстративные фармацевтические композиции применяют в форме фармацевтического препарата, например, в твердой, полутвердой или жидкой форме, который содержит одно или несколько раскрытых соединений в качестве активного ингредиента, в смеси с органическим или неорганическим носителем или вспомогательным веществом, подходящим для внешних, энтеральных или парентеральных вариантов применения. В некоторых вариантах осуществления активный ингредиент составляют, например, со стандартными нетоксичными, фармацевтически приемлемыми носителями для таблеток, пеллет, капсул, суппозиторий, растворов, эмульсий, суспензий и любой другой формы, подходящей для применения. Активное соединение по настоящему изобретению включают в фармацевтическую композицию в количестве, достаточном для обеспечения желаемого эффекта в отношении процесса или состояния заболевания.

**[00171]** В некоторых вариантах осуществления для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим носителем, *например*, с традиционными ингредиентами для таблетирования, такими как кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, сорбит, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, фосфат дикальция или камеди, и с другими фармацевтическими разбавителями, *например*, с водой, с образованием твердой предварительно составленной композиции, содержащей однородную смесь на основе раскрытого соединения или его нетоксичной фармацевтически приемлемой соли. При упоминании таких предварительно составленных композиций как гомогенные, это означает, что активный ингредиент равномерно распределен по всей композиции, так что композиция легко разделяется на одинаково эффективные стандартные дозированные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

**[00172]** В твердых лекарственных формах для перорального введения (капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и т. п.) композицию по настоящему изобретению смешивают с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или фосфат дикальция, и/или с любым из следующего: (1) наполнители или разбавители, такие как крахмалы, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, силикатированная микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, гипромеллоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или аравийская камедь; (3) увлажняющие средства, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как

кросповидон, кроскармеллоза натрия, натрия крахмалгликолят, агар-агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) замедлители растворения, такие как парафин; (6) ускорители поглощения, такие как соединения четвертичного аммония; (7) смачивающие средства, такие как, например, докузат натрия, цетиловый спирт и глицеринмоностеарат; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазочные средства, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; и (10) красящие средства. В случае капсул, таблеток и пилюль, в некоторых вариантах осуществления композиции содержат буферные средства. В некоторых вариантах осуществления твердые композиции подобного типа также используют в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с применением вспомогательных веществ, таких как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т. п.

**[00173]** В некоторых вариантах осуществления таблетку получают путем прессования или формования, необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. В некоторых вариантах осуществления прессованные таблетки получают с применением связующего (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазочного средства, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, натрия крахмалгликолята или сшитой натрия карбоксиметилцеллюлозы), поверхностно-активного или диспергирующего средства. В некоторых вариантах осуществления формованные таблетки получают путем формования в подходящем устройстве смеси композиции по настоящему изобретению, увлажненной инертным жидким разбавителем. В некоторых вариантах осуществления таблетки и другие твердые лекарственные формы, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, имеют линию разлома или получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия.

**[00174]** Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или в их смесях и порошки. Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и настойки. В дополнение к композиции по настоящему изобретению, в некоторых вариантах осуществления жидкие лекарственные формы содержат инертные разбавители, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие средства и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт,

бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (необязательно, хлопковое, арахисовое, кукурузное, из зародышей, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана, циклодекстрины и их смеси.

**[00175]** В некоторых вариантах осуществления суспензии, в дополнение к композиции по настоящему изобретению, содержат суспендирующие средства, как например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита или сорбитана, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар, трагакант и их смеси.

**[00176]** В некоторых вариантах осуществления составы для ректального или вагинального введения представлены в виде суппозитория, который получают путем смешивания композиции по настоящему изобретению с одним или несколькими подходящими, не вызывающими раздражения вспомогательными веществами или носителями, предусматриваемыми, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск для суппозитория или салицилат, которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела и, следовательно, будут плавиться в полости тела и высвобождать активное средство.

**[00177]** Лекарственные формы для трансдермального введения композиции по настоящему изобретению включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и средства для ингаляции. В некоторых вариантах осуществления активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми необходимыми консервантами, буферами или пропеллентами.

**[00178]** В некоторых вариантах осуществления мази, пасты, кремы и гели содержат, в дополнение к композиции по настоящему изобретению, вспомогательные вещества, такие как жиры животного и растительного происхождения, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк и оксид цинка или их смеси.

**[00179]** В некоторых вариантах осуществления порошки и спреи содержат, в дополнение к композиции по настоящему изобретению, вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошкообразный полиамид или смеси таких веществ. В некоторых вариантах осуществления спреи дополнительно содержат традиционные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

**[00180]** В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, составляют в форме глазных капель для офтальмологического введения.

**[00181]** Композиции и соединения, раскрытые в данном документе, альтернативно вводят в виде аэрозоля. Это обеспечивают путем получения водного аэрозоля, липосомального препарата или твердых частиц, содержащих соединение. В некоторых вариантах осуществления применяют неводную суспензию (*например*, с фторуглеродным пропеллентом). В некоторых вариантах осуществления применяют ультразвуковые небулайзеры, поскольку они сводят к минимуму воздействие усилия сдвига на средство, которое приводит к разложению соединений, содержащихся в композициях по настоящему изобретению. Обычно водный аэрозоль получают путем составления водного раствора или суспензии композиции по настоящему изобретению вместе с традиционными фармацевтически приемлемыми носителями и стабилизаторами. Носители и стабилизаторы варьируются в зависимости от требований для конкретной композиции по настоящему изобретению, но, как правило, включают неионогенные поверхностно-активные вещества (виды Tween, виды Pluronic или полиэтиленгликоль), безвредные белки, такие как сывороточный альбумин, сложные эфиры сорбитана, олеиновую кислоту, лецитин, аминокислоты, такие как глицин, буферы, соли, сахара или сахарные спирты. Аэрозоли обычно получают из изотонических растворов.

**[00182]** Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, предусматривают композицию по настоящему изобретению в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями, или стерильными порошками, которые ресуспендируют в стерильные инъекционные растворы или дисперсии непосредственно перед применением, которые в некоторых вариантах осуществления содержат антиоксиданты, буферы, бактериостаты, растворенные компоненты, которые придают составу изотоничность с кровью предполагаемого пациента, или суспендирующие средства или загустители.

**[00183]** Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые используются в фармацевтических композициях, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т. п.) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и органические сложные эфиры для инъекций, такие как этилолеат и циклодекстрины. Надлежащую текучесть поддерживают, например, путем применения материалов для покрытия, таких как лецитин, путем поддержания

необходимого размера частиц в случае дисперсий и путем применения поверхностно-активных веществ.

**[00184]** Также рассматриваются фармацевтические составы для энтерального применения, содержащие раскрытое соединение, энтеросолюбильный материал и соответствующие им фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. Энтеросолюбильные материалы означают полимеры, которые являются по сути нерастворимыми в кислотной среде желудка, и которые являются преимущественно растворимыми в кишечном соке при конкретных значениях pH. Тонкая кишка является частью желудочно-кишечного тракта (кишечника) от желудка до толстой кишки и включает двенадцатиперстную кишку, тощую кишку и повздошную кишку. Значение pH двенадцатиперстной кишки составляет приблизительно 5,5, значение pH тощей кишки составляет приблизительно 6,5, и значение pH дистальной повздошной кишки составляет приблизительно 7,5. Соответственно, энтеросолюбильные материалы являются нерастворимыми, например, при pH до приблизительно 5,0, приблизительно 5,2, приблизительно 5,4, приблизительно 5,6, приблизительно 5,8, приблизительно 6,0, приблизительно 6,2, приблизительно 6,4, приблизительно 6,6, приблизительно 6,8, приблизительно 7,0, приблизительно 7,2, приблизительно 7,4, приблизительно 7,6, приблизительно 7,8, приблизительно 8,0, приблизительно 8,2, приблизительно 8,4, приблизительно 8,6, приблизительно 8,8, приблизительно 9,0, приблизительно 9,2, приблизительно 9,4, приблизительно 9,6, приблизительно 9,8 или приблизительно 10,0. Иллюстративные энтеросолюбильные материалы включают ацетат фталат целлюлозы (CAP), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP), фталат поливинилацетата (PVAP), ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), ацетат тримеллитат целлюлозы, сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат сукцинат целлюлозы, ацетат гексагидрофталат целлюлозы, пропионат фталат целлюлозы, ацетат малеат целлюлозы, ацетат бутират целлюлозы, ацетат пропионат целлюлозы, сополимер метилметакриловой кислоты и метилметакрилата, сополимер метилакрилата, метилметакрилата и метакриловой кислоты, сополимер метилвинилового простого эфира и малеинового ангидрида (серия Gantrez ES), сополимер этилметакрилат-метилметакрилат-хлортриметиламмония этилакрилат, природные смолы, такие как зеин, шеллак и камедь, канифоль, и некоторые коммерчески доступные энтеросолюбильные дисперсные системы (*например*, Eudragit L30D55, Eudragit FS30D, Eudragit L100, Eudragit S100, Kollicoat EMM30D, Estacryl 30D,

Coateric и Aquateric). Растворимость каждого из указанных выше материалов является либо известной, либо легко определяемой *in vitro*.

**[00185]** Доза композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im), описанной в данном документе, отличается, в зависимости от состояния пациента (*например*, человека), то есть стадии заболевания, общего состояния здоровья, возраста и других факторов.

**[00186]** Фармацевтические композиции вводят способом, подходящим при заболевании, подлежащем лечению (или предупреждению). Подходящая доза и подходящие продолжительность и частота введения будут определяться такими факторами как состояние пациента, тип и тяжесть заболевания пациента, конкретная форма активного ингредиента и способ введения. В целом, подходящие доза и схема лечения обеспечивают композицию(композиции) в количестве, достаточном для обеспечения терапевтической и/или профилактической пользы (*например*, улучшенного клинического результата, такого как более частые полные или частичные ремиссии, или более длительная продолжительность жизни без заболевания и/или выживаемость в целом, или уменьшение тяжести симптома). Оптимальные дозы обычно определяют с применением экспериментальных моделей и/или клинических испытаний. В некоторых вариантах осуществления оптимальная доза зависит от массы тела, веса или объема крови пациента.

**[00187]** Пероральные дозы обычно находятся в диапазоне от приблизительно 1,0 мг до приблизительно 1000 мг, от одного до четырех раз в сутки или больше.

### **Способы**

**[00188]** В данном документе раскрыты способы модулирования активности MAGL. Рассматриваемые способы, например, предусматривают приведение указанного фермента в контакт с соединением, описанным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления соединение, используемое в одном или нескольких из вышеуказанных способов, является одним из общей группы, подгруппы или конкретных соединений, описанных в данном документе, таких как соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im). В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im), где соединение представляет собой ингибитор MAGL. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im), где соединение представляет собой селективный ингибитор MAGL. В другом аспекте настоящего изобретения

предусмотрены способы лечения заболевания, ассоциированного с экспрессией или активностью MAGL у пациента. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im), где соединение является селективным в отношении ингибирования MAGL по сравнению с ингибированием других серингидролаз. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im), где соединение является в 10, 100 или 1000 раз более селективным при ингибировании MAGL по сравнению с ингибированием других серингидролаз.

**[00189]** В другом варианте осуществления представлен способ лечения боли у пациента, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im), описанной в данном документе, или его сольвата, гидрата, таутомера, *N*-оксида или фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом, для лечения указанной боли. В другом варианте осуществления представлен способ лечения нейропатической боли у пациента, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im), описанной в данном документе, или его сольвата, гидрата, таутомера, *N*-оксида или фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом, для лечения указанной нейропатической боли. В другом варианте осуществления представлен способ лечения боли, обусловленной воспалением, у пациента, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im), описанной в данном документе, или его сольвата, гидрата, таутомера, *N*-оксида или фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом, для лечения указанной боли, обусловленной воспалением.

**[00190]** Также в некоторых вариантах осуществления в данном документе рассмотрены способы лечения и/или предупреждения у пациента, нуждающегося в этом, нарушения, такого как одно или несколько из острой или хронической боли, боли, обусловленной раком костей, боли, обусловленной ревматоидным артритом, зуда, рвоты или тошноты, синдрома Дауна, болезни Паркинсона, эпилепсии, язвы, индуцированной NSAID, опиоидной зависимости, марихуановой зависимости, никотиновой зависимости, травматического повреждения головного мозга, ишемии, ишемии почек, видов рака (*например*, раковые солидные опухоли, такие как рак молочной железы, рак легких, рак головы и шеи, рак

яичников, саркома, меланома и/или рак предстательной железы); видов рака, таких как меланома, метастатические опухоли, видов рака почек или мочевого пузыря, рака головного мозга, видов рака желудочно-кишечного тракта (*например*, рак толстой кишки), лейкоза или гомеобластома (*например*, миелоидный лейкоз, рак лимфатической системы или моноцитарный лейкоз), повреждения печени, повреждения легких, закрытых травм скелетных мышц, воспалительных расстройств и/или тревожных расстройств. Рассмотренные способы включают введение фармацевтически эффективного количества раскрытого соединения.

**[00191]** В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения, облегчения и/или предупреждения повреждения, обусловленного ишемией, например ишемией печени, или реперфузии у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение раскрытого соединения. Способы лечения пациентов с нарушениями печени, обусловленными окислительным стрессом и/или повреждением вследствие воспаления, рассмотрены в данном документе, *например*, в данном документе рассмотрены способы лечения фиброза печени, перенасыщения железом и/или последствий кортикостероидной терапии, которая приводит к повреждению печени, у пациента, нуждающегося в этом.

**[00192]** В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения хронической боли такой как боль, обусловленная воспалением, висцеральная боль, боль в спине, послеоперационная боль и боль, связанная с мигренью, остеоартритом или ревматоидным артритом.

**[00193]** В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрены способы улучшения когнитивной функции у пациента, страдающего от синдрома Дауна или болезни Альцгеймера, предусматривающие введение эффективного количества раскрытого соединения. Примерами пациентов, страдающих от синдрома Дауна, являются пациенты детского возраста (*например*, пациенты в возрасте 0-11 лет, 0-18 лет, 0-6 лет или, *например*, 12-18 лет), взрослые пациенты (*например*, 18 лет или старше) или, *например*, пациенты старшего возраста, *например*, 18-40 лет, 20-50 лет). В некоторых вариантах осуществления такие пациенты также страдают от дополнительных когнитивного нарушения, и/или деменции, и/или припадков, которые в некоторых вариантах осуществления обусловлены выработкой простагландинов и/или бета-амилоида. Например, такие пациенты также страдают от или имеют один или несколько из следующих симптомов, ассоциированных с когнитивным нарушением на ранней, средней или поздней стадии: потеря способности

разговаривать, ухудшение навыков общения, прогрессирующая потеря активности в повседневной жизни и таковые, которые включают психотическое поведение. В данном документе, например, представлен способ лечения пациента с синдромом Дауна или болезнью Альцгеймера с когнитивным нарушением, предусматривающий введение эффективного количества раскрытого соединения. Такие раскрытые способы приводят к улучшению когнитивных функций, например, измеренному с помощью набора тестов IQ или набора когнитивных тестов, разработанных специалистами из Аризоны (*например*, измеренный с помощью набора когнитивных тестов, разработанных для применения в отношении индивидуумов с синдромом Дауна). Например, пациенты, подверженные лечению с применением раскрытого способа, характеризуются по меньшей мере одним из: увеличенного объема памяти, улучшенной памяти или улучшенной речи. В некоторых вариантах осуществления такие раскрытые способы приводят к улучшению качества жизни пациента, измеренному по шкале адаптивного поведения после указанного введения.

**[00194]** В других вариантах осуществления предусмотрен способ для по меньшей мере частичного обеспечения пациента с синдромом Дауна нейропротектором (таким как раскрытые соединения), который приводит к задержке начала нейродегенерации или практически предотвращает нейродегенерацию. Введение пациенту осуществляют перед началом нейродегенерации и/или возникновением симптомов нейродегенерации. В данном документе рассмотрены способы лечения и/или улучшения относительно снижения когнитивных функций, увеличения продолжительности сна и/или улучшения качества сна и/или лечения PANDAS (педиатрических аутоиммунных психоневрологических расстройств, ассоциированных со стрептококковыми инфекциями) у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающие введение раскрытого соединения.

**[00195]** В другом варианте осуществления представлен способ лечения заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im), описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из мигрени, эпилепсии/припадочного расстройства, нейромиеелита зрительного нерва (NMO), синдрома Туретта, хронического двигательного тикозного расстройства, хронического голосового тикозного расстройства и боли в животе, ассоциированной с синдромом раздраженного кишечника. В другом варианте осуществления представлен способ лечения мигрени у пациента, нуждающегося в этом,

предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im), описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения эпилепсии/припадочного расстройства у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im), описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения нейромиеелита зрительного нерва (NMO) у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im), описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения синдрома Туретта у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im), описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения хронического двигательного тикозного расстройства у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im), описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения хронического голосового тикозного расстройства у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im), описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения боли в животе, ассоциированной с синдромом раздраженного кишечника, у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im), описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

**[00196]** В другом варианте осуществления представлен способ лечения боли, обусловленной раком, боли, обусловленной периферической нейропатией, центральной боли,

фибромиалгии, мигрени, вазооклюзивных болевых кризов при серповидноклеточной анемии, функциональной боли в груди, ревматоидного артрита, остеоартрита, функциональной диспепсии или спастичности, боли, нарушения сна или нарушения функции мочевого пузыря, ассоциированного с рассеянным склерозом, у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im), описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения боли, обусловленной раком, у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im), описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения боли, обусловленной периферической нейропатией, у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im), описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения центральной боли у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im), описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения фибромиалгии у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im), описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения мигрени у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im), описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения вазооклюзивных болевых кризов при серповидноклеточной анемии у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii),

(Ij), (Ik), (Il) или (Im), описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения спастичности, боли, нарушения сна или нарушения функции мочевого пузыря, ассоциированного с рассеянным склерозом, у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im), описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения функциональной боли в груди у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im), описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения ревматоидного артрита у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im), описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения остеоартрита у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im), описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения функциональной диспепсии у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im), описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

**[00197]** В другом варианте осуществления представлен способ снижения внутриглазного давления (IOP) у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im), описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В другом варианте осуществления представлен способ лечения глаукомы у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества

соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im), описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

**[00198]** В другом варианте осуществления представлен способ лечения атопического дерматита у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im), описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

**[00199]** В другом варианте осуществления представлен способ лечения зуда у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im), описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

**[00200]** В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в данном документе, представлен способ синергического потенцирования активности опиоидных анальгетиков у пациента, подверженного лечению с помощью опиоидных анальгетиков, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im), описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в данном документе, представлен способ снижения острых побочных эффектов, ассоциированных с опиоидными анальгетиками, у пациента, подверженного лечению с помощью опиоидных анальгетиков, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im), описанной в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

**[00201]** В некоторых вариантах осуществления раскрытое соединение, используемое в одном или нескольких из вышеуказанных способов, является одним из общей группы, подгруппы или конкретных соединений, описанных в данном документе, таких как соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il) или (Im).

**[00202]** Раскрытые соединения вводят пациентам (животным и людям), нуждающимся в таком лечении, в дозах, которые будут обеспечивать оптимальную фармацевтическую эффективность. Будет понятно, что необходимая доза для применения в любом конкретном варианте применения будет варьироваться от пациента к пациенту, не только в зависимости от выбранных конкретных соединения или композиции, но также в зависимости от пути

введения, природы состояния, лечение которого осуществляют, возраста и состояния пациента, параллельного применения лекарственных препаратов или особого рациона, которого после этого будет придерживаться пациент, и других факторов, при этом соответствующая доза будет окончательно определяться лечащим врачом. Для лечения клинических состояний и заболеваний, указанных выше, рассматриваемое соединение, раскрытое в данном документе, вводят перорально, подкожно, местно, парентерально, в виде спрея путем ингаляции или ректально в виде составов в стандартной дозе, содержащих традиционные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные средства и среды-носители. Парентеральное введение включает подкожные инъекции, внутривенные или внутримышечные инъекции или методики инфузии.

**[00203]** Также в данном документе рассматриваются виды комбинированной терапии, например, совместное введение раскрытого соединения и дополнительного активного средства в виде части конкретной схемы лечения, предназначенной для обеспечения благоприятного эффекта от совместного действия таких терапевтических средств. Благоприятный эффект комбинации включает без ограничения фармакокинетическое или фармакодинамическое совместное действие, обусловленное комбинацией терапевтических средств. Введение таких терапевтических средств в комбинации, как правило, проводят в течение определенного периода времени (обычно недель, месяцев или лет, в зависимости от выбранной комбинации). Подразумевается, что комбинированная терапия охватывает введение множества терапевтических средств последовательно, то есть когда каждое терапевтическое средство вводят в различное время, а также введение таких терапевтических средств, или по меньшей мере двух терапевтических средств, по сути одновременно.

**[00204]** По сути одновременное введение осуществляют, например, путем введения субъекту одиночного состава или композиции, (*например*, таблетки или капсулы с установленным соотношением каждого терапевтического средства или множества одиночных составов (*например*, капсул)) для каждого из терапевтических средств. Последовательное или по сути одновременное введение каждого терапевтического средства зависит от любого подходящего пути, в том числе без ограничения пероральных путей, внутривенных путей, внутримышечных путей и прямой абсорбции через слизистую оболочку ткани. Терапевтические средства вводят тем же путем или различными путями. Например, первое терапевтическое средство из выбранной комбинации вводят путем внутривенной инъекции, тогда как другие терапевтические средства из комбинации вводят перорально.

Альтернативно, например, все терапевтические средства вводят перорально или все терапевтические средства вводят путем внутривенной инъекции.

**[00205]** Комбинированная терапия также охватывает введение терапевтических средств, описанных выше, в дополнительной комбинации с другими биологически активными ингредиентами и средствами немедикаментозной терапии. Если комбинированная терапия дополнительно предусматривает немедикаментозное лечение, немедикаментозное лечение проводят в любое подходящее время при условии, что достигается благоприятный эффект от совместного действия комбинации терапевтических средств и немедикаментозного лечения. Например, в соответствующих случаях благоприятный эффект достигается, если немедикаментозное лечение является удаленным во времени от введения терапевтических средств, возможно на дни или даже недели.

**[00206]** Компоненты комбинации вводят пациенту одновременно или последовательно. Будет понятно, что компоненты присутствуют в том же фармацевтически приемлемом носителе и, следовательно, вводятся одновременно. Альтернативно, активные ингредиенты присутствуют в отдельных фармацевтических носителях, таких как традиционные пероральные лекарственные формы, которые вводят либо одновременно, либо последовательно.

**[00207]** В некоторых вариантах осуществления для рассматриваемого устранения боли раскрытое соединение вводят совместно с другим терапевтическим средством для устранения боли, таким как модулятор опиоидных, каннабиноидных рецепторов (CB-1 или CB-2), ингибитор COX-2, ацетаминофен и/или нестероидное противовоспалительное средство. Дополнительные терапевтические средства, *например*, для устранения боли, которые вводят совместно, включают морфин, кодеин, гидроморфон, гидрокодон, оксиморфон, фентанил, трамадол и леворфанол.

**[00208]** Другие рассмотренные терапевтические средства для совместного введения включают аспирин, напроксен, ибупрофен, салсалат, дифлунисал, дексипрофен, фенпрофен, кетопрофен, оксапрозин, локсопрофен, индометацин, толметин, сулиндак, этодолак, кеторолак, пироксикам, мелоксикам, теноксикам, дроксикам, лорноксикам, целекоксиб, парекоксиб, римонабант и/или эторикоксиб.

**[00209]** Следующие примеры приведены исключительно в иллюстративных целях в отношении различных вариантов осуществления и не должны рассматриваться как ограничивающие настоящее изобретение каким-либо образом.

## ПРИМЕРЫ

### Список сокращений

[00210] Как используется выше и по всему описанию настоящего изобретения, следует понимать, что следующие сокращения имеют следующие значения, если не указано иное.

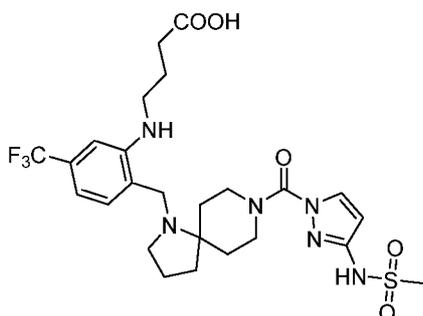
ACN или MeCN	ацетонитрил
Bn	бензил
Boc или Boc	<i>tert</i> -бутилкарбамат
CDI	1,1'-карбонилдиимидазол
Cy	циклогексил
DCE	дихлорэтан (ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl)
DCM	дихлорметан (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
DIPEA или DIEA	диизопропилэтиламин
DMAP	4-( <i>N,N</i> -диметиламино)пиридин
DMF	диметилформаид
DMA	<i>N,N</i> -диметилацетаид
DMSO	диметилсульфоксид
экв.	эквивалент(эквиваленты)
Et	этил
EtOH	этанол
EtOAc	этилацетат
HATU	1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5- b]пиридиний-3-оксида гексафторфосфат
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
LAH	алюмогидрид лития
Me	метил
MeOH	метанол
MS	масс-спектрометрия
NMM	<i>N</i> -метилморфолин
NMR	ядерный магнитный резонанс
PMB	<i>para</i> -метоксибензил
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота

THF	тетрагидрофуран
TLC	тонкослойная хроматография

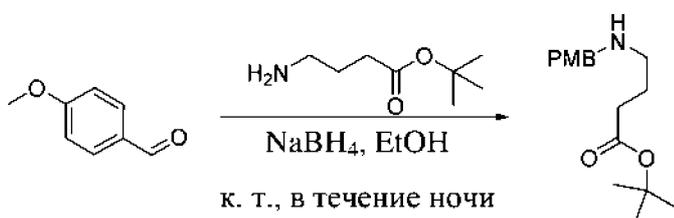
## I. Химический синтез

[00211] Если не указано иное, реагенты и растворители применяли в таком виде, в котором их получали от коммерческих поставщиков. Для синтетических превращений, чувствительных к влаге и/или кислороду, использовали безводные растворители и высушенную в печи стеклянную посуду. Значения выхода не были оптимизированы. Значения времени реакции являются примерными и не были оптимизированы. Колоночную хроматографию и тонкослойную хроматографию (TLC) проводили на силикагеле, если не указано иное. Спектры указаны в ppm ( $\delta$ ), а константы взаимодействия ( $J$ ) приведены в герцах. Для протонных спектров в качестве контрольного пика использовали пик растворителя.

**Пример 1:** 4-((2-((8-(3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)амино)бутановая кислота



**Стадия 1: получение *tert*-бутил-4-((4-метоксибензил)амино)бутаноата**



[00212] В колбу помещали 4-метоксибензальдегид (4,27 г, 31,4 ммоль, 1,00 экв.), этанол (30 мл) и *tert*-бутил-4-аминобутаноат (5,00 г, 31,4 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч. при 70°C и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли борогидрид натрия (0,718 г, 18,9 ммоль, 0,60 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали с получением 4,55 г (выход 52%) *tert*-бутил-4-((4-

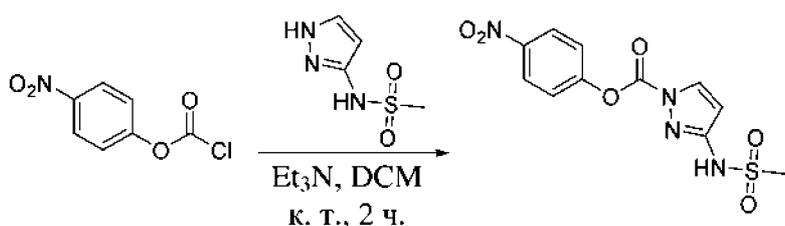
метоксибензил)амино)бутаноата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 280 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2: получение *трет*-бутил-4-((2-формил-5-(трифторметил)фенил)(4-метоксибензил)амино)бутаноата**



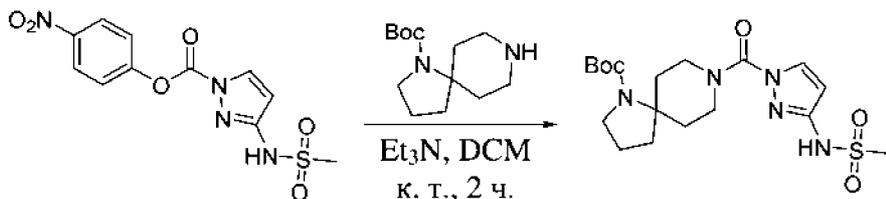
[00213] В колбу помещали *трет*-бутил-4-((4-метоксибензил)амино)бутаноат (3,00 г, 10,7 ммоль, 1,00 экв.), DMSO (35 мл), 2-фтор-4-(трифторметил)бензальдегид (2,07 г, 10,7 ммоль, 1,00 экв.) и DIPEA (4,18 г, 32,3 ммоль, 3,00 экв.) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 110°C и гасили с помощью воды (50 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (2 x 80 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 2,20 г (выход 45%) *трет*-бутил-4-((2-формил-5-(трифторметил)фенил)(4-метоксибензил)амино)бутаноата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 452 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3: получение 4-нитрофенил-3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбоксилата**



[00214] В колбу помещали *N*-(1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид (2,00 г, 12,4 ммоль, 1,00 экв.), DCM (40 мл), триэтиламин (3,77 г, 37,3 ммоль, 3,00 экв.) и 4-нитрофенилхлорформиат (2,49 г, 12,4 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 5,00 г (неочищенного) 4-нитрофенил-3-метансульфонамидо-1H-пиразол-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 327 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4: получение *tert*-бутил-8-(3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-карбоксилата**



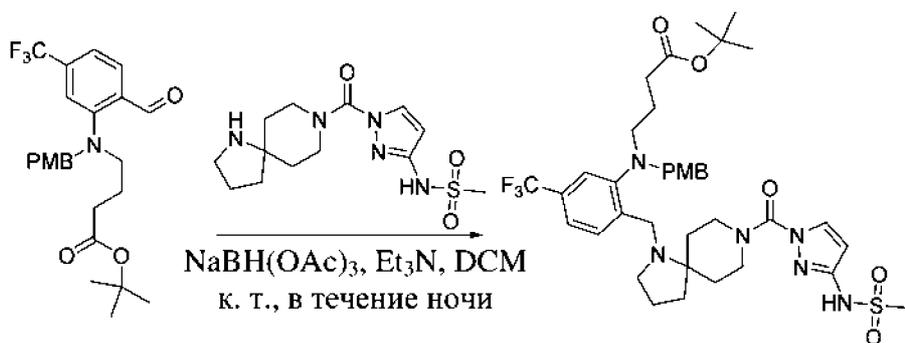
[00215] В колбу помещали 4-нитрофенил-3-метансульфонамидо-1H-пиразол-1-карбоксилат (3,65 г, 11,2 ммоль, 1,00 экв.), DCM (40 мл), *tert*-бутил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-карбоксилат (3,24 г, 13,5 ммоль, 1,20 экв.) и триэтиламин (3,39 г, 33,6 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (50 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (2 x 80 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 3,46 г (выход 72%) *tert*-бутил-8-(3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI, масса/заряд): 428 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5: получение *N*-(1-(1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида**



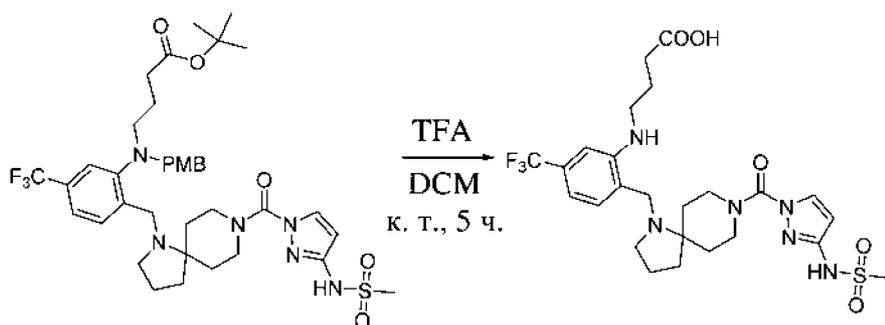
[00216] В колбу помещали *tert*-бутил-8-(3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-карбоксилат (200 мг, 0,470 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и TFA (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 250 мг (неочищенного) *N*-(1-(1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 328 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 6: получение *tert*-бутил-4-((4-метоксибензил)(2-((8-(3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)амино)бутаноата**



**[00217]** В колбу помещали *N*-(1-(1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид (153 мг, 0,470 ммоль, 1,20 экв.), DCM (10 мл), триэтиламин (118 мг, 1,17 ммоль, 3,00 экв.) и *трет*-бутил-4-((2-формил-5-(трифторметил)фенил)(4-метоксибензил)амино)бутаноат (177 мг, 0,390 ммоль, 1,00 экв.). Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (248 мг, 1,17 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (30 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (2 x 50 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 220 мг (выход 74%) *трет*-бутил-4-((4-метоксибензил)(2-((8-(3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)амино)бутаноата в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 763 [M+H]<sup>+</sup>.

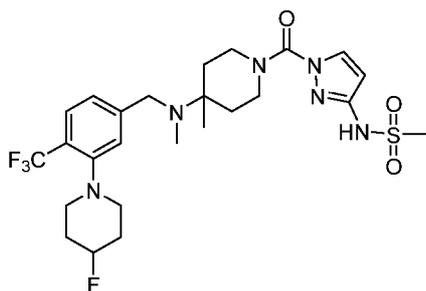
**Стадия 7: получение 4-((2-((8-(3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)амино)бутановой кислоты**



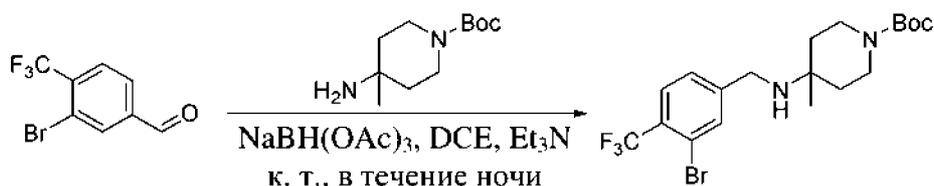
**[00218]** В колбу помещали *трет*-бутил-4-((4-метоксибензил)(2-((8-(3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)амино)бутаноат (220 мг, 0,290 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и TFA (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (400 мг) очищали с

помощью препаративной HPLC с получением 23,0 мг (выход 14%) 4-((2-((8-(3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)амино)бутановой кислоты в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) 8,04 (d,  $J = 2,8$  Гц, 1H), 7,16 (d,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 6,83 - 6,89 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,25 (d,  $J = 2,8$  Гц, 1H), 4,57-4,59 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,<sup>11</sup> - 3,<sup>18</sup> (m, 7H), 2,63 (t,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 2,4<sup>1</sup> (t,  $J = 7,4$  Гц, 2H), 2,01 - 2,12 (m, 2H), 1,90 - 1,99 (m, 4H), 1,77 - 1,85 (m, 2H), 1,51 - 1,59 (m, 2H). LCMS (ESI, масса/заряд): 587 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 2: N-(1-(4-((3-(4-фторпиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид**



**Стадия 1: получение *tert*-бутил-4-((3-бром-4-(трифторметил)бензил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата**

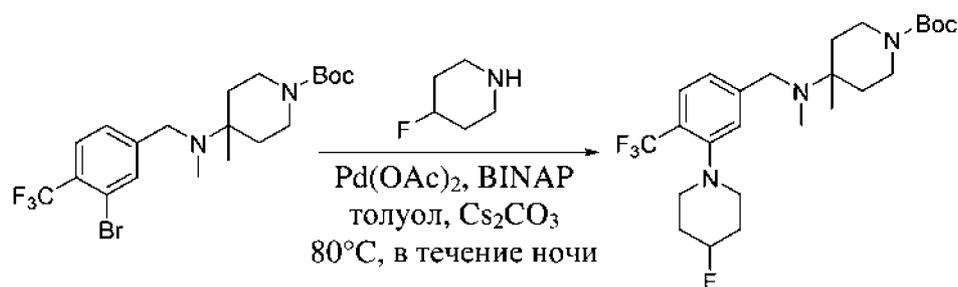


[00219] В сосуд помещали DCE (10 мл), 3-бром-4-(трифторметил)бензальдегид (252 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.), *tert*-бутил-4-амино-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (214 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.) и триэтиламин (303 мг, 2,99 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (636 мг, 3,00 ммоль, 3,00 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл), как описано в примере 1, стадия 6. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 300 мг (выход 67%) *tert*-бутил-4-((3-бром-4-(трифторметил)бензил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 451 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2: получение *tert*-бутил-4-((3-бром-4-(трифторметил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата**



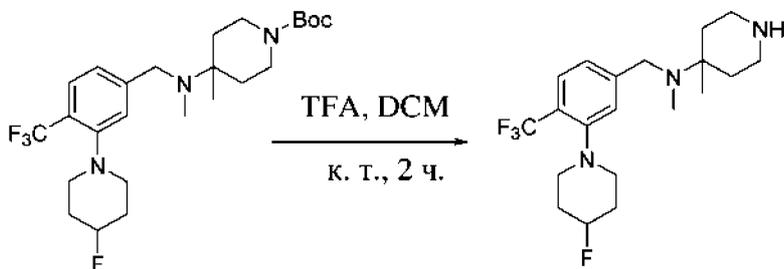
**[00220]** В сосуд помещали DCE (10 мл), *трет*-бутил-4-((3-бром-4-(трифторметил)бензил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (300 мг, 0,660 ммоль, 1,00 экв.) и параформальдегид (200 мг, 6,67 ммоль, 10,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (424 мг, 2,00 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем гасили с помощью воды (10 мл), как описано в примере 1, стадия 6. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 220 мг (выход 71%) *трет*-бутил-4-((3-бром-4-(трифторметил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 465 [M+H]<sup>+</sup>. **Стадия 3: получение *трет*-бутил-4-((3-(4-фторпиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата**



**[00221]** В сосуд помещали толуол (10 мл), *трет*-бутил-4-((3-бром-4-(трифторметил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (220 мг, 0,470 ммоль, 1,00 экв.), 4-фторпиперидин (49,0 мг, 0,480 ммоль, 1,00 экв.), карбонат цезия (464 мг, 1,42 ммоль, 3,00 экв.), ацетат палладия (21,0 мг, 0,0900 ммоль, 0,20 экв.) и 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (59,0 мг, 0,0900 ммоль, 0,20 экв.) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C и затем гасили с помощью воды (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 10 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 135 мг (выход 59%) *трет*-бутил-4-(((3-(4-фторпиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата

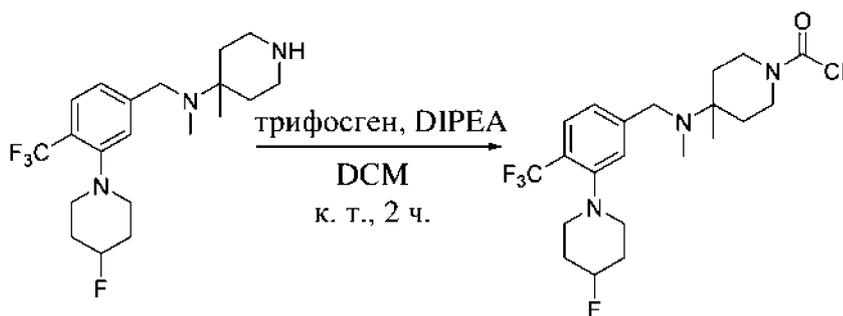
метилпиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 488 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4: получение *N*-(3-(4-фторпиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)-*N*,4-диметилпиперидин-4-амин**



[00222] В сосуд помещали *tert*-бутил-4-([3-(4-фторпиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)фенил]метил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (135 мг, 0,280 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и TFA (4 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли водой (10 мл) и значение pH раствора регулировали до 9 с помощью раствора гидроксида натрия (1 моль/л, водн.). Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 10 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 1, стадия 3, с получением 100 мг (неочищенного) *N*-(3-(4-фторпиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)-*N*,4-диметилпиперидин-4-амин в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 388 [M+H]<sup>+</sup>.

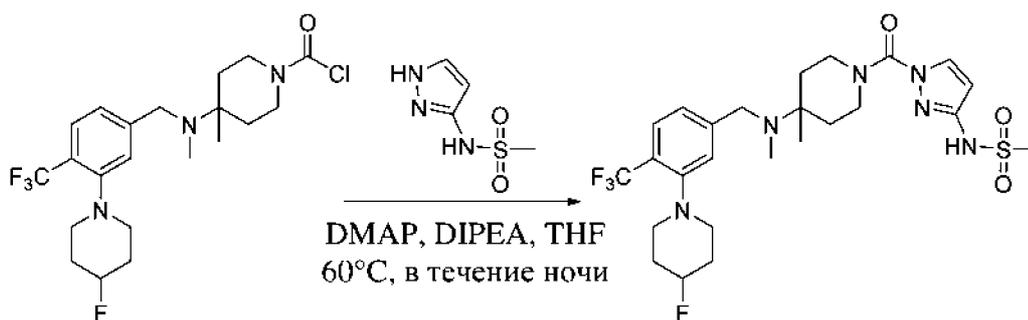
**Стадия 5: получение 4-((3-(4-фторпиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбонилхлорида**



[00223] В сосуд помещали *N*-(3-(4-фторпиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)-*N*,4-диметилпиперидин-4-амин (100 мг, 0,260 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и трифосген (38,0 мг, 0,130 ммоль, 0,50 экв.). Добавляли по каплям DIPEA (100 мг, 0,780 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 10 мл) и

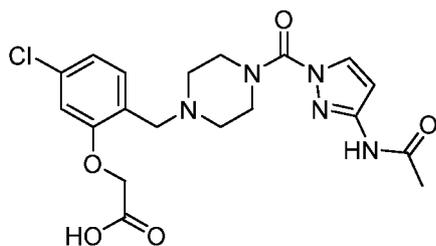
органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 100 мг (неочищенного) 4-((3-(4-фторпиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбонилхлорида в виде желтого масла.

**Стадия 6: получение *N*-(1-(4-((3-(4-фторпиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида**

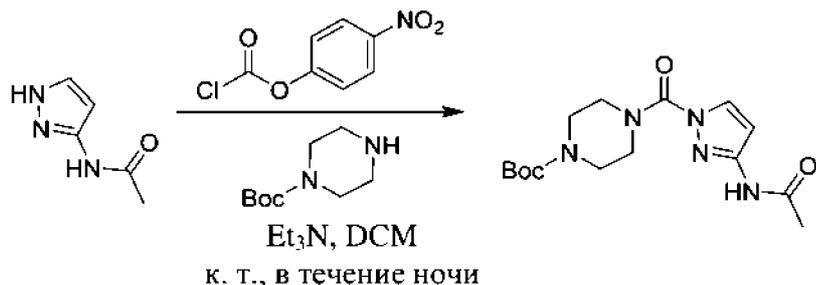


**[00224]** В сосуд помещали THF (10 мл), 4-((3-(4-фторпиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбонилхлорид (100 мг, 0,220 ммоль, 1,00 экв.), *N*-(1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид (36,0 мг, 0,220 ммоль, 1,00 экв.), 4-диметиламинопиридин (5,00 мг, 0,0400 ммоль, 0,20 экв.) и DIPEA (86,0 мг, 0,670 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60°C и разбавляли с помощью воды (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 10 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (150 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 6,2 мг (выход 5%) *N*-(1-(4-((3-(4-фторпиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,04 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,72 - 4,96 (m, 1H), 3,87 - 4,08 (m, 2H), 3,66 - 3,86 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,03 - 3,12 (m, 2H), 2,79 - 2,88 (m, 2H), 2,1<sup>1</sup> (s, 3H), 1,93 - 2,08 (m, 6H), 1,48 - 1,70 (m, 3H), 1,07 (s, 3H). LCMS (ESI, масса/заряд): 575 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 3: 2-(2-((4-(3-ацетидамо-1H-пиразол-1-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-хлорфенокси)уксусная кислота**



**Стадия 1: получение *tert*-бутил-4-(3-ацетамидо-1H-пиразол-1-карбонил)пиперазин-1-карбоксилата**

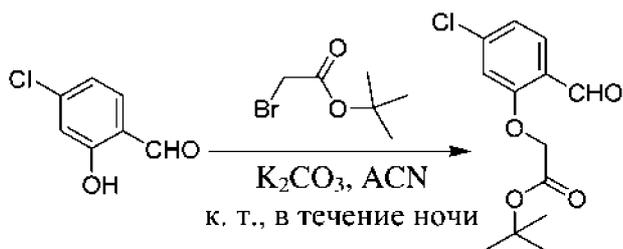


**[00225]** В колбу помещали *N*-(1H-пиразол-3-ил)ацетамид (5,00 г, 40,0 ммоль, 1,00 экв.), триэтиламин (16,2 г, 160 ммоль, 4,00 экв.) и DCM (40 мл). Затем добавляли 4-нитрофенилхлорформиат (8,89 г, 44,1 ммоль, 1,10 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и затем добавляли *tert*-бутилпиперазин-1-карбоксилат (7,44 г, 40,0 ммоль, 1,00 экв.), как описано в примере 1, стадия 1. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 9,00 г (выход 67%) *tert*-бутил-4-(3-ацетамидо-1H-пиразол-1-карбонил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI, масса/заряд): 338 [M+H]<sup>+</sup>. **Стадия 2: получение *N*-(1-(пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамида**

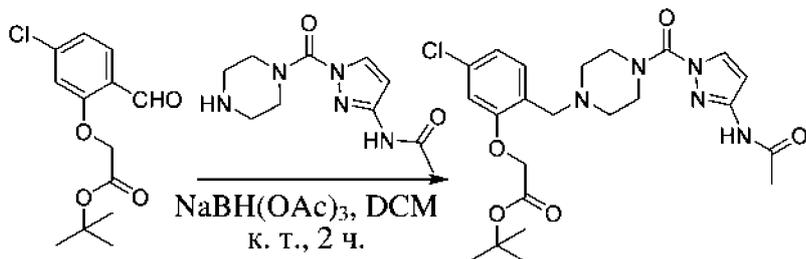


**[00226]** В сосуд помещали *tert*-бутил-4-[(3-ацетамидо-1H-пиразол-1-ил)карбонил]пиперазин-1-карбоксилат (240 мг, 0,720 ммоль, 1,00 экв.), TFA (4 мл) и DCM (30 мл), как описано в примере 1, стадия 3, с получением 168 мг (количественно) *N*-(1-(пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамида в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI, масса/заряд): 238 [M+H]<sup>+</sup>.

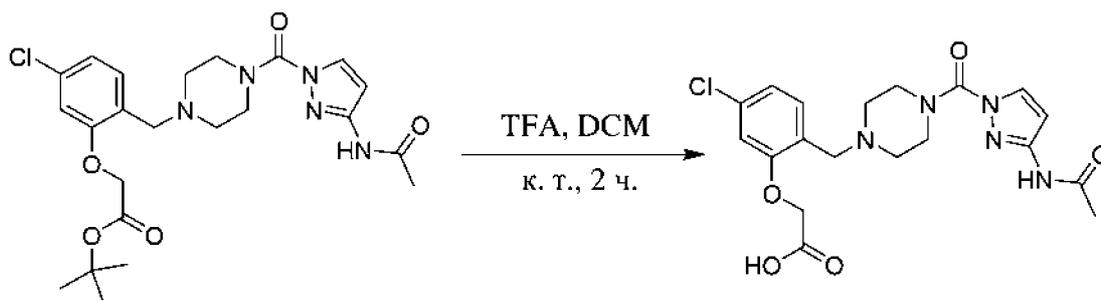
**Стадия 3: получение *tert*-бутил-2-(5-хлор-2-формилфенокси)ацетата**



**[00227]** В сосуд помещали 4-хлор-2-гидроксibenзальдегид (1,00 г, 6,39 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-2-бромацетат (1,38 г, 7,07 ммоль, 1,10 экв.), карбонат калия (1,77 г, 12,8 ммоль, 2,00 экв.) и ACN (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью воды (3 x 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 420 мг (выход 24%) *трет*-бутил-2-(5-хлор-2-формилфенокси)ацетата в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI, масса/заряд): 271 [M+H]<sup>+</sup>. **Стадия 4: получение *трет*-бутил-2-(2-((4-(3-ацетидамо-1H-пиразол-1-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-хлорфенокси)ацетата**

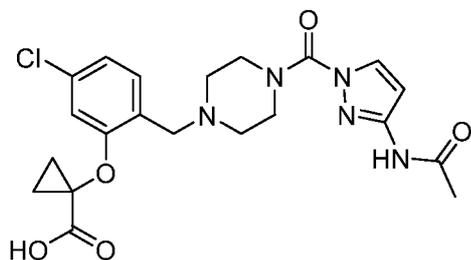


**[00228]** В сосуд помещали *N*-[1-[(пиперазин-1-ил)карбонил]-1H-пиразол-3-ил]ацетидаид (143 мг, 0,600 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-2-(5-хлор-2-формилфенокси)ацетат (178 мг, 0,660 ммоль, 1,10 экв.) и DCM (15 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (255 мг, 1,20 ммоль, 2,00 экв.), как описано в примере 1, стадия 6. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 200 мг (выход 67%) *трет*-бутил-2-(2-((4-(3-ацетидамо-1H-пиразол-1-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-хлорфенокси)ацетата в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI, масса/заряд): 492 [M+H]<sup>+</sup>. **Стадия 5: получение 2-(2-((4-(3-ацетидамо-1H-пиразол-1-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-хлорфенокси)уксусной кислоты**



**[00229]** В сосуд помещали *tert*-бутил-2-[5-хлор-2-([4-[(3-ацетиамидо-1H-пиразол-1-ил)карбонил]пиперазин-1-ил)метил]фенокси]ацетат (200 мг, 0,410 ммоль, 1,00 экв.), TFA (2 мл) и DCM (15 мл), как описано в примере 1, стадия 1. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением 22,6 мг (выход 13%) 2-2-((4-(3-ацетиамидо-1H-пиразол-1-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-хлорфенокси)уксусной кислоты в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР: (300 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,<sup>1</sup>0 (s, 1H), 7,19 - 7,41 (m, 2H), 7,01 - 7,12 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,01 - 4,21 (m, 6H), 3,15 - 3,28 (m, 4H), 2,<sup>1</sup>0 (s, 3H). LCMS (ESI, масса/заряд): 436 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 4: 1-(2-((4-(3-ацетиамидо-1H-пиразол-1-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-хлорфенокси)циклопропан-1-карбоновая кислота**



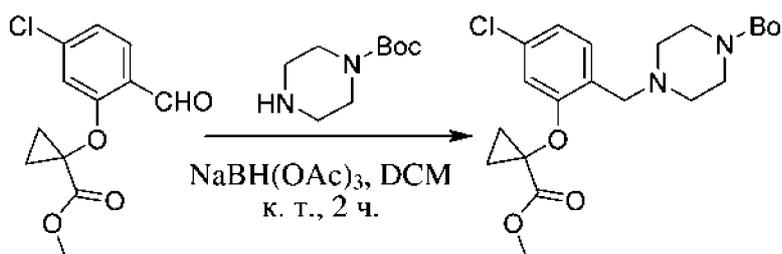
**Стадия 1: получение метил-1-(5-хлор-2-формилфенокси)циклопропан-1-карбоксилата**



**[00230]** В сосуд помещали метил-1-гидроксициклопропан-1-карбоксилат (1,28 г, 11,0 ммоль, 1,10 экв.) и THF (20 мл). Добавляли по каплям гидрид натрия (60% в масле, 600 мг, 15,0 ммоль, 1,50 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч. при комнатной температуре. Затем добавляли 4-хлор-2-фторбензальдегид (1,59 г, 10,0 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью воды (3 x 10 мл), высушивали над

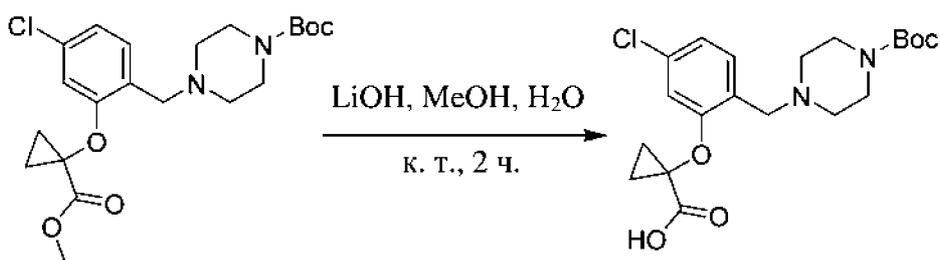
безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 500 мг (выход 20%) метил-1-(5-хлор-2-формилфенокси)циклопропан-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 255 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2:** получение *трет*-бутил-4-(4-хлор-2-(1-(метоксикарбонил)циклопропокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата



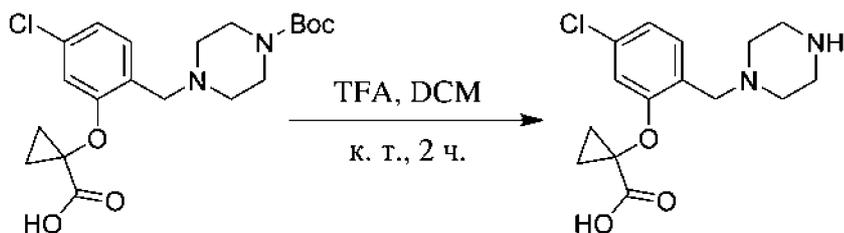
[00231] В сосуд помещали *трет*-бутилпиперазин-1-карбоксилат (186 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.), метил-1-(5-хлор-2-формилфенокси)циклопропан-1-карбоксилат (280 мг, 1,10 ммоль, 1,10 экв.) и DCM (15 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре и затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (424 мг, 2,00 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл), как описано в примере 1, стадия 6. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 320 мг (выход 75%) *трет*-бутил-4-(4-хлор-2-(1-(метоксикарбонил)циклопропокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 425 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3:** получение 1-(2-((4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-хлорфенокси)циклопропан-1-карбоновой кислоты

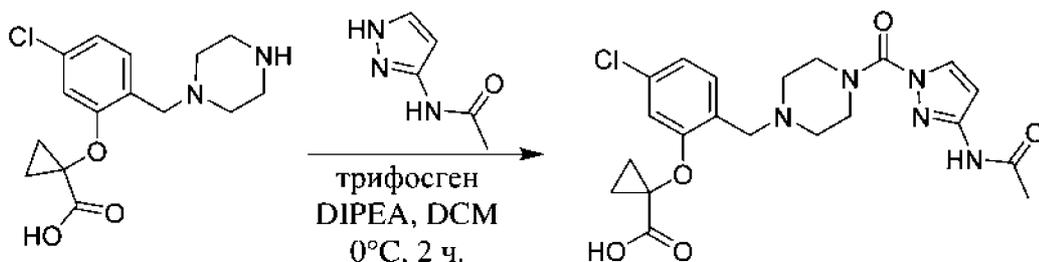


[00232] В 40-мл сосуд помещали *трет*-бутил-4-(4-хлор-2-(1-(метоксикарбонил)циклопропокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (320 мг, 0,750 ммоль, 1,00 экв.), гидроксид лития (54,0 мг, 2,25 ммоль, 3,00 экв.), MeOH (20 мл) и воду (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Полученный раствор гасили с помощью воды (20 мл). Значение pH раствора регулировали до 5~6 с помощью хлористоводородной

кислоты (1 М). Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 20 мл), промывали с помощью воды (3 x 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 280 мг (выход 90%) 1-(2-((4-(*tert*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-хлорфенокси)циклопропан-1-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 411 [M+H]<sup>+</sup>. **Стадия 4: получение 1-(5-хлор-2-(пиперазин-1-илметил)фенокси)циклопропан-1-карбоновой кислоты**



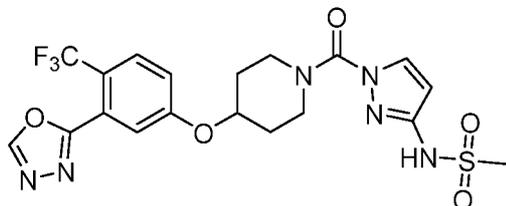
**[00233]** В сосуд помещали 1-(2-((4-(*tert*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-хлорфенокси)циклопропан-1-карбоновую кислоту (280 мг, 0,680 ммоль, 1,00 экв.), TFA (2 мл) и DCM (15 мл), как описано в примере 1, стадия 3, с получением 211 мг (количественно) 1-(5-хлор-2-(пиперазин-1-илметил)фенокси)циклопропан-1-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 311 [M+H]<sup>+</sup>. **Стадия 5: получение 1-(2-((4-(3-ацетидамо-1H-пиразол-1-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-хлорфенокси)циклопропан-1-карбоновой кислоты**



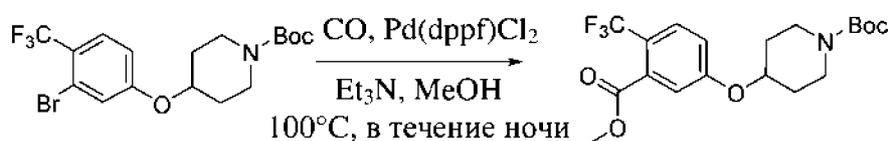
**[00234]** В сосуд помещали *N*-(1H-пиразол-3-ил)ацетамид (85,0 мг, 0,680 ммоль, 1,00 экв.), трифосген (101 мг, 0,340 ммоль, 0,50 экв.) и DCM (15 мл). Затем добавляли DIPEA (529 мг, 4,10 ммоль, 6,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Затем добавляли 1-(5-хлор-2-(пиперазин-1-илметил)фенокси)циклопропан-1-карбоновую кислоту (211 мг, 0,680 ммоль, 1,00 экв.), как описано в примере 2, стадия 5. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением 56,0 мг (выход 18%) 1-(2-((4-(3-ацетидамо-1H-пиразол-1-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-хлорфенокси)циклопропан-1-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР: (300 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,08 (s, 1H), 7,27 - 7,41 (m, 2H),

6,98 - 7,12 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,05 (br, 6H), 3,12 (br, 4H), 2,11 (s, 3H), 1,41 -1,51 (m, 2H), 1,21 -1,32 (m, 2H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 462 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 5: N-(1-(4-(3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид**

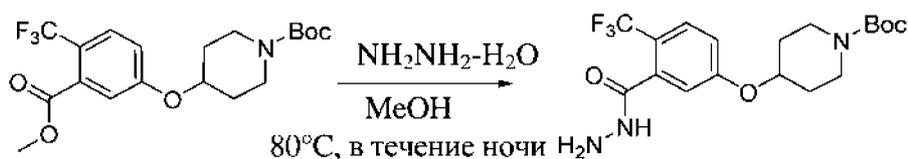


**Стадия 1: синтез *трет*-бутил-4-(3-(метоксикарбонил)-4-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата**



[00235] В 30-мл бак реактора под давлением помещали *трет*-бутил-4-[3-бром-4-(трифторметил)фенокси]пиперидин-1-карбоксилат (1,00 г, 2,36 ммоль, 1,00 экв.), [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (173 мг, 0,236 ммоль, 0,10 экв.), метанол (10 мл) и триэтиламин (715 мг, 7,08 ммоль, 3,00 экв.). Вводили монооксид углерода и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C до гашения водой (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 0,750 г (выход 79%) *трет*-бутил-4-(3-(метоксикарбонил)-4-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 404 [M+H]<sup>+</sup>.

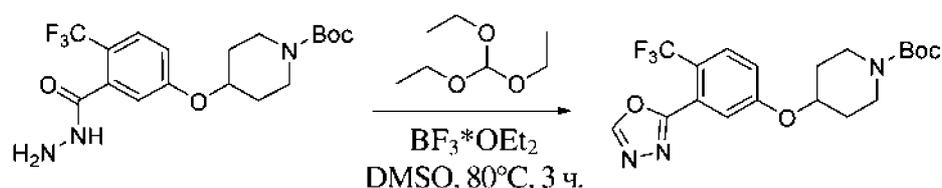
**Стадия 2: синтез *трет*-бутил-4-(3-(гидразинкарбонил)-4-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата**



[00236] В колбу помещали *трет*-бутил-4-(3-(метоксикарбонил)-4-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат (750 мг, 1,86 ммоль, 1,00 экв.), метанол (30 мл) и гидрат гидразина (465 мг, 9,29 ммоль, 5,00 экв.). Реакционную смесь

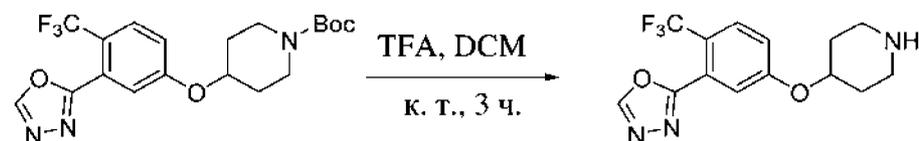
перемешивали в течение ночи при 80°C и гасили с помощью воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле с получением 573 мг (выход 76%) *трет*-бутил-4-(3-(гидразинкарбонил)-4-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 404 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3: синтез *трет*-бутил-4-(3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата**



**[00237] В** колбу помещали *трет*-бутил-4-(3-(гидразинкарбонил)-4-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат (130 мг, 0,320 ммоль, 1,00 экв.), диметилсульфоксид (10 мл) и (диэтоксиметокси)этан (191 мг, 1,29 ммоль, 4,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре до добавления диэтилового эфира трифторида бора (55,0 мг, 0,390 ммоль, 1,20 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при 80°C и гасили с помощью воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 40,0 мг (выход 30%) *трет*-бутил-4-(3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 414 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4: синтез 2-(5-(пиперидин-4-илокси)-2-(трифторметил)фенил)-1,3,4-оксадиазола**



**[00238] В** колбу помещали *трет*-бутил-4-(3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат (80,0 мг, 0,190 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (4 мл) и трифторуксусную кислоту (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с

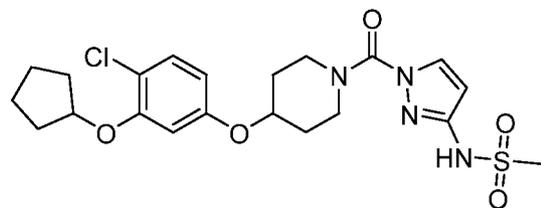
получением 100 мг (неочищенного) 2-(5-(пиперидин-4-илокси)-2-(трифторметил)фенил)-1,3,4-оксадиазола. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 314 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5: синтез N-(1-(4-(3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида**

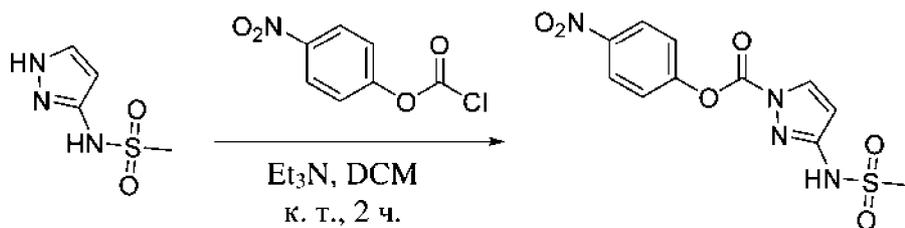


**[00239]** В сосуд помещали 4-нитрофенил-3-метансульфонамидо-1H-пиразол-1-карбоксилат (104 мг, 0,320 ммоль, 2,00 экв.), дихлорметан (10 мл) и 2-(5-(пиперидин-4-илокси)-2-(трифторметил)фенил)-1,3,4-оксадиазол (48,6 мг, 0,160 ммоль, 1,00 экв.) в атмосфере азота. Добавляли по каплям N,N-диизопропилэтиламин (60,0 мг, 0,470 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C и полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью дихлорметана (3 x 10 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (160 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 25,8 мг (выход 33%) N-(1-(4-(3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,61 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,60 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,19 - 7,22 (m, 1H), 6,34 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 4,77 - 4,82 (m, 1H), 3,93 - 3,99 (m, 4H), 3,18 (s, 3H), 2,10 - 2,17 (m, 2H), 1,97 - 2,03 (m, 2H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 501 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 6: N-(1-(4-(4-хлор-3-(циклопентилокси)фенокси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид**



**Стадия 1: получение 4-нитрофенил-3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбоксилата**



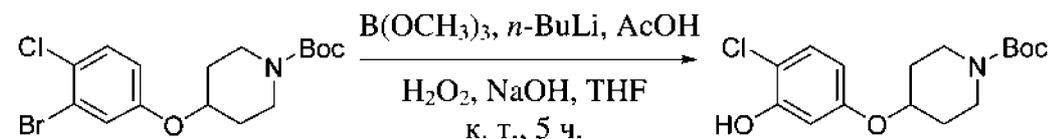
**[00240]** В сосуд помещали *N*-(1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид (172 мг, 1,07 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (10 мл) и 4-нитрофенилхлорформиат (237 мг, 1,18 ммоль, 1,10 экв.). Добавляли триэтиламин (324 мг, 3,21 ммоль, 3,00 экв.), как описано в примере 1, стадия 1. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 360 мг (неочищенного) 4-нитрофенил-3-метансульфонамидо-1H-пиразол-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 327 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2: получение *трет*-бутил-4-(3-бром-4-хлорфенокси)пиперидин-1-карбоксилата**



**[00241]** В колбу помещали *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (2,88 г, 14,3 ммоль, 1,50 экв.), *N,N*-диметилформаид (20 мл) и гидрид натрия (574 мг, 14,3 ммоль, 1,50 экв., 60% в минеральном масле). Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч. при 0°C. Добавляли 2-бром-1-хлор-4-фторбензол (2,00 г, 9,55 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (20 мл), как описано в примере 1, стадия 4. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 2,62 г (выход 70%) *трет*-бутил-4-(3-бром-4-хлорфенокси)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 390 [M+H]<sup>+</sup>.

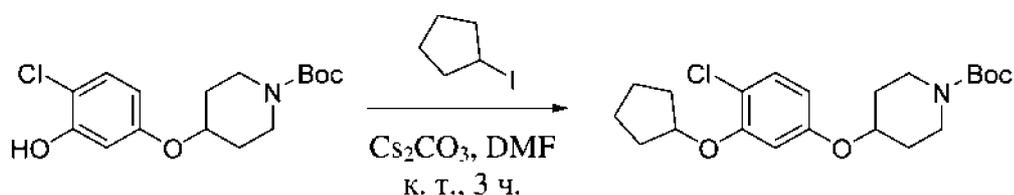
**Стадия 3: получение *трет*-бутил-4-(4-хлор-3-гидроксифенокси)пиперидин-1-карбоксилата**



**[00242]** В колбу помещали *трет*-бутил-4-(3-бром-4-хлорфенокси)пиперидин-1-карбоксилат (585 мг, 1,50 ммоль, 1,00 экв.), триметилборат (203 мг, 1,95 ммоль, 1,30 экв.) и THF (10 мл) в атмосфере азота. Смесь охлаждали до -78°C. Добавляли по каплям *n*-бутиллитий (0,78 мл,

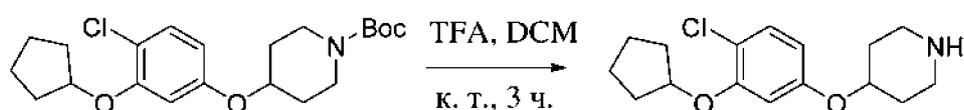
1,95 ммоль, 1,30 экв., 2,5 М в гексане) при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 0,5 ч. Добавляли уксусную кислоту (180 мг, 3,00 ммоль, 2,00 экв.) при  $-20^{\circ}\text{C}$ . Добавляли по каплям пероксид водорода (855 мг, 7,50 ммоль, 5,00 экв., 30% в воде) при  $-10^{\circ}\text{C}$  в течение 5 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч. при комнатной температуре и гасили с помощью насыщенного раствора тиосульфата натрия (20 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 300 мг (выход 61%) *трет*-бутил-4-(4-хлор-3-гидроксифенокси)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 328  $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ .

**Стадия 4: получение *трет*-бутил-4-(4-хлор-3-(циклопентилокси)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата**



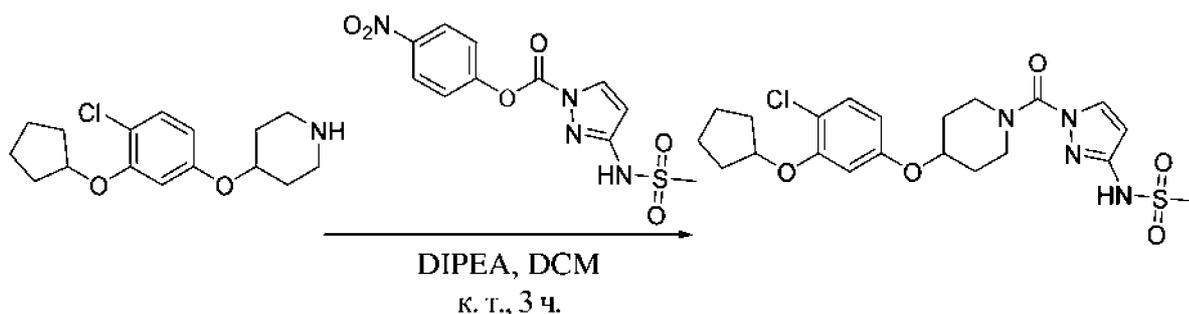
[00243] В колбу помещали *трет*-бутил-4-(4-хлор-3-гидроксифенокси)пиперидин-1-карбоксилат (300 мг, 0,920 ммоль, 1,00 экв.), N,N-диметилформамид (5 мл), йодциклопентан (359 мг, 1,83 ммоль, 2,00 экв.) и карбонат цезия (897 мг, 2,75 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл), как описано в примере 3, стадия 3. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 260 мг (выход 72%) *трет*-бутил-4-(4-хлор-3-(циклопентилокси)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 396  $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ .

**Стадия 5: получение 4-(4-хлор-3-(циклопентилокси)фенокси)пиперидина**



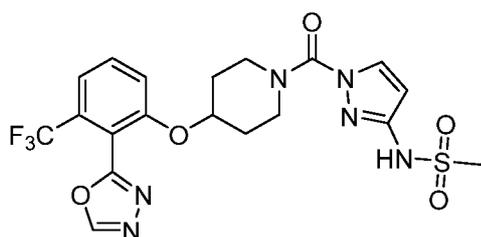
[00244] В колбу помещали *трет*-бутил-4-(4-хлор-3-(циклопентилокси)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат (260 мг, 0,660 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и TFA (2 мл), как описано в примере 1, стадия 3, с получением 294 мг (неочищенного) 4-(4-хлор-3-(циклопентилокси)фенокси)пиперидина в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 296  $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ .

**Стадия 6: получение N-(1-(4-(4-хлор-3-(циклопентилокси)фенокси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида**

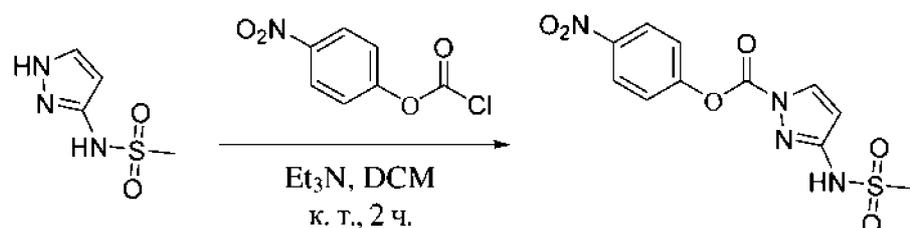


**[00245]** В сосуд помещали 4-нитрофенил-3-метансульфонамидо-1H-пиразол-1-карбоксилат (430 мг, 1,32 ммоль, 2,00 экв.), 4-(4-хлор-3-(циклопентилокси)фенокси)пиперидин (194 мг, 0,658 ммоль, 1,00 экв.) и DCM (10 мл) в атмосфере азота. Добавляли по каплям DIPEA (255 мг, 1,98 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 10 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (250 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 88,2 мг (выход 28%) *N*-(1-(4-(4-хлор-3-(циклопентилокси)фенокси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,08 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,54 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,43 - 6,46 (m, 1H), 6,34 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 4,77 - 4,80 (m, 1H), 4,56 - 4,59 (m, <sup>1</sup>H), 3,85 - 3,97 (m, 4H), 3,17 (s, 3H), 2,02 - 2,10 (m, 2H), 1,85 - 1,99 (m, 8H), 1,64 - 1,67 (m, 2H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 505 [M+Na]<sup>+</sup>.

**Пример 7:** *N*-(1-(4-(2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид



**Стадия 1:** получение 4-нитрофенил-3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбоксилата



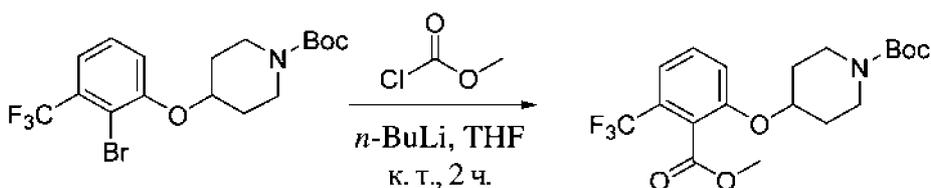
**[00246]** В сосуд помещали *N*-(1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид (172 мг, 1,07 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (10 мл) и 4-нитрофенилхлорформиат (237 мг, 1,18 ммоль, 1,10 экв.). Добавляли триэтиламин (324 мг, 3,21 ммоль, 3,00 экв.), как описано в примере 1, стадия 1, с получением 360 мг (неочищенного) 4-нитрофенил-3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 327 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2: получение *трет*-бутил-4-(2-бром-3-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата**



**[00247]** В колбу помещали *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (1,24 г, 6,16 ммоль, 1,50 экв.) и *N,N*-диметилформаид (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч. при 0°C. Добавляли гидрид натрия (247 мг, 6,16 ммоль, 1,50 экв., 60% в минеральном масле). Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч. при 0°C. Добавляли 2-бром-1-фтор-3-(трифторметил)бензол (1,00 г, 4,12 ммоль, 1,00 экв.), как описано в примере 4, стадия 1. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 1,30 г (выход 74%) *трет*-бутил-4-(2-бром-3-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 424 [M+H]<sup>+</sup>.

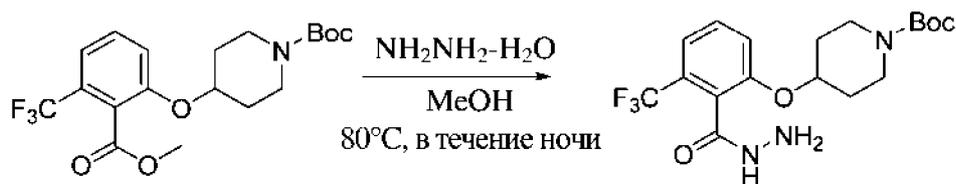
**Стадия 3: получение *трет*-бутил-4-(2-(метоксикарбонил)-3-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата**



**[00248]** В колбу помещали *трет*-бутил-4-(2-бром-3-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат (1,80 г, 4,18 ммоль, 1,00 экв.) в атмосфере азота. Добавляли THF (10 мл). Добавляли по каплям *n*-бутиллитий (2 мл, 5,02 ммоль, 1,20 экв., 2,5 М в *n*-гексане) при -78°C. Смесь перемешивали в течение 15 мин. при -78°C. Добавляли хлор(метокси)метанон (1,19 г, 12,6 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с

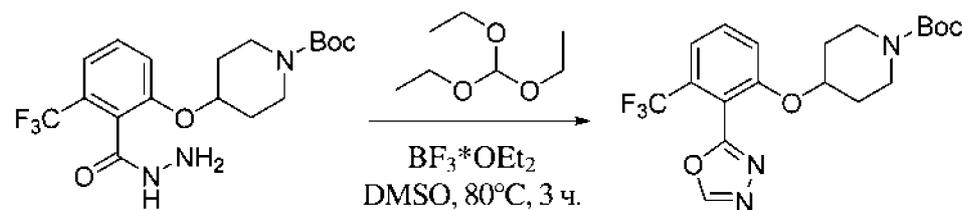
помощью солевого раствора (2 x 20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 0,180 г (выход 11%) *трет*-бутил-4-(2-(метоксикарбонил)-3-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 404 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4:** получение *трет*-бутил-4-(2-(гидразинкарбонил)-3-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата



**[00249] В** колбу помещали *трет*-бутил-4-(2-(метоксикарбонил)-3-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат (300 мг, 0,740 ммоль, 1,00 экв.), гидрат гидразина (247 мг, 3,70 ммоль, 5,00 экв., 80% в воде) и MeOH (40 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C и гасили с помощью воды (10 мл), как описано в примере 5, стадия 4. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 199 мг (выход 66%) *трет*-бутил-4-(2-(гидразинкарбонил)-3-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 404 [M+H]<sup>+</sup>.

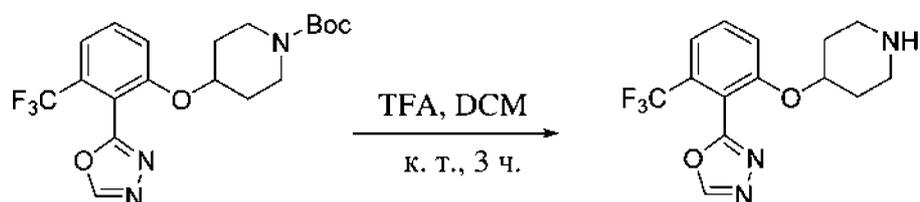
**Стадия 5:** получение *трет*-бутил-4-(2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата



**[00250] В** колбу помещали *трет*-бутил-4-(2-(гидразинкарбонил)-3-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат (199 мг, 0,490 ммоль, 1,00 экв.), DMSO (10 мл) и (диэтоксиметокси)этан (293 мг, 1,98 ммоль, 4,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Добавляли эфират трифторида бора (84,2 мг, 0,588 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при 80°C и гасили с помощью воды (10 мл), как описано в примере 5, стадия 5. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 33,0 мг (выход 16%) *трет*-

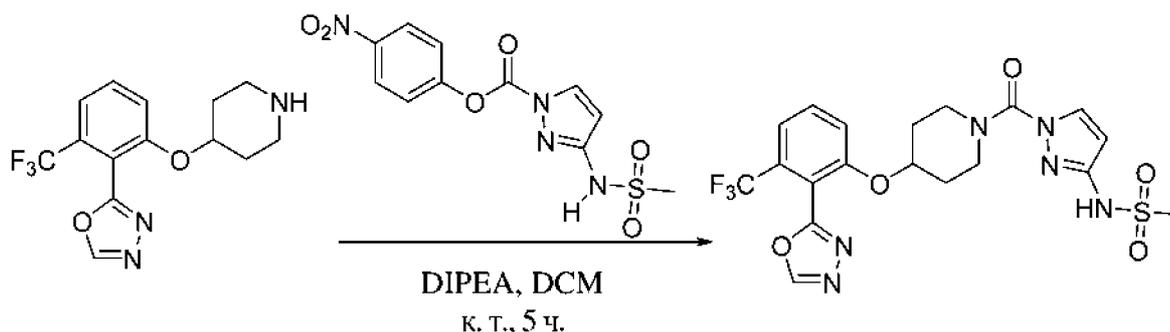
бутил-4-(2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 414 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 6: получение 2-(2-(пиперидин-4-илокси)-6-(трифторметил)фенил)-1,3,4-оксадиазола**



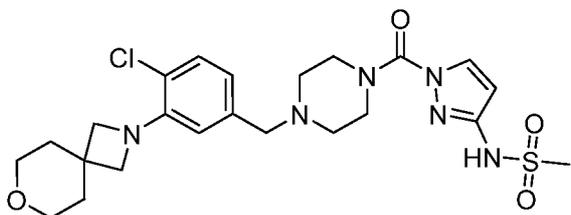
**[00251]** В колбу помещали *tert*-бутил-4-(2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат (33,0 мг, 0,0800 ммоль, 1,00 экв.), DCM (4 мл) и TFA (1 мл), как описано в примере 1, стадия 3, с получением 30,0 мг (неочищенного) 2-(2-(пиперидин-4-илокси)-6-(трифторметил)фенил)-1,3,4-оксадиазола в виде красного масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 314 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 7: получение *N*-(1-(4-(2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида**



**[00252]** В сосуд помещали 2-(2-(пиперидин-4-илокси)-6-(трифторметил)фенил)-1,3,4-оксадиазол (20,0 мг, 0,0639 ммоль, 1,00 экв.), 4-нитрофенил-3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбоксилат (52,2 мг, 0,160 ммоль, 2,50 экв.) и DCM (5 мл) в атмосфере азота. Добавляли по каплям DIPEA (24,8 мг, 0,192 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч. при комнатной температуре и гасили с помощью воды (5 мл), как описано в примере 2, стадия 6. Неочищенный продукт (200 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 10,5 мг (выход 33%) *N*-(1-(4-(2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,60 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,08 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,3<sup>1</sup> (s, 1H), 6,36 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 4,97 (br, 1H) 4,10 - 4,13 (m, 2H), 3,91 - 3,93 (m, 2H), 3,<sup>1</sup>6 (s, 3H), 2,03 - 2,16 (m, 4H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 501 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 8:** *N*-(1-(4-(4-хлор-3-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид

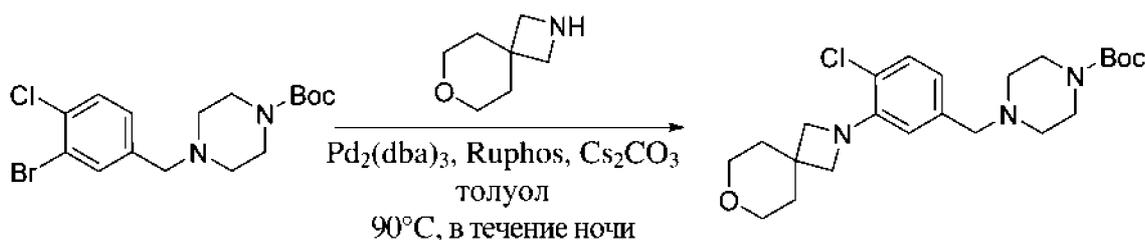


**Стадия 1:** получение *трет*-бутил-4-(3-бром-4-хлорбензил)пиперазин-1-карбоксилата



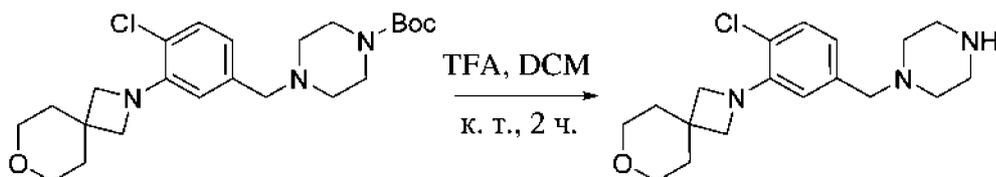
**[00253]** В колбу помещали 3-бром-4-хлорбензальдегид (1,00 г, 4,56 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутилпиперазин-1-карбоксилат (1,02 г, 5,48 ммоль, 1,20 экв.), триэтиламин (1,38 г, 13,7 ммоль, 3,00 экв.) и DCE (10 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (2,90 г, 13,7 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл), как описано в примере 1, стадия 6. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 1,50 г (выход 84%) *трет*-бутил-4-(3-бром-4-хлорбензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде белого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 389 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2:** получение *трет*-бутил-4-(4-хлор-3-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата

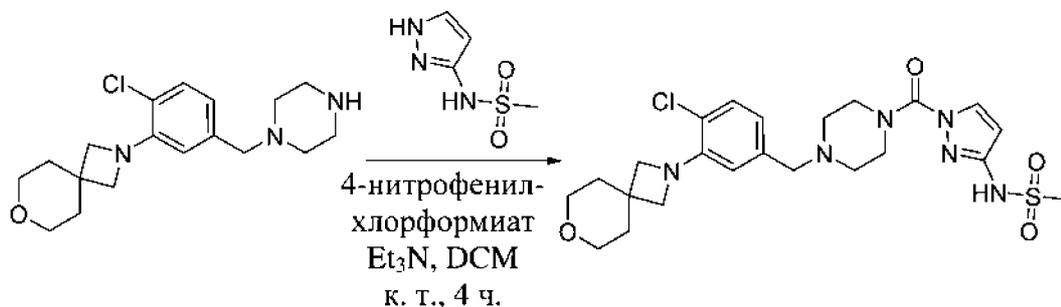


**[00254]** В колбу помещали *трет*-бутил-4-(3-бром-4-хлорбензил)пиперазин-1-карбоксилат (200 мг, 0,513 ммоль, 1,00 экв.), 7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан (78,2 мг, 0,616 ммоль, 1,20 экв.), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (23,5 мг, 0,0256 ммоль, 0,05 экв.), дициклогексил(2',6'-диизопропоксибифенил-2-ил)фосфин (47,9 мг, 0,102 ммоль, 0,20 экв.), карбонат цезия (502 мг, 1,54 ммоль, 3,00 экв.) и толуол (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 90°C и гасили с помощью воды (5 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью

солевого раствора (2 x 5 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 105 мг (выход 47%) *трет*-бутил-4-(4-хлор-3-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 436 [M+H]<sup>+</sup>. **Стадия 3: получение 2-(2-хлор-5-(пиперазин-1-илметил)фенил)-7-окса-2-азаспиро[3.5]нонана**



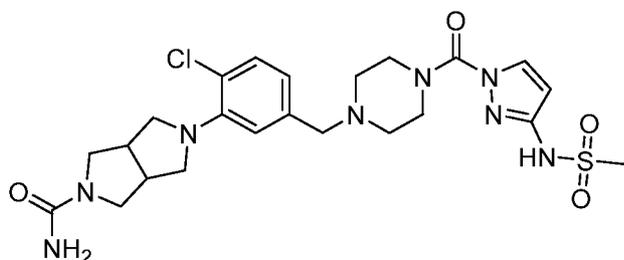
**[00255]** В колбу помещали *трет*-бутил-4-(4-хлор-3-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (105 мг, 0,241 ммоль, 1,00 экв.), DCM (4 мл) и TFA (1 мл), как описано в примере 1, стадия 3, с получением 100 мг (неочищенного) 2-(2-хлор-5-(пиперазин-1-илметил)фенил)-7-окса-2-азаспиро[3.5]нонана в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 336 [M+H]<sup>+</sup>. **Стадия 4: получение *N*-(1-(4-(4-хлор-3-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида**



**[00256]** В колбу помещали 4-нитрофенилхлорформиат (114 мг, 0,564 ммоль, 2,10 экв.), DCM (5 мл) и *N*-(1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид (86,2 мг, 0,535 ммоль, 2,00 экв.). Добавляли по каплям триэтиламин (108 мг, 1,07 ммоль, 4,00 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Добавляли 2-(2-хлор-5-(пиперазин-1-илметил)фенил)-7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан (90,0 мг, 0,268 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и гасили с помощью воды (5 мл), как описано в примере 1, стадия 1. Неочищенный продукт (140 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 56,0 мг (выход 40%) *N*-(1-(4-(4-хлор-3-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, Хлороформ-*d*) δ

8,04 (d,  $J = 3,0$  Гц, 1H), 7,15 (d,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 6,65 - 6,68 (m, 1H), 6,50 (br, 1H), 6,31 (d,  $J = 3,0$  Гц, 1H), 3,86 - 3,89 (m, 8H), 3,66 - 3,70 (m, 4H), 3,50 (br, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,56 (br, 4H), 1,83 - 1,86 (m, 4H). LCMS (ESI, масса/заряд): 523 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 9: 5-(2-хлор-5-((4-(3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксамид**

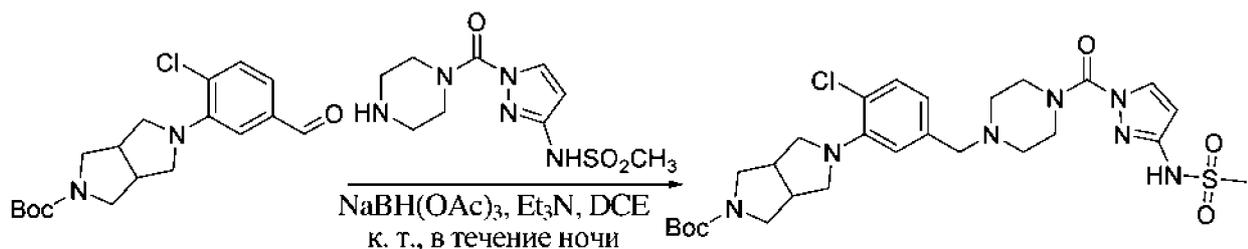


**Стадия 1: получение *трет*-бутил-5-(2-хлор-5-формилфенил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата**



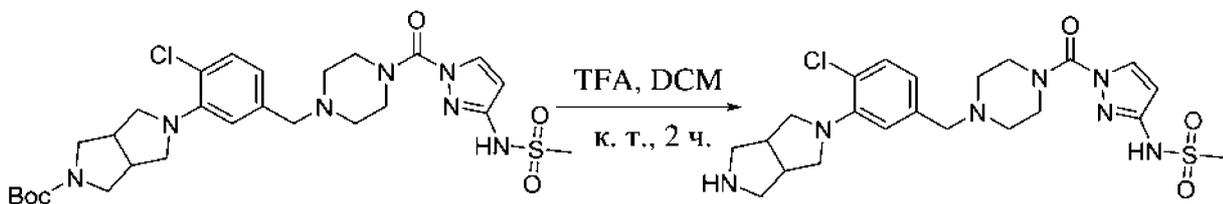
[00257] В колбу помещали 3-бром-4-хлорбензальдегид (4,00 г, 18,2 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутилоктагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоксилат (5,83 г, 27,5 ммоль, 1,50 экв.), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (838 мг, 0,920 ммоль, 0,05 экв.), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (1,71 г, 2,75 ммоль, 0,15 экв.), карбонат цезия (17,9 г, 54,9 ммоль, 3,00 экв.) и толуол (50 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 90°C и гасили с помощью воды (100 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 100 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 5,00 г (выход 78%) *трет*-бутил-5-(2-хлор-5-формилфенил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 351 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2: получение *трет*-бутил-5-(2-хлор-5-((4-(3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата**



**[00258]** В колбу помещали *tert*-бутил-5-(2-хлор-5-формилфенил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (1,40 г, 3,99 ммоль, 1,00 экв.), DCE (20 мл), *N*-[1-[(пиперазин-1-ил)карбонил]-1H-пиразол-3-ил]метансульфонамид (1,42 г, 5,20 ммоль, 1,30 экв.) и триэтиламин (1,21 г, 11,9 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (2,54 г, 12,0 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (20 мл), как описано в примере 1, стадия 6. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 1,73 г (выход 71%) *tert*-бутил-5-(2-хлор-5-((4-(3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 608 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3: получение *N*-(1-(4-(4-хлор-3-(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида**



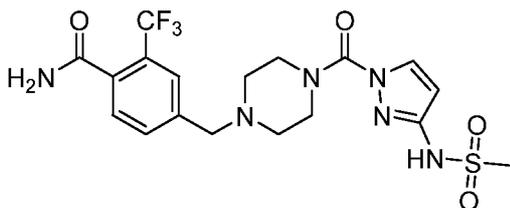
**[00259]** В колбу помещали *tert*-бутил-5-(2-хлор-5-((4-(3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (250 мг, 0,410 ммоль, 1,00 экв.), DCM (5 мл) и TFA (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Смесь растворяли в насыщенном растворе NaHCO<sub>3</sub> (10 мл), как описано в примере 1, стадия 3. Неочищенный продукт (200 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 57,0 мг (выход 27%) *N*-(1-(4-(4-хлор-3-(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 508 [M+H]<sup>+</sup>. **Стадия 4: получение 5-(2-хлор-5-((4-(3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-**

**карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксамида**

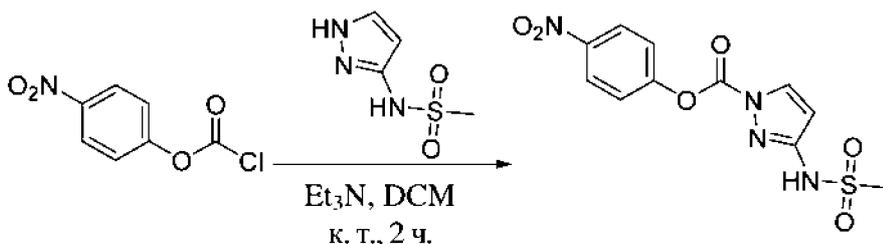


**[00260]** В 50-мл круглодонную колбу помещали *N*-(1-(4-(4-хлор-3-(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид (167 мг, 0,329 ммоль, 1,00 экв.), DCM (5-мл) и изоцианатотриметилсилан (75,7 мг, 0,658 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (200 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 36,0 мг (выход 20%) 5-(2-хлор-5-((4-(3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксамида в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,25 (br, 1H), 8,02 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,91 (br, 1H), 6,80 - 6,83 (m, 1H), 6,33 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 4,54 (br, 2H), 3,84 (br, 4H), 3,51 - 3,70 (m, 6H), 3,36 - 3,41 (m, 2H), 3,25 - 3,28 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,04 (br, 2H), 2,54 (br, 4H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 551 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 10: 4-((4-(3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-2-(трифторметил)бензамид**

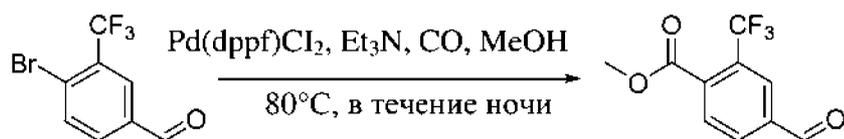


**Стадия 1: получение 4-нитрофенил-3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбоксилата**



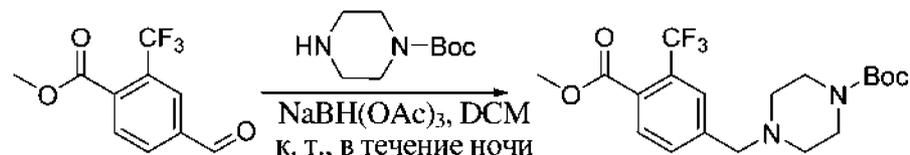
**[00261]** В колбу помещали *N*-(1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид (161 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл), триэтиламин (404 мг, 3,99 ммоль, 4,00 экв.) и 4-нитрофенилхлорформиат (241 мг, 1,20 ммоль, 1,20 экв.), как описано в примере 1, стадия 1, с получением 326 мг (неочищенного) 4-нитрофенил-3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбоксилата в виде желтого порошка. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 327 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2: получение метил-4-формил-2-(трифторметил)бензоата**



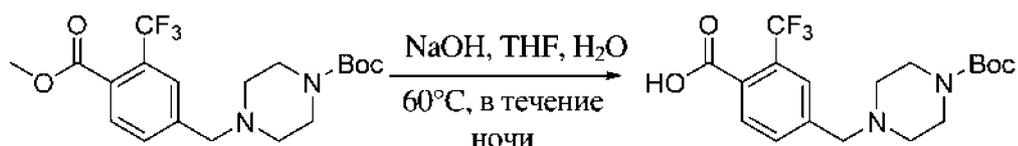
**[00262]** В колбу помещали 4-бром-3-(трифторметил)бензальдегид (1,61 г, 6,36 ммоль, 1,00 экв.), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия дихлорид (0,466 г, 0,636 ммоль, 0,10 экв.), триэтиламин (1,93 г, 19,1 ммоль, 3,00 экв.) и MeOH (15 мл). В нее вводили монооксид углерода (10 атм.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C и затем гасили с помощью воды (30 мл), как описано в примере 5, стадия 3. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 1,00 г (выход 68%) метил-4-формил-2-(трифторметил)бензоата в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, Хлороформ-*d*) δ10,4 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H).

**Стадия 3: получение *трет*-бутил-4-(4-(метоксикарбонил)-3-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата**



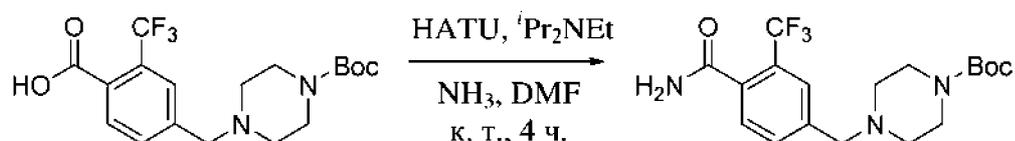
**[00263]** В колбу помещали метил-4-формил-2-(трифторметил)бензоат (0,800 г, 3,45 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-пиперазин-1-карбоксилат (0,962 г, 5,17 ммоль, 1,50 экв.) и DCM (15 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (2,93 г, 13,8 ммоль, 4,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем гасили с помощью воды (30 мл), как описано в примере 1, стадия 6. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 1,26 г (выход 91%) *трет*-бутил-4-(4-(метоксикарбонил)-3-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 403 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4: получение 4-((4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)метил)-2-(трифторметил)бензойной кислоты**



**[00264] В** колбу помещали *tert*-бутил-4-(4-(метоксикарбонил)-3-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (1,21 г, 3,01 ммоль, 1,00 экв.), THF (10 мл), воду (2 мл) и гидроксид натрия (2,41 г, 60,2 ммоль, 20,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60°C. pH раствора довели до 6 с помощью хлористоводородной кислоты (1 М). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 x 80 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,40 г (неочищенного) 4-((4-*tert*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)метил)-2-(трифторметил)бензойной кислоты в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI, масса/заряд): 389 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5: получение *tert*-бутил-4-(4-карбамоил-3-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата**



**[00265] В** колбу помещали 4-((4-*tert*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)метил)-2-(трифторметил)бензойную кислоту (1,24 г, 3,19 ммоль, 1,00 экв.), HATU (2,43 г, 6,39 ммоль, 2,00 экв.), DIPEA (1,24 г, 12,8 ммоль, 4,00 экв.), N,N-диметилформаид (10 мл) и аммиак (0,5 М в растворе 1,4-диоксана, 63,8 мл, 31,9 ммоль, 10,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 1,00 г (выход 81%) *tert*-бутил-4-(4-карбамоил-3-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI, масса/заряд): 388 [M+H]<sup>+</sup>.

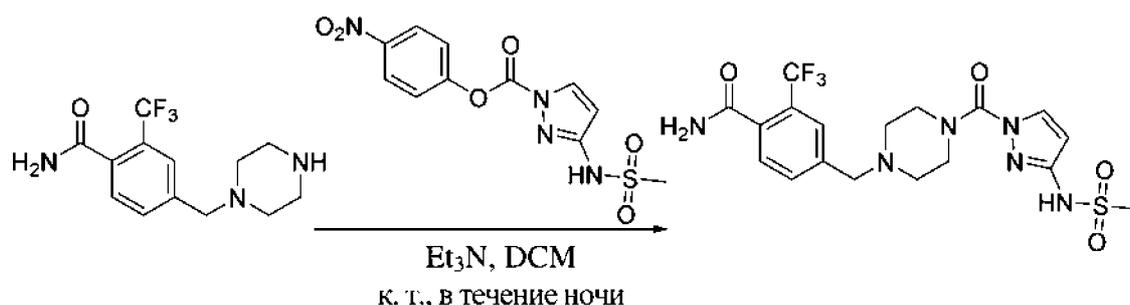
**Стадия 6: получение 4-(пиперазин-1-илметил)-2-(трифторметил)бензамида**



**[00266] В** колбу помещали *tert*-бутил-4-[[4-карбамоил-3-(трифторметил)фенил]метил]пиперазин-1-карбоксилат (520 мг, 1,34 ммоль, 1,00 экв.), DCM

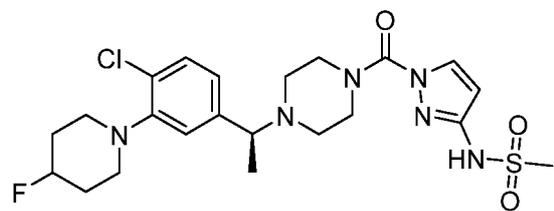
(10 мл) и TFA (3 мл), как описано в примере 1, стадия 3. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 550 мг (неочищенного) 4-(пиперазин-1-илметил)-2-(трифторметил)бензамида в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 288 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 7: получение 4-((4-(3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-2-(трифторметил)бензамида**

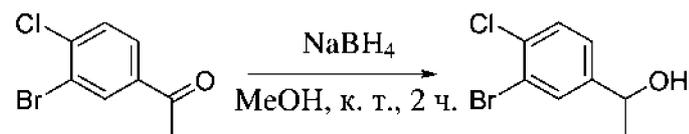


**[00267]** В колбу помещали 4-(пиперазин-1-илметил)-2-(трифторметил)бензамид (185 мг, 0,645 ммоль, 1,00 экв.), 4-нитрофенил-3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбоксилат (316 мг, 0,968 ммоль, 1,50 экв.), DCM (10 мл) и триэтиламин (261 мг, 2,58 ммоль, 4,00 экв.), как описано в примере 1, стадия 1. Неочищенный продукт (280 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 86,9 мг (выход 28%) 4-((4-(3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-2-(трифторметил)бензамида в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,04 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,59 - 7,61 (m, 2H), 7,17 (br, 1H), 6,31 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 5,94 (br, 1H), 5,83 (br, 1H), 3,86 (br, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,52 - 2,56 (m, 4H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 475 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 11: (S)-N-(1-(4-(1-(4-хлор-3-(4-фторпиперидин-1-ил)фенил)этил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид**

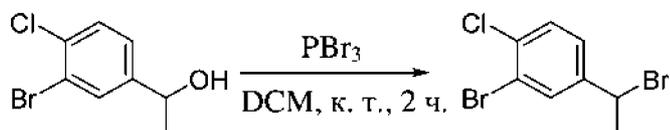


**Стадия 1: получение 1-(3-бром-4-хлорфенил)этан-1-ола**



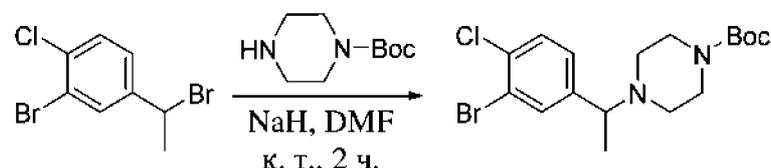
**[00268]** В сосуд помещали 1-(3-бром-4-хлорфенил)этан-1-он (1,00 г, 4,28 ммоль, 1,00 экв.) и MeOH (20 мл). Добавляли борогидрид натрия (0,325 г, 8,56 ммоль, 2,00 экв.) при 0°C.

Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл), как описано в примере 1, стадия 4, с получением 0,930 г (количественно) 1-(3-бром-4-хлорфенил)этан-1-ола в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 235[M+H]<sup>+</sup>. **Стадия 2: получение 2-бром-4-(1-бромэтил)-1-хлорбензола**



**[00269]** В колбу помещали 1-(3-бром-4-хлорфенил)этан-1-ол (0,900 г, 3,81 ммоль, 1,00 экв.) и DCM (20 мл). Добавляли по каплям трибромфосфан (10,3 г, 38,1 ммоль, 10,0 экв.) при 0°C в атмосфера азота. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и гасили с помощью насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл) и органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 0,827 г (выход 72%) 2-бром-4-(1-бромэтил)-1-хлорбензола в виде желтого масла.

**Стадия 3: получение трет-бутил-4-(1-(3-бром-4-хлорфенил)этил)пиперазин-1-карбоксилата**



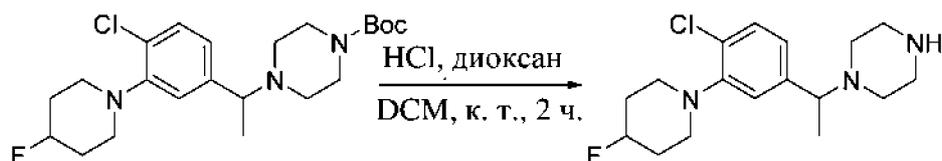
**[00270]** В 40-мл сосуд помещали 2-бром-4-(1-бромэтил)-1-хлорбензол (0,827 г, 2,77 ммоль, 1,00 экв.) и N,N-диметилформамид (20 мл). Затем добавляли гидрид натрия (60% в масле, 0,556 г, 13,9 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C и перемешивали в течение 0,5 ч. при комнатной температуре. Затем добавляли трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (1,03 г, 5,53 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл), как описано в примере 4, стадия 1. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 0,950 г (выход 85%) трет-бутил-4-(1-(3-бром-4-хлорфенил)этил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 403[M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4: получение трет-бутил-4-(1-(4-хлор-3-(4-фторпиперидин-1-ил)фенил)этил)пиперазин-1-карбоксилата**



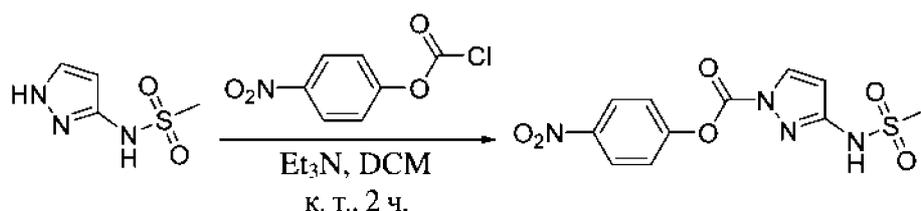
**[00271]** В 40-мл сосуд помещали *tert*-бутил-4-[1-(3-бром-4-хлорфенил)этил]пиперазин-1-карбоксилат (590 мг, 1,46 ммоль, 1,00 экв.), 4-фторпиперидин (304 мг, 2,19 ммоль, 1,50 экв.), карбонат цезия (1430 мг, 4,38 ммоль, 3,00 экв.) и толуол (20 мл). Добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий (75,6 мг, 0,0730 ммоль, 0,05 экв.) и рацемический 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (684 мг, 1,10 ммоль, 0,75 экв.) в атмосфера азота. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C и гасили с помощью воды (10 мл), как описано в примере 9, стадия 1. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 453 мг (выход 73%) *tert*-бутил-4-(1-(4-хлор-3-(4-фторпиперидин-1-ил)фенил)этил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 426[M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 5: получение 1-(1-(4-хлор-3-(4-фторпиперидин-1-ил)фенил)этил)пиперазина



**[00272]** В колбу помещали *tert*-бутил-4-(1-(4-хлор-3-(4-фторпиперидин-1-ил)фенил)этил)пиперазин-1-карбоксилат (453 мг, 1,06 ммоль, 1,00 экв.), концентрированную HCl (2 мл) и DCM (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 345 мг (количественно) 1-(1-(4-хлор-3-(4-фторпиперидин-1-ил)фенил)этил)пиперазина в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI, масса/заряд): 326[M+H]<sup>+</sup>.

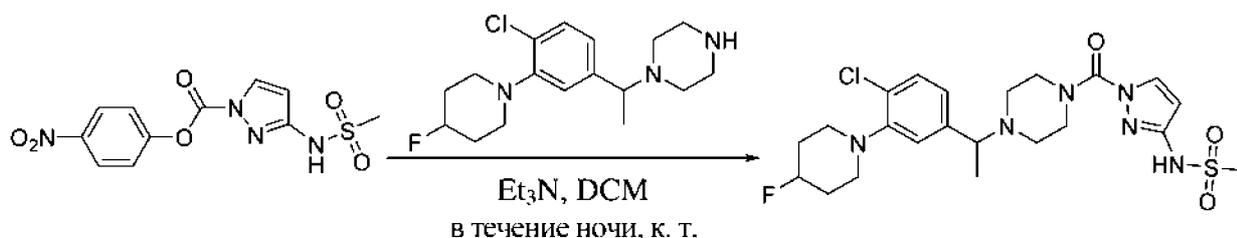
#### Стадия 6: получение 4-нитрофенил-3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбоксилата



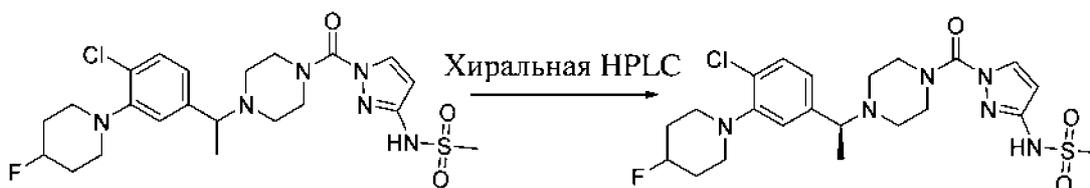
**[00273]** В 40-мл сосуд помещали *N*-(1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид (273 мг, 1,69 ммоль, 1,00 экв.), триэтиламин (428 мг, 4,23 ммоль, 3,00 экв.) и DCM (15 мл). Добавляли

по каплям 4-нитрофенилхлорформат (279 мг, 1,38 ммоль, 1,00 экв.) при 0°C, как описано в примере 1, стадия 1, с получением 450 мг (количественно) 4-нитрофенил-3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI, масса/заряд): 327[M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 7: получение N-(1-(4-(1-(4-хлор-3-(4-фторпиперидин-1-ил)фенил)этил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида**



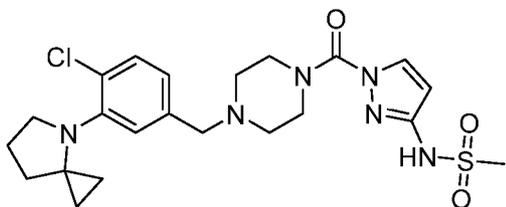
**[00274]** В колбу помещали 1-(1-(4-хлор-3-(4-фторпиперидин-1-ил)фенил)этил)пиперазин (345 мг, 1,06 ммоль, 1,00 экв.), 4-нитрофенил-3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбоксилат (450 мг, 1,38 ммоль, 1,30 экв.), триэтиламин (535 мг, 5,29 ммоль, 5,00 экв.) и DCM (15 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл), как описано в примере 1, стадия 1. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением 195 мг (выход 36%) N-(1-(4-(1-(4-хлор-3-(4-фторпиперидин-1-ил)фенил)этил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI, масса/заряд): 513 [M+H]<sup>+</sup>. **Стадия 8: получение (S)-N-(1-(4-(1-(4-хлор-3-(4-фторпиперидин-1-ил)фенил)этил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида**



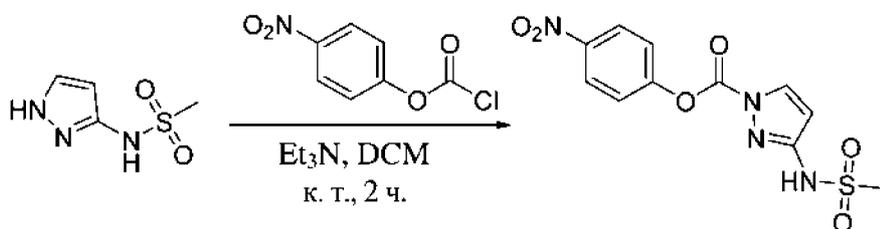
**[00275]** N-(1-(4-(1-(4-хлор-3-(4-фторпиперидин-1-ил)фенил)этил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид (195 мг, 0,380 ммоль, 1,00 экв.) разделяли с помощью хиральной HPLC. Разделение с применением хиральной HPLC приводило к получению 53,8 мг (выход 55%) (S)-N-(1-(4-(1-(4-хлор-3-(4-фторпиперидин-1-ил)фенил)этил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,97 - 8,09 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,27 - 7,39 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,08 - 7,18 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,92 - 7,05 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,17 - 6,31 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,67 - 4,95

(m, 1H), 3,70 - 3,90 (br, 4H), 3,43 - 3,57 (m, 1H), 3,05 - 3,23 (m, 5H), 2,92 - 3,03 (m, 2H), 2,58 - 2,72 (m, 2H), 2,41 - 2,58 (m, 2H), 1,89 - 2,20 (m, 4H), 1,33 - 1,48 (d,  $J = 6,9$  Гц, 3H). LCMS (ESI, масса/заряд): 513  $[M+H]^+$ .

**Пример 12:** *N*-(1-(4-(4-хлор-3-(4-азаспиро[2.4]гептан-4-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид

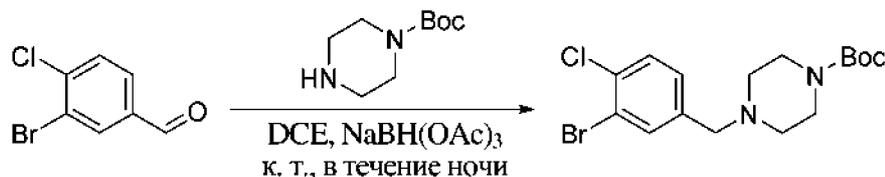


**Стадия 1:** получение 4-нитрофенил-3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбоксилата



**[00276]** В колбу помещали *N*-(1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид (322 мг, 2,00 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и триэтиламин (606 мг, 5,99 ммоль, 3,00 экв.). Добавляли 4-нитрофенилхлорформиат (485 мг, 2,41 ммоль, 1,20 экв.) при 0°C, как описано в примере 1, стадия 1, с получением 635 мг (неочищенного) 4-нитрофенил-3-метансульфонамидо-1H-пиразол-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI, масса/заряд): 327  $[M+H]^+$ .

**Стадия 2:** получение *tert*-бутил-4-(3-бром-4-хлорбензил)пиперазин-1-карбоксилата



**[00277]** В колбу помещали 3-бром-4-хлорбензальдегид (4,38 г, 20,0 ммоль, 1,00 экв.), *tert*-бутилпиперазин-1-карбоксилат (4,09 г, 22,0 ммоль, 1,10 экв.) и DCE (15 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч. добавляли триацетоксиборгидрид натрия (8,48 г, 40,01 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл), как описано в примере 1, стадия 6. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 3,9 г (выход

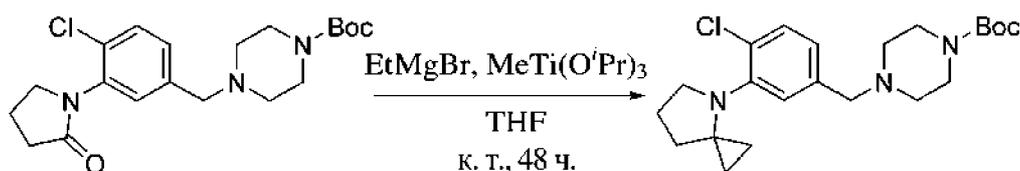
50%) *трет*-бутил-4-(3-бром-4-хлорбензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 389 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3: получение *трет*-бутил-4-(4-хлор-3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата**



[00278] В 50-мл круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-4-[(3-бром-4-хлорфенил)метил]пиперазин-1-карбоксилат (500 мг, 1,28 ммоль, 1,00 экв.), пирролидин-2-он (163 мг, 1,92 ммоль, 1,50 экв.), толуол (10 мл), карбонат калия (530 мг, 3,83 ммоль, 3,00 экв.), йодид меди (24,3 мг, 0,130 ммоль, 0,10 экв.) и N,N'-диметилэтандиамина (22,5 мг, 0,262 ммоль, 0,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота и гасили с помощью воды (30 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью воды (3 x 20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 333 мг (выход 66%) *трет*-бутил-4-(4-хлор-3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 394 [M+H]<sup>+</sup>.

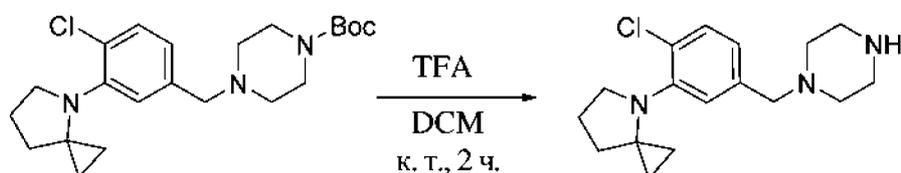
**Стадия 4: получение *трет*-бутил-4-(4-хлор-3-(4-азаспиро[2.4]гептан-4-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата**



[00279] В колбу помещали *трет*-бутил-4-(4-хлор-3-(2-оксопирролидин-1-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (333 мг, 0,852 ммоль, 1,00 экв.) и THF (5 мл). Добавляли бромид этилмагния (3,0 моль/л в простом эфире, 0,56 мл, 1,70 ммоль, 2,00 экв.) и триизопропоксид метилтитана (1,0 моль/л в THF, 1,27 мл, 1,27 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 48 ч. при комнатной температуре в атмосфере азота и гасили с помощью воды (30 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью воды (3 x 20 мл), высушивали над

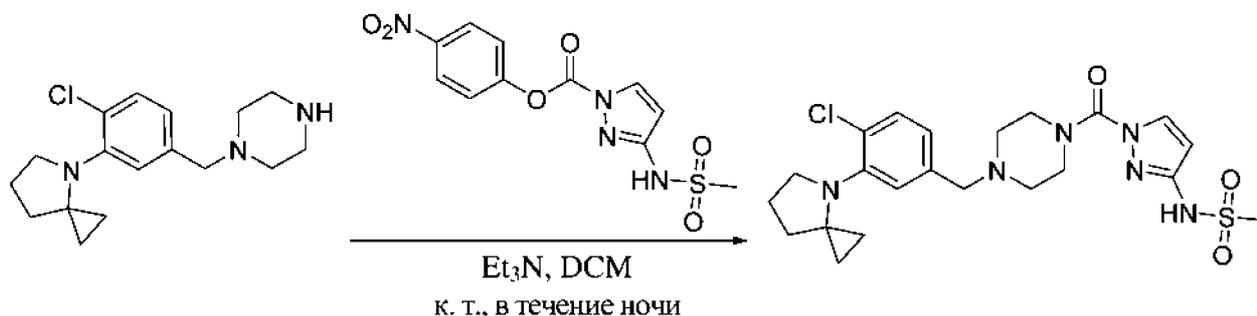
безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 175 мг (выход 51%) *трет*-бутил-4-(4-хлор-3-(4-азаспиро[2.4]гептан-4-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 406 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 5: получение 4-(2-хлор-5-(пиперазин-1-илметил)фенил)-4-азаспиро[2.4]гептана



**[00280]** В колбу помещали *трет*-бутил-4-(4-хлор-3-(4-азаспиро[2.4]гептан-4-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (175 мг, 0,431 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и TFA (1 мл), как описано в примере 1, стадия 3, с получением 130 мг (количественно) 4-(2-хлор-5-(пиперазин-1-илметил)фенил)-4-азаспиро[2.4]гептана в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 306 [M+H]<sup>+</sup>.

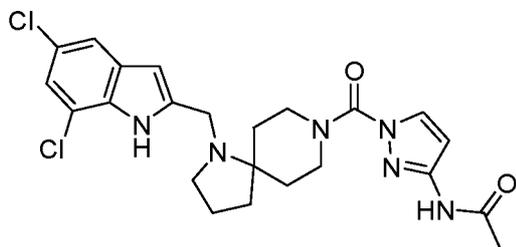
#### Стадия 6: получение *N*-(1-(4-(4-хлор-3-(4-азаспиро[2.4]гептан-4-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида



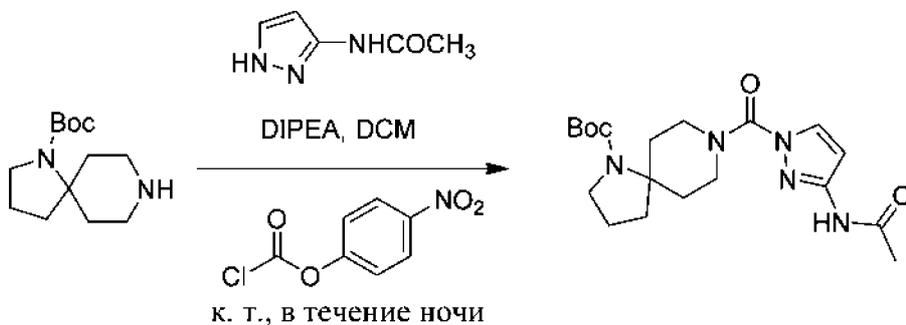
**[00281]** В 50-мл круглодонную колбу помещали 4-(2-хлор-5-(пиперазин-1-илметил)фенил)-4-азаспиро[2.4]гептан (130 мг, 0,425 ммоль, 1,00 экв.), DCM (20 мл), 4-нитрофенил-3-метансульфонамидо-1H-пиразол-1-карбоксилат (163 мг, 0,510 ммоль, 1,20 экв.) и триэтиламин (85,9 мг, 0,850 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл), как описано в примере 1, стадия 1. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением 35,9 мг (выход 17%) *N*-(1-(4-(4-хлор-3-(4-азаспиро[2.4]гептан-4-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида в виде светло-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,00 - 8,10 (s, 1H), 7,30 - 7,39 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,20 - 7,30 (m, 1H), 6,85 - 6,96 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 6,20 - 6,30 (m, 1H), 3,78 - 4,00 (m, 4H), 3,55 (m, 2H),

3,40 - 3,49 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,48 - 2,68 (m, 4H), 1,84 - 2,08 (m, 4H), 0,77 - 0,87 (m, 2H), 0,68 - 0,77 (m, 2H). LCMS (ESI, масса/заряд): 493 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 13:** *N*-(1-(1-((5,7-дихлор-1H-индол-2-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамид



**Стадия 1:** получение *трет*-бутил-8-(3-ацетамидо-1H-пиразол-1-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-карбоксилата



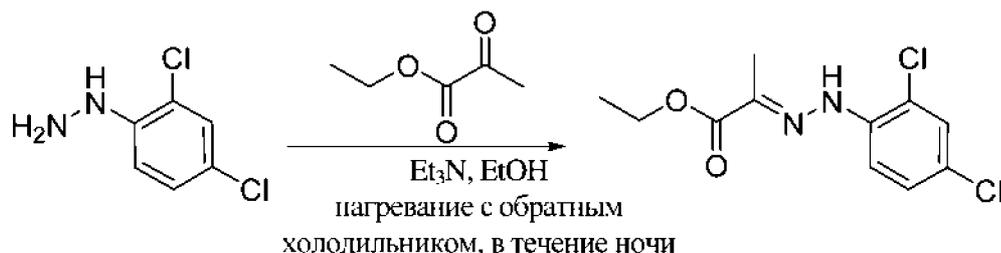
**[00282]** В колбу помещали *N*-(1H-пиразол-3-ил)ацетамид (1,00 г, 7,99 ммоль, 1,00 экв.), DCM (15 мл) и DIPEA (2,06 г, 15,9 ммоль, 1,99 экв.). Добавляли по каплям 4-нитрофенилхлорформат (1,78 г, 8,83 ммоль, 1,11 экв.) в DCM (5 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Затем добавляли *трет*-бутил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-карбоксилат (1,92 г, 7,99 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (20 мл), как описано в примере 2, стадия 6. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 2,23 г (выход 71%) *трет*-бутил-8-(3-ацетамидо-1H-пиразол-1-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-карбоксилата в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS (ESI, масса/заряд): 392 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2:** получение *N*-(1-(1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамида



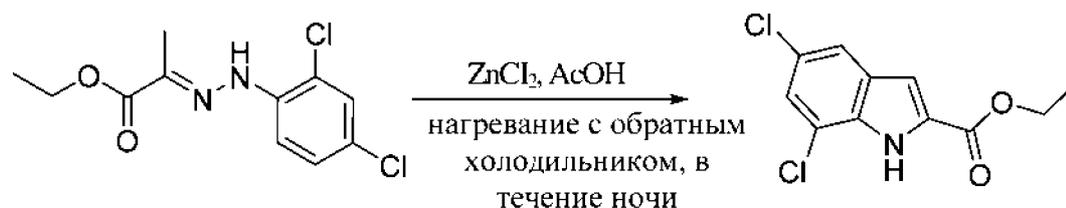
**[00283]** В колбу помещали *tert*-бутил-8-(3-ацетиамидо-1H-пиразол-1-карбонил)-1,8-дизаспиро[4.5]декан-1-карбоксилат (2,23 г, 5,70 ммоль, 1,00 экв.), DCM (20 мл) и TFA (10 мл), как описано в примере 1, стадия 3. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,58 г (неочищенного) *N*-(1-(1,8-дизаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамида в виде светло-желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 292 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3: получение этил-(*E*)-2-(2-(2,4-дихлорфенил)гидразинилиден)пропаноата**



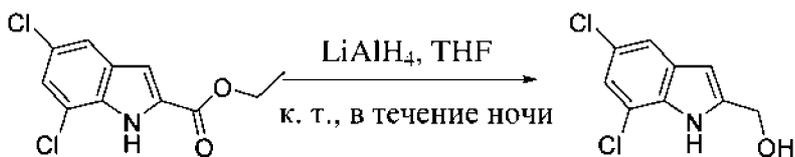
**[00284]** В 250-мл круглодонную колбу помещали (2,4-дихлорфенил)гидразин (10,0 г, 56,8 ммоль, 1,00 экв.), этанол (50 мл), этил-2-оксопропаноат (6,59 г, 56,8 ммоль, 1,00 экв.) и триэтиламин (5,74 г, 56,8 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение ночи и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 3,15 г (выход 31%) этил-(*E*)-2-(2-(2,4-дихлорфенил)гидразинилиден)пропаноата в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 275 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4: получение этил-5,7-дихлор-1H-индол-2-карбоксилата**



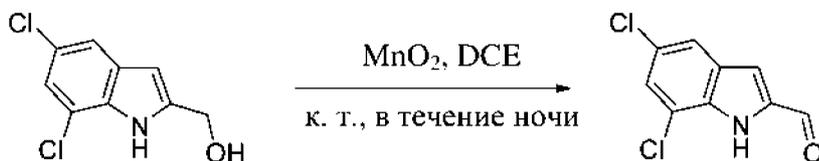
**[00285]** В колбу помещали этил-(2*E*)-2-[2-(2,4-дихлорфенил)гидразин-1-илиден]пропаноат (3,00 г, 10,9 ммоль, 1,00 экв.), уксусную кислоту (50 мл) и хлорид цинка (27,2 г, 200 ммоль, 18,3 экв.). Полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (200 мл). Твердое вещество собирали с помощью фильтрации, промывали с помощью воды (3 x 10 мл) и высушивали с получением 2,30 г (выход 82%) этил-5,7-дихлор-1H-индол-2-карбоксилата в виде коричневого твердого вещества. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 258 [M+H]<sup>+</sup>

**Стадия 5: получение (5,7-дихлор-1H-индол-2-ил)метанола**



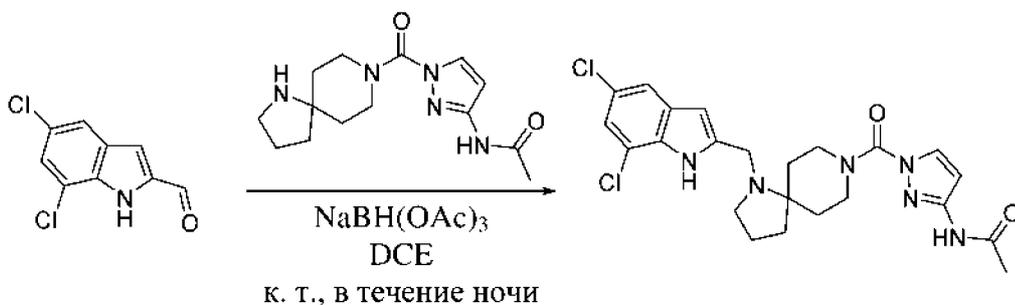
**[00286]** В сосуд помещали этил-5,7-дихлор-1H-индол-2-карбоксилат (500 мг, 1,94 ммоль, 1,00 экв.), THF (10 мл) и алюмогидрид лития (111 мг, 2,92 ммоль, 1,51 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем последовательно добавляли воду (111 мл), 15% раствор гидроксида натрия (111 мг) и воду (333 мл) при 0°C. Твердые вещества отфильтровали и промывали с помощью THF (3 x 10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 339 мг (выход 81%) (5,7-дихлор-1H-индол-2-ил)метанола в виде коричневого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 216 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 6: получение 5,7-дихлор-1H-индол-2-карбальдегида**



**[00287]** В сосуд помещали (5,7-дихлор-1H-индол-2-ил)метанол (0,339 г, 1,57 ммоль, 1,00 экв.), DCE (10 мл) и диоксид марганца (1,37 г, 15,8 ммоль, 10,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровали и промывали с помощью DCE (3 x 10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 0,203 г (выход 60%) 5,7-дихлор-1H-индол-2-карбальдегида в виде коричневого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 214 [M+H]<sup>+</sup>.

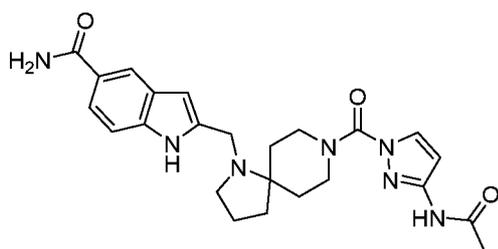
**Стадия 7: получение N-(1-(1-((5,7-дихлор-1H-индол-2-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамида**



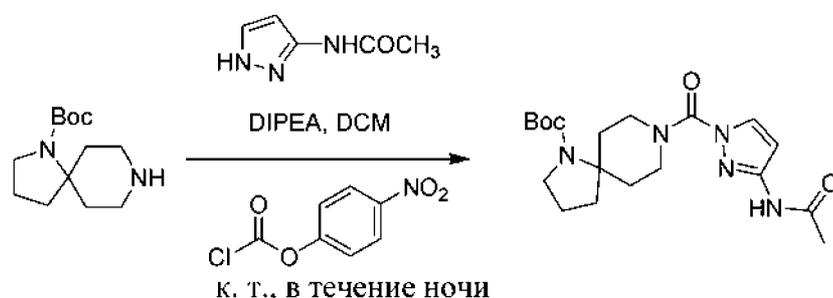
**[00288]** В сосуд помещали 5,7-дихлор-1H-индол-2-карбальдегид (102 мг, 0,477 ммоль, 1,00 экв.), DCE (10 мл) и N-(1-[1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-илметил]-1H-пиразол-3-ил)ацетамид (132 мг, 0,477 ммоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч. при

комнатной температуре. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (253 мг, 1,19 ммоль, 2,51 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл), как описано в примере 1, стадия 6. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением 59,7 мг (выход 26%) *N*-(1-(1-((5,7-дихлор-1H-индол-2-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамида в виде светло-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,72 (br, 1H), 7,90 - 8,15 (m, 2H), 7,35 - 7,50 (m, 1H), 7,12 - 7,15 (m, 1H), 6,80 - 7,02 (m, 1H), 6,30 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 4,48 - 4,72 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,62 - 2,85 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,80 - 1,98 (m, 6H), 1,45 - 1,59 (m, 2H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 489 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 14: 2-((8-(3-ацетидамо-1H-пиразол-1-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-1H-индол-5-карбоксамид**



**Стадия 1: синтез *трет*-бутил-8-(3-ацетидамо-1H-пиразол-1-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-карбоксилата**



**[00289]** В колбу помещали *N*-(1H-пиразол-4-ил)ацетамид (1,00 г, 7,99 ммоль, 1,00 экв.), DCM (15 мл) и DIPEA (2,06 г, 15,9 ммоль, 2,00 экв.). Добавляли по каплям 4-нитрофенилхлорформат (1,78 г, 8,83 ммоль, 1,11 экв.) в DCM (5 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре, затем добавляли *трет*-бутил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-карбоксилат (1,92 г, 7,99 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью воды (3 x 20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали с получением 2,23 г (выход 71%) *трет*-бутил-8-(3-ацетидамо-1H-

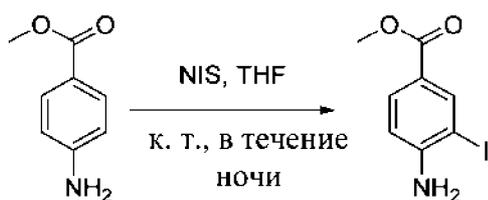
пиразол-1-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-карбоксилата в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 392 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2: синтез *N*-(1-(1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамида**



**[00290]** В круглодонную колбу помещали *tert*-бутил-8-(3-ацетидамо-1H-пиразол-1-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-карбоксилат (2,23 г, 5,70 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и TFA (3 мл), как описано в примере 1, стадия 3. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,58 г (неочищенного) *N*-(1-(1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамида в виде светло-желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 292 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3: получение метил-4-амино-3-йодбензоата**



**[00291]** В колбу помещали метил-4-аминобензоат (9,00 г, 59,5 ммоль, 1,00 экв.), THF (100 мл) и 1-йод-5-пирролидиндион (16,2 г, 72,0 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3 x 50 мл), органические слои объединяли, промывали с помощью воды (3 x 50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 7,60 г (выход 46%) метил-4-амино-3-йодбензоата в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 278 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4: получение метил-3-йод-4-(2,2,2-трифторацетидамо)бензоата**



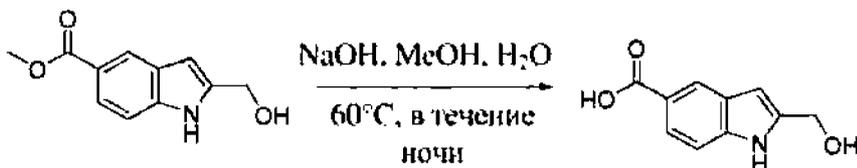
**[00292]** В круглодонную колбу помещали метил-4-амино-3-йодбензоат (7,50 г, 27,1 ммоль, 1,00 экв.), DCM (50 мл), триэтиламин (7,20 г, 71,3 ммоль, 2,63 экв.) и трифторуксусный ангидрид (8,90 г, 42,4 ммоль, 1,57 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и промывали с помощью воды (3 x 50 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 1, стадия 1. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 8,00 г (выход 79%) метил-3-йод-4-(2,2,2-трифторацетиламино)бензоата в виде желтого твердого вещества.

**Стадия 5: получение метил-2-(гидроксиметил)-1H-индол-5-карбоксилата**



**[00293]** В трехгорлую круглодонную колбу помещали метил-3-йод-4-(2,2,2-трифторацетиламино)бензоат (3,73 г, 10,0 ммоль, 1,00 экв.), N,N-диметилформамид (50 мл), проп-2-ин-1-ол (0,840 г, 15,0 ммоль, 1,50 экв.), триэтиламин (5,05 г, 50,0 ммоль, 5,00 экв.), йодид меди (0,190 г, 1,00 ммоль, 0,10 экв.) и хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,350 г, 0,500 ммоль, 0,05 экв.) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60°C и разбавляли с помощью воды (500 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 500 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью воды (3 x 100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 1,80 г (выход 85%) метил-2-(гидроксиметил)-1H-индол-5-карбоксилата в виде коричневого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 206 [M+H]<sup>+</sup>.

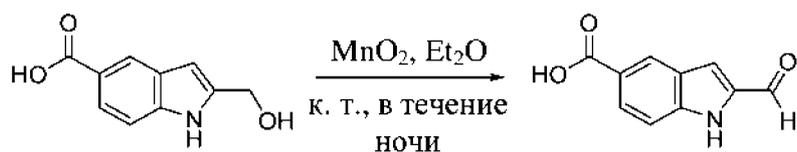
**Стадия 6: получение 2-(гидроксиметил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты**



**[00294]** В сосуд помещали метил-2-(гидроксиметил)-1H-индол-5-карбоксилат (800 мг, 3,90 ммоль, 1,00 экв.), метанол (5 мл), воду (5 мл) и гидроксид натрия (234 мг, 5,85 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60°C и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (25 мл) и значение pH регулировали

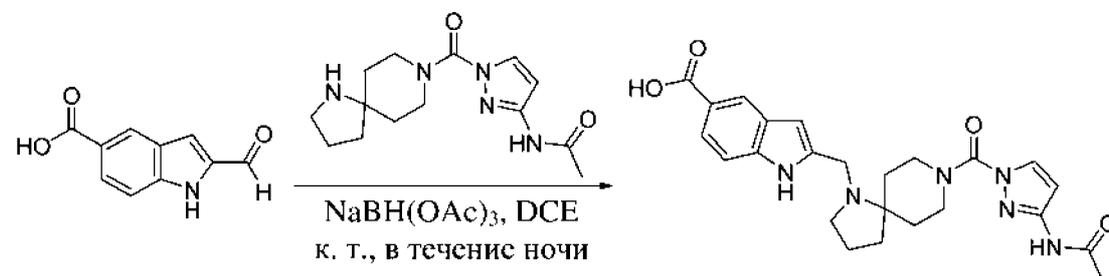
до 4~5 с помощью 1 н. раствора хлористоводородной кислоты, как описано в примере 4, стадия 3. Твердое вещество собирали с помощью фильтрации, промывали с помощью воды (3 x 10 мл) и высушивали с получением 620 мг (выход 83%) 2-(гидроксиметил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты в виде светло-коричневого твердого вещества. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 192 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 7: получение 2-формил-1H-индол-5-карбоновой кислоты



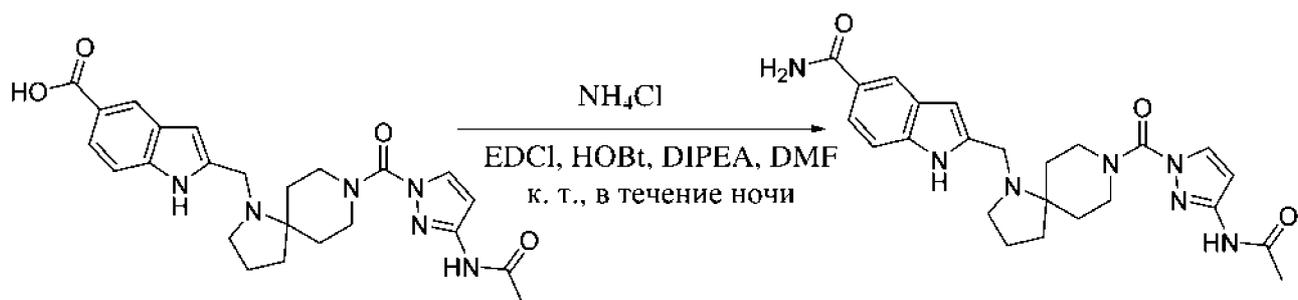
**[00295]** В сосуд помещали 2-(гидроксиметил)-1H-индол-5-карбоновую кислоту (0,300 г, 1,57 ммоль, 1,00 экв.), простой эфир (10 мл) и диоксид марганца (1,37 г, 15,7 ммоль, 10,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердое вещество отфильтровали и промывали с помощью ацетонитрила (3 x 10 мл), как описано в примере 13, стадия 6, с получением 0,189 г (выход 64%) 2-формил-1H-индол-5-карбоновой кислоты в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 190 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 8: получение 2-((8-(3-ацетидамо-1H-пиразол-1-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты



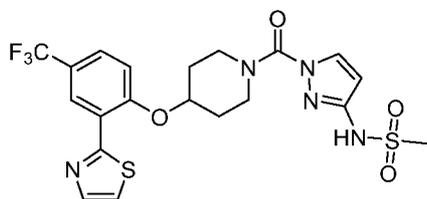
**[00296]** В сосуд помещали 2-формил-1H-индол-5-карбоновую кислоту (137 мг, 0,725 ммоль, 1,00 экв.), DCE (10 мл) и *N*-(1-(1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетидамид (211 мг, 0,725 ммоль, 1,00 экв.) и триацетоксиборгидрид натрия (385 мг, 1,82 ммоль, 2,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл), как описано в примере 1, стадия 6. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 75,0 мг (выход 22%) 2-((8-(3-ацетидамо-1H-пиразол-1-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 465 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 9: получение 2-((8-(3-ацетидамо-1H-пиразол-1-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-1H-индол-5-карбоксамид

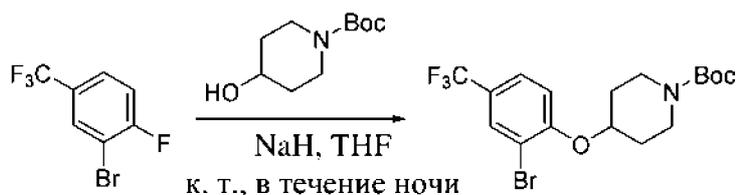


**[00297]** В сосуд помещали 2-((8-(3-ацетидамо-1H-пиразол-1-карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-1H-индол-5-карбоновую кислоту (75,0 мг, 0,161 ммоль, 1,00 экв.), N,N-диметилформаид (5 мл), DIPEA (41,5 мг, 0,322 ммоль, 2,00 экв.), гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (34,0 мг, 0,177 ммоль, 1,10 экв.) и 1-гидроксибензотриазол (23,9 мг, 0,177 ммоль, 1,10 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем добавляли хлорид аммония (12,8 мг, 0,242 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (50 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью воды (3 x 50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением 14,9 мг (выход 20%) 2-((8-(3-ацетидамо-1H-пиразол-1-карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-1H-индол-5-карбоксамид в виде светло-желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,99 - 8,17 (m, 2H), 7,58 - 7,80 (m, 1H), 7,30 - 7,48 (m, 1H), 6,72 - 6,89 (m, 1H), 6,3<sup>1</sup> (s, 1H), 4,50 - 4,70 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,08 - 3,26 (m, 2H), 2,78 - 2,90 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,78 - 2,05 (m, 6H), 1,53 - 1,65 (m, 2H). LCMS (ESI, масса/заряд): 464 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 15:** N-(1-(4-(2-(тиазол-2-ил)-4-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид

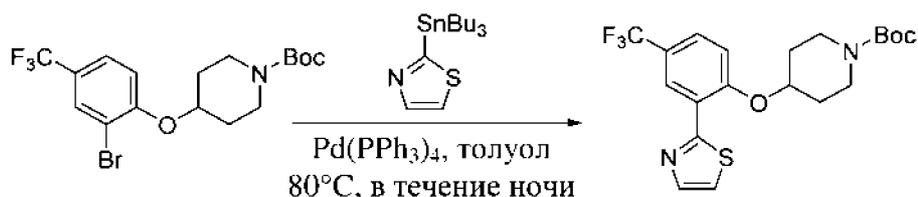


**Стадия 1:** получение *трет*-бутил-4-(2-бром-4-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата



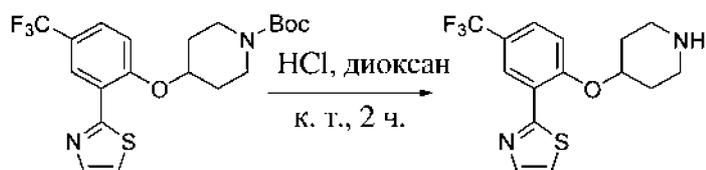
**[00298]** В колбу помещали *tert*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (2,0 г, 9,94 ммоль, 1,00 экв.) и THF (40 мл). Затем добавляли гидрид натрия (60% в масле, 0,800 г, 20,0 ммоль, 2,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре и добавляли 2-бром-1-фтор-4-(трифторметил)бензол (3,20 г, 13,2 ммоль, 1,30 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (20 мл), как описано в примере 4, стадия 1. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 3,40 г (выход 81%) *tert*-бутил-4-(2-бром-4-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 424 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2: получение *tert*-бутил-4-(2-(тиазол-2-ил)-4-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата**



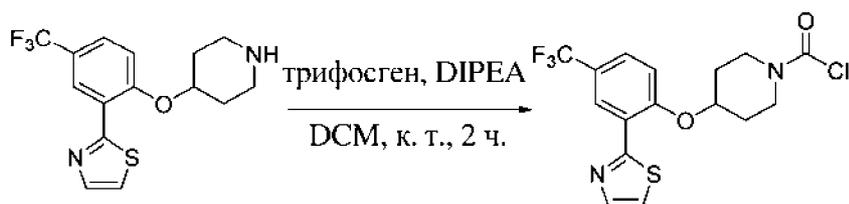
**[00299]** В колбу помещали *tert*-бутил-4-[2-бром-4-(трифторметил)фенокси]пиперидин-1-карбоксилат (424 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.), тетраakis(трифенилфосфан)палладий (104 мг, 0,100 ммоль, 0,10 экв.), 2-(трибутилстаннил)-1,3-тиазол (450 мг, 1,20 ммоль, 1,20 экв.) и толуол (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C в атмосфере азота и гасили с помощью воды (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью воды (3 x 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 259 мг (выход 60%) *tert*-бутил-4-(2-(тиазол-2-ил)-4-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 429 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3: получение 2-(2-(пиперидин-4-илокси)-5-(трифторметил)фенил)тиазола**



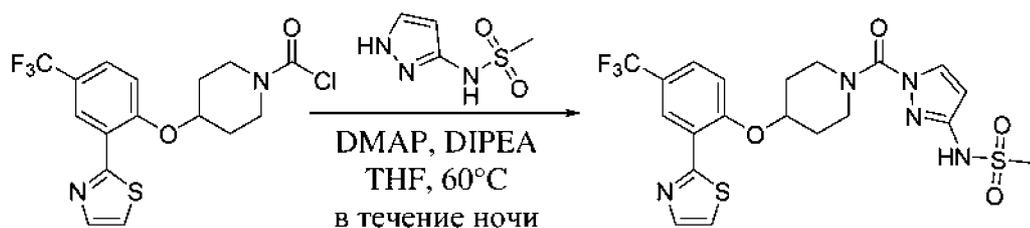
**[00300]** В колбу помещали *трет*-бутил-4-[2-(1,3-тиазол-2-ил)-4-(трифторметил)фенокси]пиперидин-1-карбоксилат (259 мг, 0,60 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (20 мл) и хлористоводородную кислоту (4 мл), как описано в примере 11, стадия 5. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 195 мг (неочищенного) 2-(2-(пиперидин-4-илокси)-5-(трифторметил)фенил)тиазола в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 329 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4: получение 4-(2-(тиазол-2-ил)-4-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбонилхлорида**



**[00301]** В колбу помещали 2-(2-(пиперидин-4-илокси)-5-(трифторметил)фенил)тиазол (195 мг, 0,590 ммоль, 1,00 экв.), трифосген (89,0 мг, 0,300 ммоль, 0,50 экв.) и DCM (20 мл). Затем добавляли DIPEA (307 мг, 2,38 ммоль, 4,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл), как описано в примере 2, стадия 5, с получением 230 мг (неочищенного) 4-[2-(1,3-тиазол-2-ил)-4-(трифторметил)фенокси]пиперидин-1-карбонилхлорида в виде белого твердого вещества.

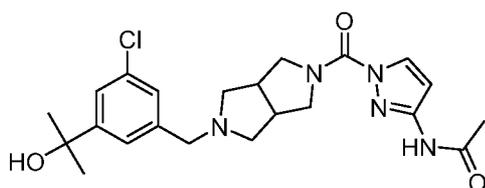
**Стадия 5: получение N-(1-(4-(2-(тиазол-2-ил)-4-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида**



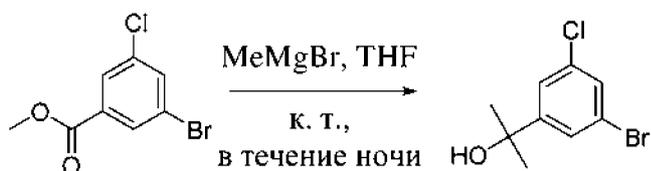
**[00302]** В колбу помещали 4-[2-(1,3-тиазол-2-ил)-4-(трифторметил)фенокси]пиперидин-1-карбонилхлорид (232 мг, 0,590 ммоль, 1,00 экв.), 4-диметиламинопиридин (14,5 мг, 0,118 ммоль, 0,200 экв.), DIPEA (153 мг, 1,18 ммоль, 2,00 экв.), N-(1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид (118 мг, 0,730 ммоль, 1,00 экв.) и THF (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60°C и гасили с помощью воды (10 мл), как описано в примере 2, стадия 6. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с

получением 64,0 мг (выход 21%) *N*-(1-(4-(2-(тиазол-2-ил)-4-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,75 - 8,80 (m, 1H), 8,05 - 8,15 (m, 1H), 7,91 - 8,02 (m, 1H), 7,55-7,68 (m, 1H), 7,40 - 7,50 (m, 1H), 7,01 - 7,20 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 3,81 - 4,25 (m, 4H), 3,11 (s, 3H), 2,05 - 2,31 (m, 4H). LCMS (ESI, масса/заряд): 516 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 16:** *N*-(1-(5-(3-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)бензил)октагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамид

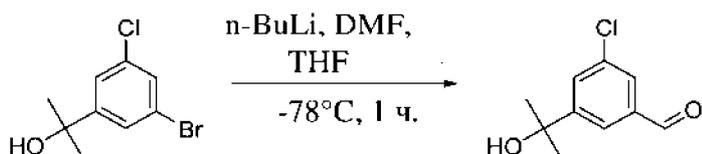


**Стадия 1: синтез 2-(3-бром-5-хлорфенил)пропан-2-ола**



**[00303]** В колбу помещали метил-3-бром-5-хлорбензоат (1,50 г, 6,05 ммоль, 1,00 экв.), THF (10 мл) в атмосфере азота. Смесь охлаждали до -78°C. Добавляли по каплям бромид метилмагния (6,05 мл, 18,2 ммоль, 3,00 экв., 3 М в этиловом эфире) при -78°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью насыщенного раствора NH<sub>4</sub>Cl (30 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (2 x 50 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 1,40 г (выход 93%) 2-(3-бром-5-хлорфенил)пропан-2-ола в виде грязно-белого твердого вещества.

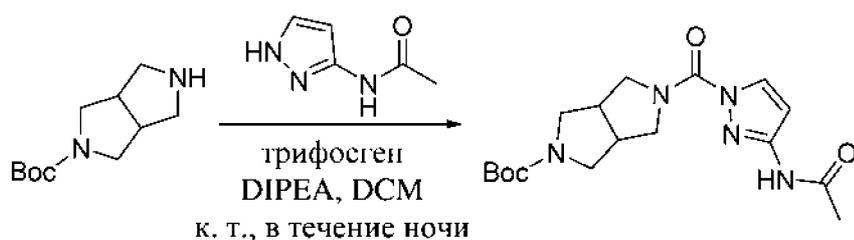
**Стадия 2: получение 3-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)бензальдегида**



**[00304]** В колбу помещали 2-(3-бром-5-хлорфенил)пропан-2-ол (1,40 г, 5,65 ммоль, 1,00 экв.) и THF (10 мл) в атмосфере азота. Смесь охлаждали до -78°C. Добавляли по каплям *n*-бутиллитий (4,52 мл, 11,3 ммоль, 2,00 экв., 2,5 М в гексане) при -78°C. Смесь перемешивали

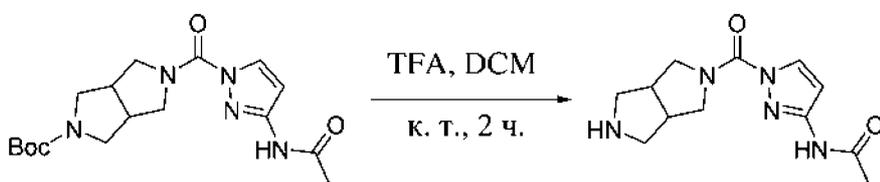
в течение 30 мин. при  $-78^{\circ}\text{C}$  и добавляли  $N,N$ -диметилформамид (1,24 г, 17,0 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при  $-78^{\circ}\text{C}$  и гасили с помощью насыщенного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 мл), как описано в примере 7, стадия 3. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 360 мг (выход 32%) 3-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)бензальдегида в виде грязно-белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, Хлороформ- $d$ )  $\delta$  10,01 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,84 - 7,72 (m, 2H), 1,64 (s, 6H).

**Стадия 3: получение *трет*-бутил-5-(3-ацетамидо-1H-пиразол-1-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата**



**[00305]** В колбу помещали трифосген (0,980 г, 3,30 ммоль, 0,70 экв.) и DCM (25 мл). Добавляли  $N$ -(1H-пиразол-3-ил)ацетамид (1,06 г, 8,50 ммоль, 1,80 экв.) при  $0^{\circ}\text{C}$ . Добавляли DIPEA (2,44 г, 18,9 ммоль, 4,00 экв.) при  $0^{\circ}\text{C}$  и смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Добавляли *трет*-бутилоктагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоксилат (1,00 г, 4,72 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем гасили с помощью воды (10 мл), как описано в примере 2, стадия 5. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 1,10 г (выход 38%) *трет*-бутил-5-(3-ацетамидо-1H-пиразол-1-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 364  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

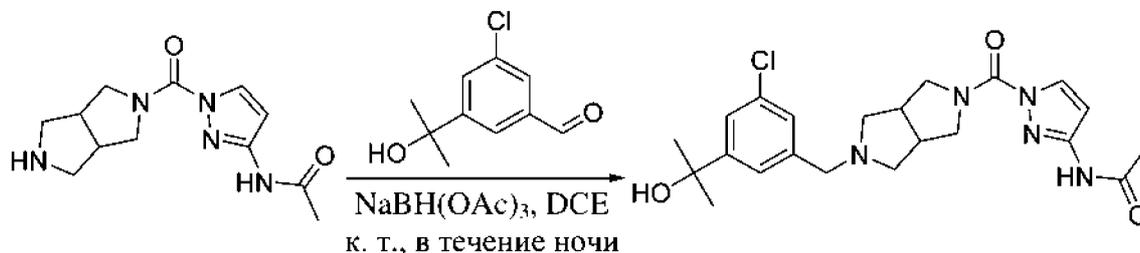
**Стадия 4: получение  $N$ -(1-(октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамида**



**[00306]** В колбу помещали *трет*-бутил-5-(3-ацетамидо-1H-пиразол-1-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (400 мг, 1,10 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и TFA (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 1, стадия 3, с получением 420 мг (неочищенного)  $N$ -(1-(октагидропирроло[3,4-

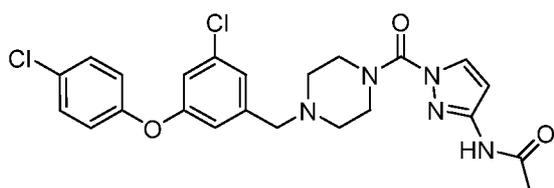
с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамида в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 264 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5: получение *N*-(1-(5-(3-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамида**

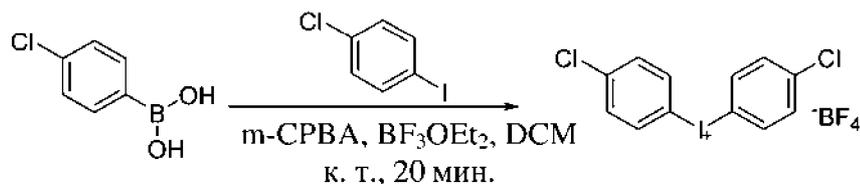


**[00307]** В колбу помещали *N*-(1-(октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамид (192 мг, 0,730 ммоль, 1,20 экв.), 3-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)бензальдегид (120 мг, 0,610 ммоль, 1,00 экв.) и DCE (15 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (517 мг, 2,44 ммоль, 4,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем гасили с помощью воды (10 мл), как описано в примере 1, стадия 6. Неочищенный продукт (120 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 32,3 мг (выход 12%) *N*-(1-(5-(3-хлор-5-(2-гидроксипропан-2-ил)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамида в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,11 - 8,12 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,3<sup>1</sup> (s, 1H), 7,<sup>1</sup>6 (s, 1H), 6,87 (*d*, *J* = 2,7 Гц, 1H), 3,9<sup>1</sup> (br, 4H), 3,59 (s, 2H), 2,88 (br, 2H), 2,61 - 2,64 (m, 4H), 2,19 (s, 4H), 1,57 (s, 6H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 446 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 17: *N*-(1-(4-(3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамид**



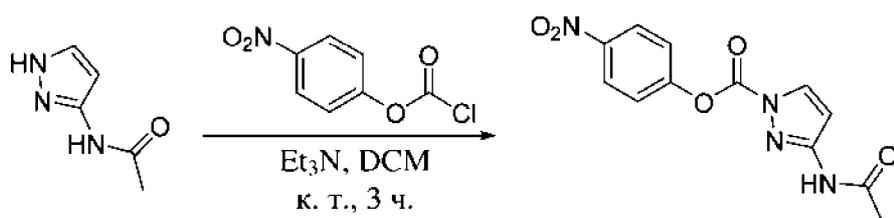
**Стадия 1: получение бис(4-хлорфенил)йодоний-тетрафторбората**



**[00308]** В колбу помещали мета-хлорпероксибензойную кислоту (1,60 г, 9,27 ммоль, 1,10 экв.), DCM (10 мл), комплекс трифторида бора и диэтилового эфира (3,58 г, 25,2 ммоль,

3,00 экв.) и 1-хлор-4-йодбензол (2,00 г, 8,39 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч. при комнатной температуре. Затем добавляли (4-хлорфенил)бороновую кислоту (1,44 г, 9,22 ммоль, 1,10 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 20 мин. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирали в порошок с получением 3,00 г (выход 78%) тетрафторбората бис(4-хлорфенил)йодония в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 349 [M-BF<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

### Стадия 2: получение 4-нитрофенил-3-ацетиамидо-1H-пиразол-1-карбоксилата



**[00309]** В колбу помещали *N*-(1H-пиразол-3-ил)ацетамид (120 мг, 0,960 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл), 4-нитрофенилхлорформиат (203 мг, 1,01 ммоль, 1,05 экв.) и триэтиламин (291 мг, 2,88 ммоль, 3,00 экв.), как описано в примере 1, стадия 1. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 280 мг (неочищенного) 4-нитрофенил-3-ацетиамидо-1H-пиразол-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 291 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 3: получение *трет*-бутил-4-(3-хлор-5-гидроксибензил)пиперазин-1-карбоксилата



**[00310]** В колбу помещали 3-хлор-5-гидроксибензальдегид (300 мг, 1,92 ммоль, 1,00 экв.), DCE (10 мл), *трет*-бутилпиперазин-1-карбоксилат (536 мг, 2,88 ммоль, 1,50 экв.) и триэтиламин (582 мг, 5,76 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,21 г, 5,76 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (20 мл), как описано в примере 1, стадия 6. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 460 мг (выход 73%) *трет*-бутил-4-(3-хлор-5-гидроксибензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 327 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 4: получение *трет*-бутил-4-(3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата



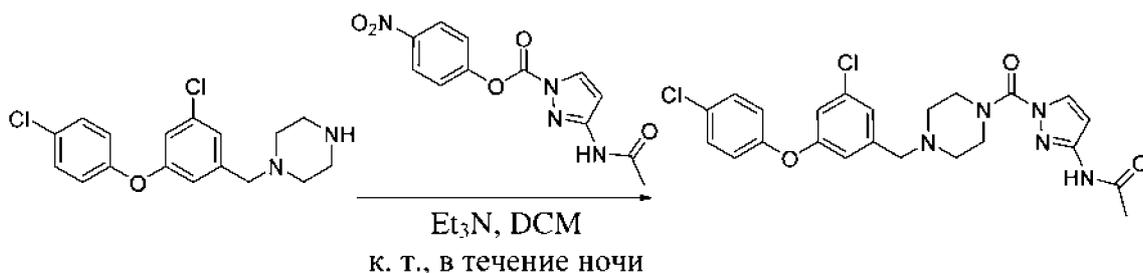
[00311] В колбу помещали *трет*-бутил-4-(3-хлор-5-гидроксибензил)пиперазин-1-карбоксилат (160 мг, 0,491 ммоль, 1,00 экв.), THF (10 мл), гидроксид натрия (21,6 мг, 0,540 ммоль, 1,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 15 мин. при 0°C. Затем добавляли тетрафторборат бис(4-хлорфенил)йодония (235 мг, 0,540 ммоль, 1,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 40°C и гасили с помощью воды (10 мл), как описано в примере 4, стадия 3. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 60,0 мг (выход 28%) *трет*-бутил-4-(3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 437 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 5: получение 1-(3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)пиперазина



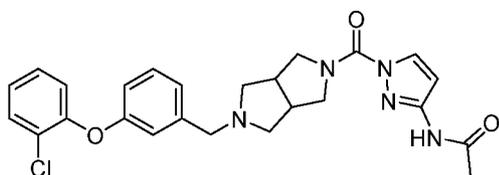
[00312] В колбу помещали *трет*-бутил-4-(3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (60,0 мг, 0,138 ммоль, 1,00 экв.), DCM (5 мл) и TFA (1 мл), как описано в примере 1, стадия 3. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 60,0 мг (неочищенного) 1-(3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)пиперазина в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 337 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Часть 6: получение *N*-(1-(4-(3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамида

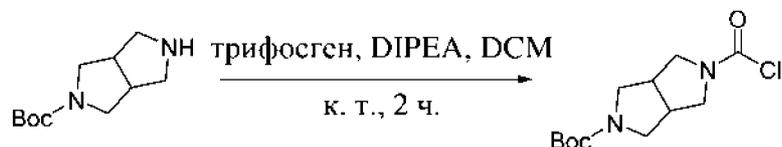


**[00313]** В колбу помещали 1-(3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)пиперазин (60,0 мг, 0,179 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл), 4-нитрофенил-3-ацетидамо-1H-пиразол-1-карбоксилат (104 мг, 0,360 ммоль, 2,00 экв.) и триэтиламин (54,2 мг, 0,537 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл, как описано в примере 1, стадия 1. Неочищенный продукт (200 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 7,10 мг (выход 8%) *N*-(1-(4-(3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетидамо в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,02 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,72 (br, 1H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,94 - 7,00 (m, 2H), 6,88 - 6,91 (m, 3H), 3,88 (br, 4H), 3,53 (br, 2H), 2,56 (br, 4H), 2,19 (s, 3H). LCMS (ESI, масса/заряд): 488 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 18:** *N*-(1-(5-(3-(2-хлорфенокси)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетидамо

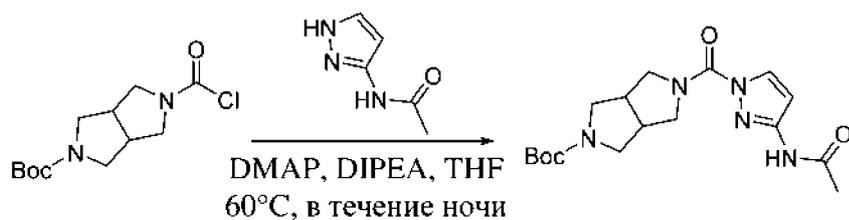


**Стадия 1:** получение *трет*-бутил-5-(хлоркарбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата



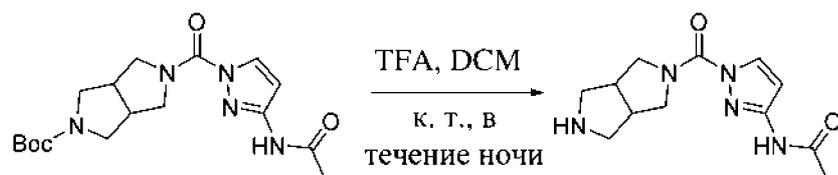
**[00314]** В колбу помещали трифосген (1,78 г, 5,99 ммоль, 0,60 экв.) и DCM (50 мл). Добавляли *трет*-бутилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (2,12 г, 9,99 ммоль, 1,00 экв.) и DIPEA (3,87 г, 29,9 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и гасили с помощью воды (30 мл), как описано в примере 2, стадия 5, с получением 2,75 г (неочищенного) *трет*-бутил-5-(хлоркарбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 275 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2:** получение *трет*-бутил-5-(3-ацетидамо-1H-пиразол-1-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата



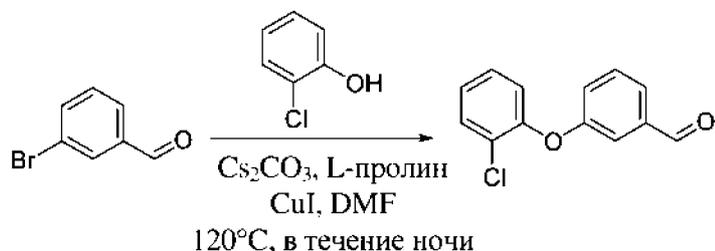
**[00315]** В колбу помещали *tert*-бутил-5-(хлоркарбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (5,50 г, 20,0 ммоль, 1,00 экв.), *N*-(1H-пиразол-3-ил)ацетамид (2,75 г, 22,0 ммоль, 1,10 экв.), 4-диметиламинопиридин (246 мг, 2,01 ммоль, 0,10 экв.), THF (100 мл) и DIPEA (7,74 г, 59,9 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60°C и гасили с помощью воды (100 мл), как описано в примере 2, стадия 6. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 3,738 г (выход 51%) *tert*-бутил-5-(3-ацетамидо-1H-пиразол-1-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 364 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3: получение *N*-(1-(октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамида**



**[00316]** В колбу помещали *tert*-бутил-5-(3-ацетамидо-1H-пиразол-1-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (1,70 г, 4,68 ммоль, 1,00 экв.), DCM (25 мл) и TFA (5 мл), как описано в примере 1, стадия 3, с получением 1,23 г (неочищенного) *N*-(1-(октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамида в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 264 [M+H]<sup>+</sup>.

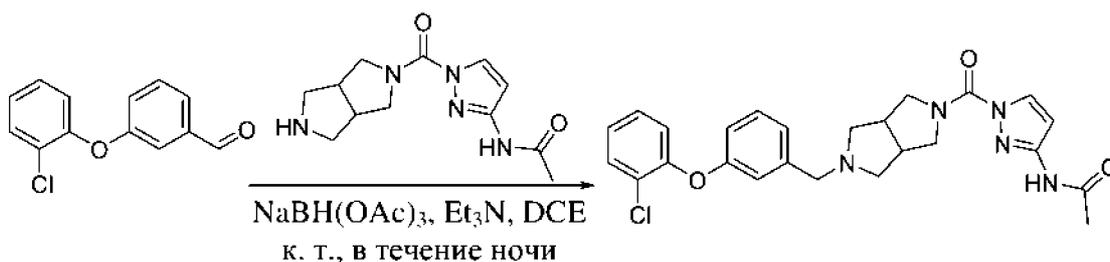
**Стадия 4: получение 3-(2-хлорфенокси)бензальдегида**



**[00317]** В колбу помещали 2-хлорфенол (5,12 г, 39,8 ммоль, 2,00 экв.), 3-бромбензальдегид (3,70 г, 20,0 ммоль, 1,00 экв.), карбонат цезия (19,6 г, 60,1 ммоль, 3,00 экв.), L-пролин (123 мг, 1,06 ммоль, 0,05 экв.), йодид меди(I) (382 мг, 2,01 ммоль, 0,10 экв.) и *N,N*-диметилформамид (150 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в

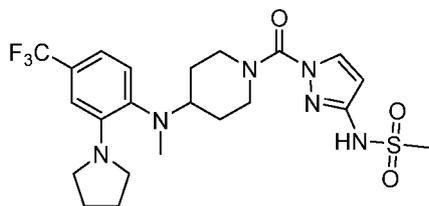
течение ночи при 120°C и гасили с помощью воды (50 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (3 x 50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 0,610 г (выход 13%) 3-(2-хлорфенокси)бензальдегида в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 233 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5: получение *N*-(1-(5-(3-(2-хлорфенокси)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамида**

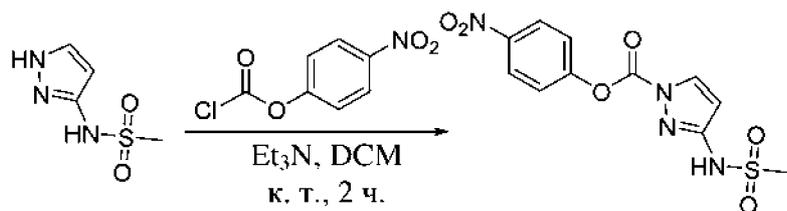


**[00318]** В колбу помещали 3-(2-хлорфенокси)бензальдегид (116 мг, 0,501 ммоль, 1,00 экв.), *N*-(1-(октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамид (131 мг, 0,501 ммоль, 1,00 экв.), DCE (5 мл) и триэтиламин (151 мг, 1,49 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (318 мг, 1,50 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (20 мл), как описано в примере 1, стадия 6. Неочищенный продукт (269 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 107,7 мг (выход 45%) *N*-(1-(5-(3-(2-хлорфенокси)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамида в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,13 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,84 (br, 1H), 7,43 - 7,45 (m, 1H), 7,24 - 7,28 (m, 1H), 7,18 - 7,23 (m, 1H), 7,03 - 7,08 (m, 2H), 6,93 - 7,01 (m, 2H), 6,81 - 6,90 (m, 2H), 4,04 (br, 2H), 3,73 (br, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,86 (br, 2H), 2,50 - 2,70 (m, 4H), 2,17 (s, 3H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 480 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 19: *N*-(1-(4-(метил(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)фенил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид**



**Стадия 1: синтез 4-нитрофенил-3-(метилсульфонамидо)-1Н-пиразол-1-карбоксилата**



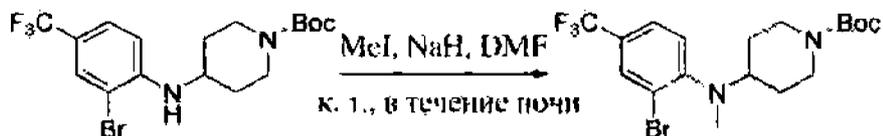
**[00319]** В колбу помещали *N*-(1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид (4,50 г, 27,9 ммоль, 1,00 экв.), 4-нитрофенилхлорформиат (5,90 г, 29,3 ммоль, 1,05 экв.), DCM (50 мл) и триэтиламин (8,50 г, 84,0 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 1, стадия 1, с получением 10,0 г (неочищенного) 4-нитрофенил-3-метансульфонамидо-1H-пиразол-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 327 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2: получение *трет*-бутил-4-((2-бром-4-(трифторметил)фенил)амино)пиперидин-1-карбоксилата**



**[00320]** В колбу помещали *трет*-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилат (416 мг, 2,06 ммоль, 2,00 экв.), 2-бром-1-фтор-4-(трифторметил)бензол (250 мг, 1,03 ммоль, 1,00 экв.), DIPEA (403 мг, 3,09 ммоль, 3,00 экв.) и диметилсульфоксид (10 мл), как описано в примере 1, стадия 5. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 420 мг (выход 96%) *трет*-бутил-4-((2-бром-4-(трифторметил)фенил)амино)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 423 [M+H]<sup>+</sup>.

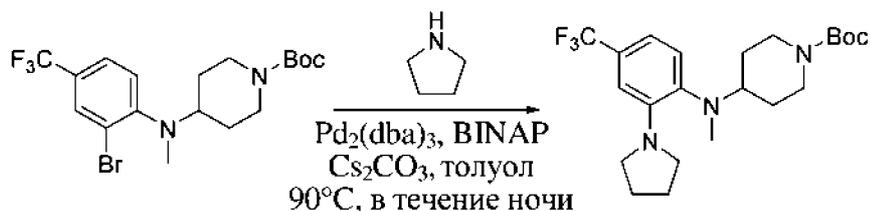
**Стадия 3: получение *трет*-бутил-4-((2-бром-4-(трифторметил)фенил)(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата**



**[00321]** В колбу помещали *трет*-бутил-4-((2-бром-4-(трифторметил)фенил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (350 мг, 0,830 ммоль, 1,00 экв.), *N,N*-диметилформаид (10 мл) и гидрид натрия (49,8 мг, 1,25 ммоль, 1,50 экв., 60% в минеральном масле). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 0°C. Добавляли метилиодид (176 мг, 1,24 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение

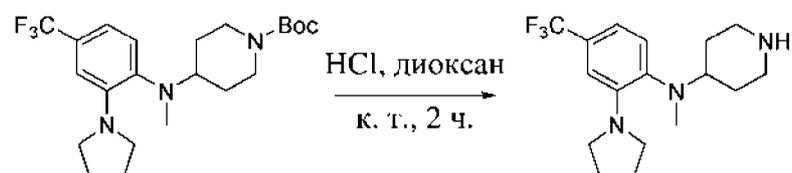
ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 10 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 290 мг (выход 98%) *трет*-бутил-4-((2-бром-4-(трифторметил)фенил)(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 437 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4: получение *трет*-бутил-4-(метил(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)фенил)амино)пиперидин-1-карбоксилата**



**[00322] В** колбу помещали *трет*-бутил-4-((2-бром-4-(трифторметил)фенил)(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (380 мг, 0,870 ммоль, 1,00 экв.), пирролидин (124 мг, 1,74 ммоль, 2,00 экв.), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (39,8 мг, 0,0435 ммоль, 0,05 экв.), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (81,3 мг, 0,130 ммоль, 0,15 экв.), карбонат цезия (851 мг, 2,61 ммоль, 3,00 экв.) и толуол (10 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 90°C и гасили с помощью воды (10 мл), как описано в примере 9, стадия 1. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 130 мг (выход 35%) *трет*-бутил-4-(метил(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)фенил)амино)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 428 [M+H]<sup>+</sup>.

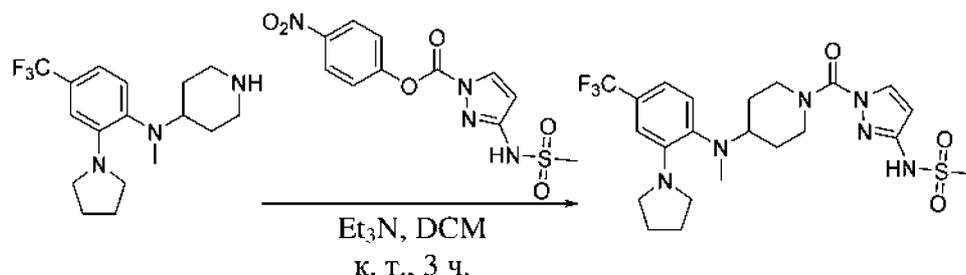
**Стадия 5: получение *N*-метил-*N*-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-амина**



**[00323] В** колбу помещали *трет*-бутил-4-(метил(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)фенил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (130 мг, 0,304 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (5 мл) и концентрированную хлористоводородную кислоту (1 мл), как описано в примере 11, стадия 5, с получением 150 мг (неочищенного) *N*-метил-*N*-(2-(пирролидин-1-

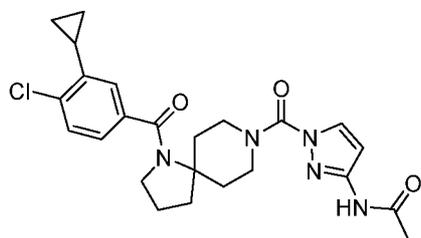
ил)-4-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-амина в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 328 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 6: получение *N*-(1-(4-(метил(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)фенил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида**



**[00324] В** колбу помещали *N*-метил-*N*-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-амин (101 мг, 0,310 ммоль, 1,00 экв.), 4-нитрофенил-3-метансульфонамидо-1H-пиразол-1-карбоксилат (202 мг, 0,620 ммоль, 2,00 экв.), DCM (10 мл), триэтиламин (93,9 мг, 0,930 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл), как описано в примере 1, стадия 1. Неочищенный продукт (200 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 65,1 мг (выход 41%) *N*-(1-(4-(метил(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)фенил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,02 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,00 - 7,12 (m, 4H), 6,32 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 4,49 - 4,52 (m, 2H), 3,44 - 3,52 (m, 1H), 3,26 - 3,29 (m, 4H), 3,13 (s, 3H), 2,98 - 3,03 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,90 - 1,94 (m, 4H), 1,66 - 1,79 (m, 4H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 515 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 20: *N*-(1-(1-(4-хлор-3-циклопропилбензоил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамид**



**Стадия 1: синтез *трет*-бутил-1-(3-бром-4-хлорбензоил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата**



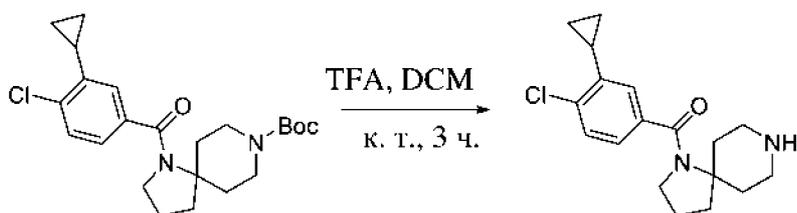
**[00325]** В колбу помещали 3-бром-4-хлорбензойную кислоту (400 мг, 1,71 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл), гидрохлорид *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида (493 мг, 2,57 ммоль, 1,50 экв.) и 1-гидроксibenзотриазол (347 мг, 2,57 ммоль, 1,50 экв.). Смесь перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре. Добавляли *tert*-бутил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (616 мг, 2,57 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (30 мл), как описано в примере 14, стадия 8. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 650 мг (выход 84%) *tert*-бутил-1-(3-бром-4-хлорбензоил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 457 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2: получение *tert*-бутил-1-(4-хлор-3-циклопропилбензоил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата**



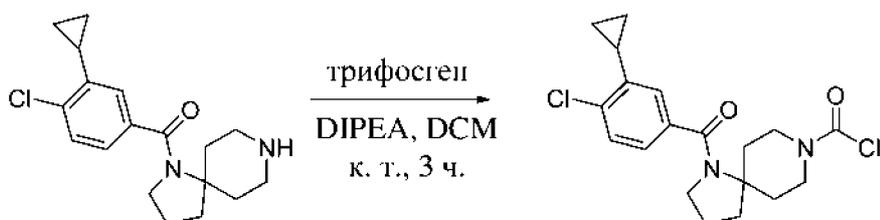
**[00326]** В 50-мл круглодонную колбу помещали *tert*-бутил-1-(3-бром-4-хлорбензоил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (400 мг, 0,877 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (10 мл), воду (2 мл), циклопропилбороновую кислоту (112 мг, 1,32 ммоль, 1,50 экв.), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (48,0 мг, 0,0400 ммоль, 0,05 экв.) и карбонат калия (360 мг, 2,60 ммоль, 3,00 экв.) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C и гасили с помощью воды (30 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (2 x 50 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 280 мг (выход 76%) *tert*-бутил-1-(4-хлор-3-циклопропилбензоил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в виде светло-желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 419 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3: получение (4-хлор-3-циклопропилфенил)(1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метанона**



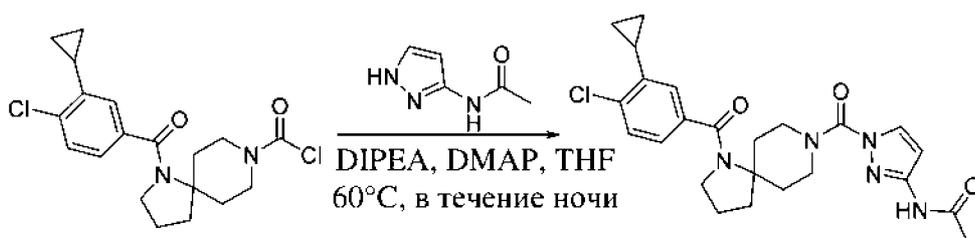
[00327] В колбу помещали *трет*-бутил-1-(4-хлор-3-циклопропилбензоил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (200 мг, 0,480 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и TFA (2 мл), как описано в примере 1, стадия 3, с получением 210 мг (неочищенного) (4-хлор-3-циклопропилфенил)(1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метанона в виде светло-желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 319 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4: получение 1-(4-хлор-3-циклопропилбензоил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонилхлорида**



[00328] В колбу помещали трифосген (70,0 мг, 0,240 ммоль, 0,50 экв.), DCM (10 мл) и (4-хлор-3-циклопропилфенил)(1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метанон (152 мг, 0,480 ммоль, 1,00 экв.). Добавляли DIPEA (185 мг, 1,44 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре и гасили с помощью воды (30 мл), как описано в примере 2, стадия 5, с получением 180 мг (неочищенного) 1-[(4-хлор-3-циклопропилфенил)карбонил]-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонилхлорида в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 381 [M+H]<sup>+</sup>.

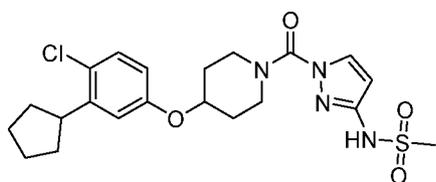
**Стадия 5: получение N-(1-(1-(4-хлор-3-циклопропилбензоил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамида**



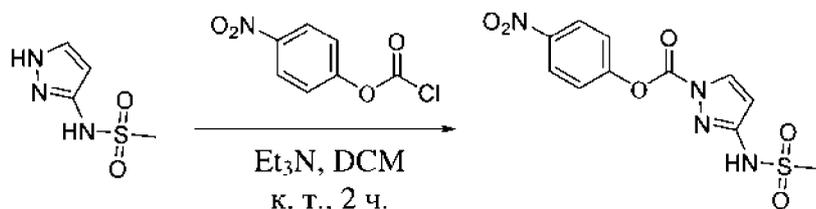
[00329] В 50-мл круглодонную колбу помещали 1-[(4-хлор-3-циклопропилфенил)карбонил]-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонилхлорид (175 мг, 0,460 ммоль, 1,00 экв.), THF (10 мл), N-

(1H-пиразол-3-ил)ацетамид (69,0 мг, 0,552 ммоль, 1,20 экв.), DIPEA (184 мг, 1,43 ммоль, 3,00 экв.) и 4-диметиламинопиридин (12,0 мг, 0,092 ммоль, 0,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60°C и гасили с помощью воды (30 мл), как описано в примере 2, стадия 6. Неочищенный продукт (300 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 27,7 мг (выход 13%) *N*-[1-([1-[(4-хлор-3-циклопропилфенил)карбонил]-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил]карбонил)-1H-пиразол-3-ил]ацетамида в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,13 (br, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,12 - 7,15 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,72 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 4,52 - 4,56 (m, 2H), 3,40 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 3,20 - 3,28 (m, 2H), 3,02 - 3,10 (m, 2H), 2,14 - 2,18 (m, 4H), 2,08 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 1,78 - 1,87 (m, 2H), 1,51 - 1,87 (m, 2H), 1,01 - 1,06 (m, 2H), 0,67 - 0,72 (m, 2H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 470 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 21:** *N*-(1-(4-(4-хлор-3-циклопентилфенокси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид



**Стадия 1:** получение 4-нитрофенил-3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбоксилата



**[00330]** В сосуд помещали *N*-(1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид (172 мг, 1,07 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (10 мл) и 4-нитрофенилхлорформиат (237 мг, 1,18 ммоль, 1,10 экв.). Добавляли триэтиламин (324 мг, 3,21 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 1, стадия 1, с получением 360 мг (неочищенного) 4-нитрофенил-3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 327 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2:** получение *трет*-бутил-4-(3-бром-4-хлорфенокси)пиперидин-1-карбоксилата



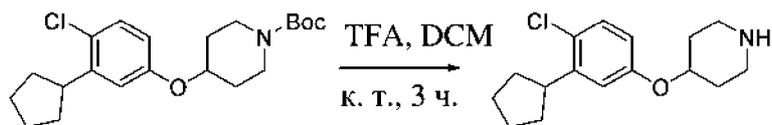
**[00331]** В 100-мл круглодонную колбу помещали *tert*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (2,88 г, 14,3 ммоль, 1,50 экв.) и N,N-диметилформамид (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч. при 0°C. Добавляли гидрид натрия (574 мг, 14,3 ммоль, 1,50 экв., 60% в минеральном масле). Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч. при 0°C. Добавляли 2-бром-1-хлор-4-фторбензол (2,00 г, 9,55 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (20 мл), как описано в примере 19, стадия 3. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 2,62 г (выход 70%) *tert*-бутил-4-(3-бром-4-хлорфенокси)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 390 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3: получение *tert*-бутил-4-(4-хлор-3-циклопентилфенокси)пиперидин-1-карбоксилата**



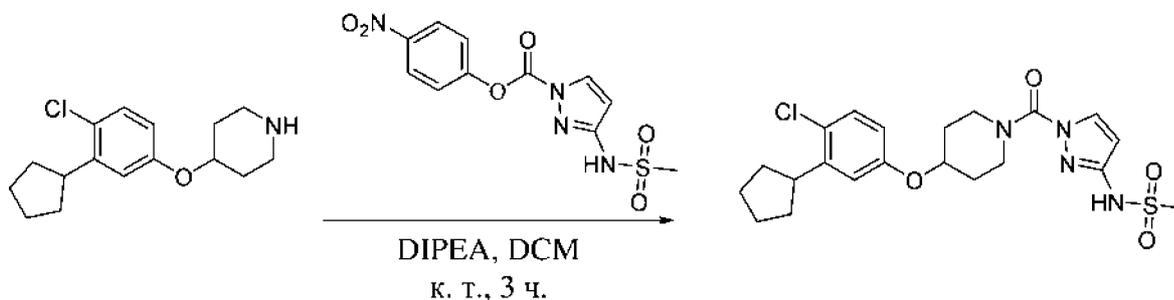
**[00332]** В 40-мл сосуд помещали *tert*-бутил-4-(3-бром-4-хлорфенокси)пиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 1,28 ммоль, 1,00 экв.), бром(циклопентил)цинк (0,77 мл, 3,83 ммоль, 3,00 экв., 0,5 М в THF), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (187 мг, 0,260 ммоль, 0,20 экв.), йодид меди (I) (48,6 мг, 0,260 ммоль, 0,20 экв.) и THF (10 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60°C и гасили с помощью воды (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 15 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 15 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 205 мг (выход 42%) *tert*-бутил-4-(4-хлор-3-циклопентилфенокси)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 380 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4: получение 4-(4-хлор-3-циклопентилфенокси)пиперидина**



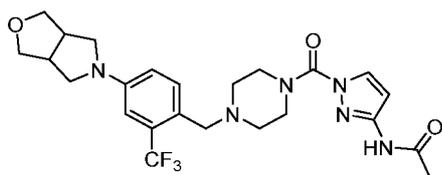
**[00333]** В колбу помещали *tert*-бутил-4-(4-хлор-3-циклопентилфенокси)пиперидин-1-карбоксилат (205 мг, 0,540 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и TFA (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 1, стадия 3, с получением 250 мг (неочищенного) 4-(4-хлор-3-циклопентилфенокси)пиперидина в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 280 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5: получение *N*-(1-(4-(4-хлор-3-циклопентилфенокси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида**



**[00334]** В колбу помещали 4-(4-хлор-3-циклопентилфенокси)пиперидин (150 мг, 0,540 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (10 мл) и 4-нитрофенил-3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбоксилат (350 мг, 1,07 ммоль, 2,00 экв.). Добавляли по каплям DIPEA (209 мг, 1,62 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл), как описано в примере 2, стадия 6. Неочищенный продукт (300 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 74,7 мг (выход 30%) *N*-(1-(4-(4-хлор-3-циклопентилфенокси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,03 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,22 - 7,25 (m, 1H), 6,86 (d, *J* = 3,0 Гц, 1H), 6,65 - 6,69 (m, 1H), 6,30 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H) 4,55 - 4,56 (m, 1H), 3,86 - 3,91 (m, 4H), 3,36 - 3,38 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 1,84 - 2,11 (m, 6H), 1,70 - 1,84 (m, 4H), 1,51 - 1,56 (m, 2H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 489 [M+Na]<sup>+</sup>.

**Пример 22: *N*-(1-(4-(4-(тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)-2-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамид**



**Стадия 1: получение 4-(тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)-2-(трифторметил)бензальдегида**



**[00335]** В круглодонную колбу помещали гексагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол (1,18 г, 10,4 ммоль, 2,00 экв.), 4-фтор-2-(трифторметил)бензальдегид (1,00 г, 5,21 ммоль, 1,00 экв.), карбонат цезия (3,40 г, 10,4 ммоль, 2,00 экв.) и DMF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при  $100^\circ\text{C}$  и гасили с помощью воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 50 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле с получением 0,800 г (выход 54%) 4-(тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)-2-(трифторметил)бензальдегида в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 286  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

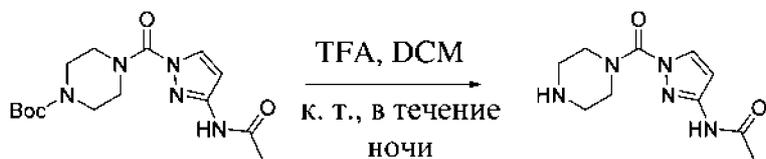
**Стадия 2: получение *трет*-бутил-4-(3-ацетамидо-1H-пиразол-1-карбонил)пиперазин-1-карбоксилата**



**[00336]** В круглодонную колбу помещали трифосген (334 мг, 1,12 ммоль, 0,70 экв.) и DCM (10 мл). Добавляли N-(1H-пиразол-3-ил)ацетамид (302 мг, 2,41 ммоль, 1,50 экв.) при  $0^\circ\text{C}$ , затем DIPEA (830 мг, 6,42 ммоль, 4,00 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч. при  $0^\circ\text{C}$  перед добавлением *трет*-бутилпиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 1,61 ммоль, 1,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 20 мл), высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 420 мг

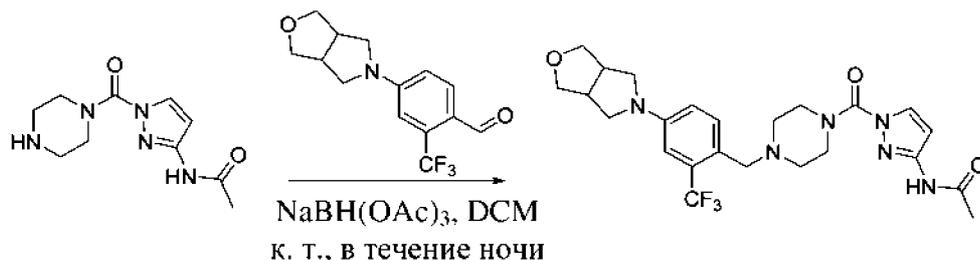
(выход 77%) *трет*-бутил-4-(3-ацетамидо-1H-пиразол-1-карбонил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 338 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 3: получение *N*-(1-(пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамида



[00337] В круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-4-(3-ацетамидо-1H-пиразол-1-карбонил)пиперазин-1-карбоксилат (200 мг, 0,590 ммоль, 1,00 экв.), DCM (8 мл) и TFA (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 141 мг (количественно) *N*-(1-(пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамида в виде белого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 238 [M+H]<sup>+</sup>.

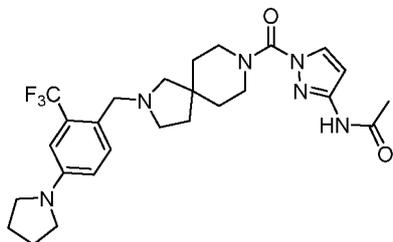
### Стадия 4: получение *N*-(1-(4-(4-(тетрагидро-1H-фууро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)-2-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамида



[00338] В круглодонную колбу помещали *N*-(1-(пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамид (141 мг, 0,590 ммоль, 1,20 экв.), 4-(тетрагидро-1H-фууро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)-2-(трифторметил)бензальдегид (141 мг, 0,490 ммоль, 1,00 экв.) и DCM (10 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (416 мг, 1,96 ммоль, 4,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 x 15 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 50 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (260 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 39,7 мг (выход 16%) *N*-[1-([4-([4-[гексагидро-1H-фууро[3,4-с]пиррол-5-ил]-2-(трифторметил)фенил)метил]пиперазин-1-ил)карбонил)-1H-пиразол-3-ил]ацетамида в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,01 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,71 (br, 1H), 7,53 - 7,51 (m, 1H), 6,91 - 6,83 (m, 2H), 6,76 - 6,73 (m, 1H), 4,03 - 3,96 (m, 2H), 3,81

(br, 4H), 3,70 - 3,66 (m, 2H), 3,60 (br, 2H), 3,51 - 3,46 (m, 2H), 3,29 - 3,25 (m, 2H), 3,08 - 3,02 (m, 2H), 2,53 (br, 4H), 2,18 (s, 3H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 507 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 23:** *N*-(1-(2-(4-(пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамид

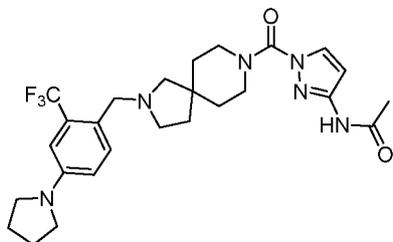


**Стадия 1: получение 4-(пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензальдегида**



**[00339]** В круглодонную колбу помещали 4-фтор-2-(трифторметил)бензальдегид (8,00 г, 41,6 ммоль, 1,00 экв.), пирролидин (5,92 г, 83,2 ммоль, 2,00 экв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17,2 г, 124 ммоль, 3,00 экв.) и DMSO (80 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C и гасили с помощью воды (100 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 150 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 200 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 6,00 г (выход 59%) 4-(пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензальдегида в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 244 [M+H]<sup>+</sup>.

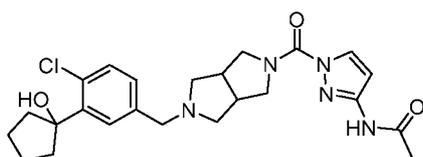
**Стадия 2: получение N-(1-(2-(4-(пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамида**



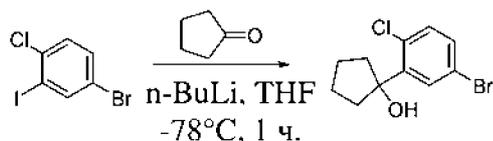
**[00340]** Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 22, стадии 2-4, с применением *трет*-бутил-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата и *N*-(1H-пиразол-3-ил)ацетамида на стадии 2; *трет*-бутил-8-(3-ацетидамо-1H-пиразол-1-карбонил)-2,8-

диазааспиро[4.5]декан-2-карбоксилата на стадии 3 и *N*-(1-(2,8-диазааспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамида на стадии 4 с получением 90,3 мг (выход 40%) *N*-[1-[(2-[[4-(пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)фенил]метил]-2,8-диазааспиро[4.5]декан-8-ил)карбонил]-1H-пиразол-3-ил]ацетамида в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,97 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,73 (br, 1H), 7,49 (br, 1H), 6,86 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,76 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 3,71 - 3,63 (m, 6H), 3,30 (t, *J* = 6,6 Гц, 4H), 2,64 (br, 2H), 2,44 (br, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,06 - 2,00 (m, 4H), 1,68 (br, 6H). LCMS (ESI, масса/заряд): 519 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 24:** *N*-(1-(5-(4-хлор-3-(1-гидроксициклопентил)бензил)октагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамид

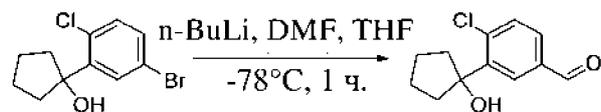


**Стадия 1:** получение 1-(5-бром-2-хлорфенил)циклопентан-1-ола



**[00341]** В круглодонную колбу помещали 4-бром-1-хлор-2-йодбензол (800 мг, 2,52 ммоль, 1,00 экв.) и THF (10 мл) в атмосфере азота. Добавляли по каплям *n*-бутиллитий (1,01 мл, 2,52 ммоль, 1,00 экв., 2,5 М в гексане) при -78°C. Смесь перемешивали в течение 1 ч. при -78°C перед добавлением по каплям циклопентанона (212 мг, 2,52 ммоль, 1,00 экв.) в течение 10 мин. при -78°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при -78°C и гасили с помощью насыщенного раствора NH<sub>4</sub>Cl (30 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 30 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 400 мг (выход 58%) 1-(5-бром-2-хлорфенил)циклопентан-1-ола в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI, масса/заряд): 257 [M-OH]<sup>+</sup>.

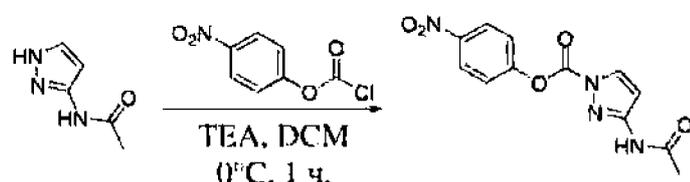
**Стадия 2:** получение 4-хлор-3-(1-гидроксициклопентил)бензальдегида



**[00342]** В круглодонную колбу помещали 1-(5-бром-2-хлорфенил)циклопентан-1-ол (400 мг, 1,45 ммоль, 1,00 экв.) и THF (10 мл) в атмосфере азота. Смесь охлаждали до -78°C перед

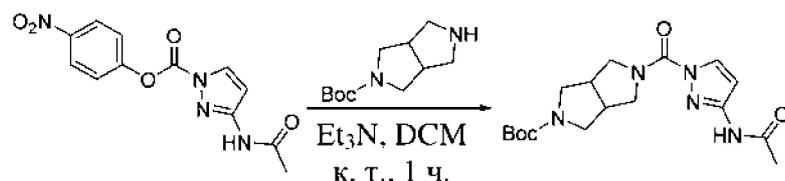
добавлением по каплям *n*-бутиллития (1,18 мл, 2,90 ммоль, 2,00 экв., 2,5 М в гексане) при -78°C. Смесь перемешивали в течение 30 мин. при -78°C и добавляли DMF (318 мг, 4,35 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при -78°C и гасили с помощью насыщенного раствора NH<sub>4</sub>Cl (30 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 50 мл), органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 30 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 180 мг (выход 55%) 4-хлор-3-(1-гидроксициклопентил)бензальдегида в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 207 [M-OH]<sup>+</sup>.

### Стадия 3: получение 4-нитрофенил-3-ацетиамидо-1H-пиразол-1-карбоксилата



**[00343]** В круглодонную колбу помещали N-(1H-пиразол-3-ил)ацетамид (0,688 г, 5,50 ммоль, 1,00 экв.), DCM (25 мл) и TEA (1,67 г, 16,5 ммоль, 3,00 экв.). Добавляли 4-нитрофенилхлорформиат (1,22 г, 6,05 ммоль, 1,10 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 0°C и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,60 г (неочищенного) 4-нитрофенил-3-ацетиамидо-1H-пиразол-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 291 [M+H]<sup>+</sup>.

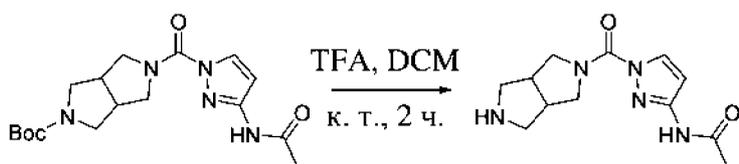
### Стадия 4: получение *трет*-бутил-5-(3-ацетиамидо-1H-пиразол-1-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата



**[00344]** В круглодонную колбу помещали *трет*-бутилоктагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоксилат (1,06 г, 4,99 ммоль, 1,00 экв.), 4-нитрофенил-3-ацетиамидо-1H-пиразол-1-карбоксилат (1,60 г, 5,51 ммоль, 1,10 экв.), TEA (1,52 г, 15,0 ммоль, 3,00 экв.) и DCM (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре и затем гасили с помощью воды (25 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 25 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 25 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном

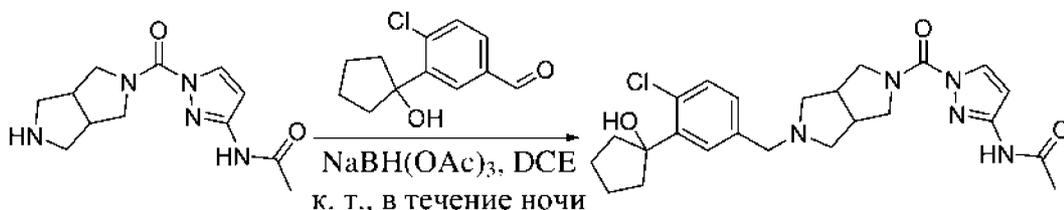
давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 670 мг (выход 37%) *трет*-бутил-5-(3-ацетамидо-1H-пиразол-1-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 364 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5: получение *N*-(1-(октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамида**



**[00345]** В круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-5-(3-ацетамидо-1H-пиразол-1-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (157 мг, 0,430 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и TFA (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 113 мг (количественно) *N*-(1-(октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамида в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 264 [M+H]<sup>+</sup>.

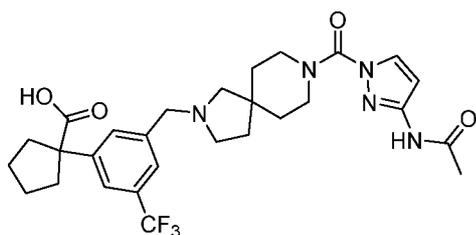
**Стадия 6: получение *N*-(1-(5-(4-хлор-3-(1-гидроксициклопентил)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамида**



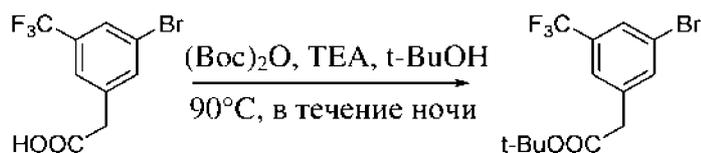
**[00346]** В круглодонную колбу помещали *N*-(1-(октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамид (113 мг, 0,430 ммоль, 1,20 экв.), 4-хлор-3-(1-гидроксициклопентил)бензальдегид (80,0 мг, 0,360 ммоль, 1,00 экв.) и DCE (15 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (305 мг, 1,44 ммоль, 4,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 x 15 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 20 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (200 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 83,2 мг (выход 50%) *N*-(1-(5-(4-хлор-3-(1-

гидроксициклопентил)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1Н-пиразол-3-ил)ацетамида в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*)  $\delta$  8,1<sup>1</sup> (*d*,  $J = 2,7$  Гц, 1H), 8,06 (br,  $^1\text{H}$ ), 7,6<sup>1</sup> (s, 1H), 7,3<sup>1</sup> - 7,29 (m, 1H), 7,<sup>14</sup> - 7,<sup>11</sup> (m, 1H), 6,87 (*d*,  $J = 2,7$  Гц, 1H), 3,98 - 3,92 (m, 2H), 3,85 - 3,8<sup>1</sup> (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,87 (br, 2H), 2,77 (br,  $^1\text{H}$ ), 2,59 (br, 4H), 2,33 - 2,23 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,<sup>12</sup> - 2,06 (m, 2H), 1,99 - 1,92 (m, 2H), 1,90 - 1,84 (m, 2H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 472 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 25: 1-(3-((8-(3-ацетидамо-1Н-пиразол-1-карбонил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)циклопентан-1-карбоновая кислота**

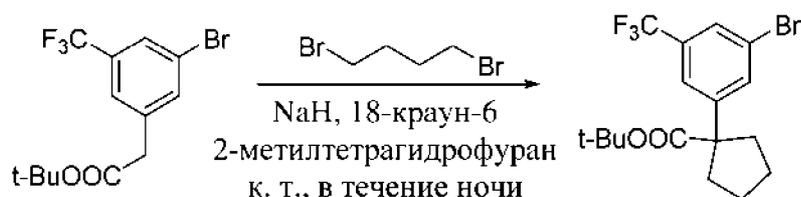


**Стадия 1: получение *трет*-бутил-2-(3-бром-5-(трифторметил)фенил)ацетата**



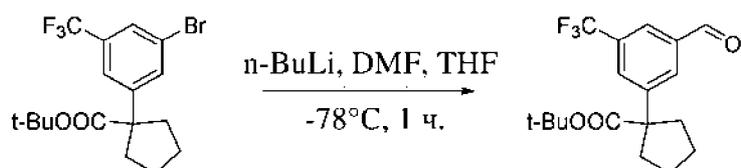
[00347] В круглодонную колбу помещали 2-(3-бром-5-(трифторметил)фенил)уксусную кислоту (12,0 г, 42,4 ммоль, 1,00 экв.), ди-*трет*-бутилдикарбонат (18,6 г, 85,2 ммоль, 2,00 экв.), TEA (12,9 г, 127 ммоль, 3,00 экв.) и *трет*-БуОН (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C и гасили с помощью воды (100 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 150 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 100 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 14,0 г (выход 97%) *трет*-бутил-2-(3-бром-5-(трифторметил)фенил)ацетата в виде бесцветной жидкости.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, Хлороформ-*d*)  $\delta$  7,69 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,50 (s,  $^1\text{H}$ ), 3,59 (s, 2H), 1,47 (s, 9H).

**Стадия 2: получение *трет*-бутил-1-(3-бром-5-(трифторметил)фенил)циклопентан-1-карбоксилата**



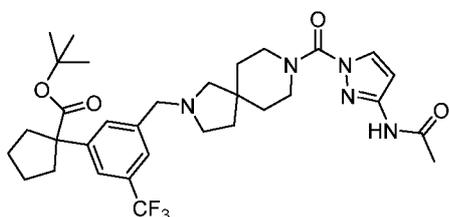
**[00348] В** круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-2-(3-бром-5-(трифторметил)фенил)ацетат (7,00 г, 20,6 ммоль, 1,00 экв.), 18-краун-6 (0,273 г, 1,03 ммоль, 0,05 экв.) и 2-метилтетрагидрофуран (70 мл). Добавляли гидрид натрия (2,07 г, 60% в минеральном масле, 51,7 ммоль, 2,50 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 20 мин. при 0°C перед добавлением 1,4-дибромбутана (6,65 г, 30,8 ммоль, 1,50 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (70 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 100 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 100 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 6,20 г (выход 76%) *трет*-бутил-1-(3-бром-5-(трифторметил)фенил)циклопентан-1-карбоксилата в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,70 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 2,65 - 2,6<sup>1</sup> (m, 2H), 1,90 - 1,75 (m, 6H), 1,37 (s, 9H).

**Стадия 3: получение *трет*-бутил-1-(3-формил-5-(трифторметил)фенил)циклопентан-1-карбоксилата**



**[00349] В** круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-1-(3-бром-5-(трифторметил)фенил)циклопентан-1-карбоксилат (6,20 г, 15,8 ммоль, 1,00 экв.) и THF (50 мл) в атмосфере азота. Добавляли по каплям *n*-бутиллитий (8,22 мл, 2,5 М в гексане, 20,6 ммоль, 1,30 экв.) при -78°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при -78°C перед добавлением DMF (5,77 г, 78,9 ммоль, 5,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при -78°C и гасили с помощью насыщенного раствора NH<sub>4</sub>Cl (50 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 100 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 100 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 3,50 г (выход 65%) *трет*-бутил-1-(3-формил-5-(трифторметил)фенил)циклопентан-1-карбоксилата в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, Хлороформ-*d*) δ 10,1 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 2,75 - 2,69 (m, 2H), 1,93 - 1,78 (m, 6H), 1,37 (s, 9H).

**Стадия 4: получение *трет*-бутил-1-(3-((8-(3-ацетидамо-1Н-пиразол-1-карбонил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)циклопентан-1-карбоксилата**



**[00350]** Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 22, стадии 2-4, с применением *трет*-бутил-2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата и N-(1Н-пиразол-3-ил)ацетида на стадии 2; *трет*-бутил-8-(3-ацетидамо-1Н-пиразол-1-карбонил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата на стадии 3 и N-(1-(2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-ил)ацетида и *трет*-бутил-1-(3-формил-5-(трифторметил)фенил)циклопентан-1-карбоксилата на стадии 4 с получением 180 мг (выход 67%) *трет*-бутил-1-[3-([8-[(3-ацетидамо-1Н-пиразол-1-ил)карбонил]-2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-ил)метил]-5-(трифторметил)фенил]циклопентан-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 618 [M+H]<sup>+</sup>.

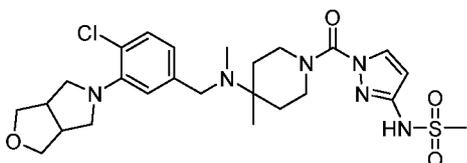
**Стадия 5: получение 1-(3-((8-(3-ацетидамо-1Н-пиразол-1-карбонил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)циклопентан-1-карбоновой кислоты**



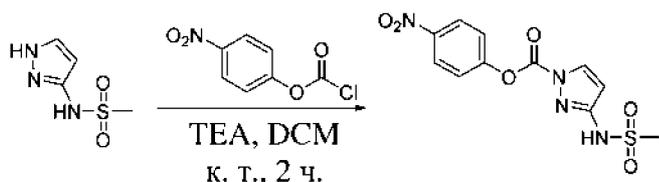
**[00351]** В круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-1-(3-((8-(3-ацетидамо-1Н-пиразол-1-карбонил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)циклопентан-1-карбоксилат (180 мг, 0,290 ммоль, 1,00 экв.), DCM (12 мл), трифторуксусную кислоту (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в DCM (15 мл) и значение pH раствора регулировали до 8 с помощью насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>. Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 15 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (200 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением

85,0 мг (выход 52%) 1-(3-((8-(3-ацетидамо-1Н-пиразол-1-карбонил)-2,8-дизаспиро[4.5]декан-2-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)циклопентан-1-карбонической кислоты в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,00 (d,  $J = 2,8$  Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,78 (d,  $J = 2,8$  Гц, 1H), 3,98 (br, 2H), 3,91 - 3,81 (m, 2H), 3,78 - 3,71 (m, 2H), 2,97 (br, 2H), 2,79 (br, 2H), 2,75 - 2,68 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,89 - 1,86 (m, 3H), 1,84 - 1,77 (m, 3H), 1,75 - 1,70 (m, 6H). LCMS (ESI, масса/заряд): 562 [M+H] $^+$ .

**Пример 26:** N-(1-(4-((4-хлор-3-(тетрагидро-1Н-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3Н)-ил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-ил)метансульфонамид

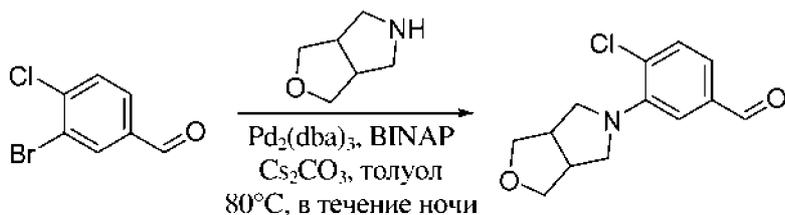


**Стадия 1:** получение 4-нитрофенил-3-(метилсульфонамидо)-1Н-пиразол-1-карбоксилата



**[00352]** В круглодонную колбу помещали N-(1Н-пиразол-3-ил)метансульфонамид (131 мг, 0,810 ммоль, 1,00 экв.), TEA (246 мг, 2,43 ммоль, 3,00 экв.) и DCM (10 мл). Добавляли 4-нитрофенилхлорформиат (180 мг, 0,890 ммоль, 1,10 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 264 мг (неочищенного) 4-нитрофенил-3-метансульфонамидо-1Н-пиразол-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 327 [M+H] $^+$ .

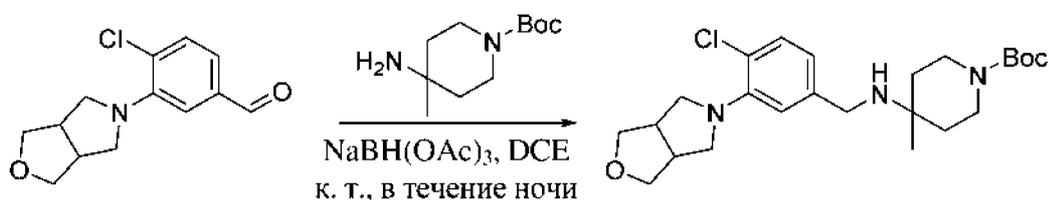
**Стадия 2:** получение 4-хлор-3-(тетрагидро-1Н-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3Н)-ил)бензальдегида



**[00353]** В круглодонную колбу помещали 3-бром-4-хлорбензальдегид (0,800 г, 3,65 ммоль, 1,00 экв.), гексагидро-1Н-фуоро[3,4-с]пиррол (0,498 г, 4,40 ммоль, 1,20 экв.),

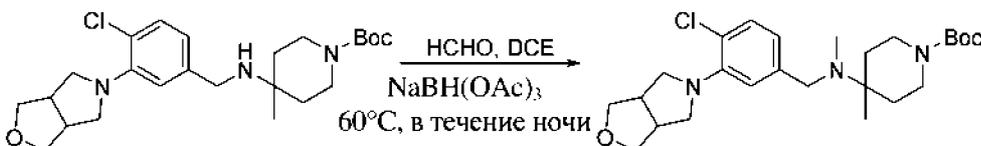
трис(дипалладий)дипалладий (0,168 г, 0,180 ммоль, 0,05 экв.), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (0,342 г, 0,550 ммоль, 0,15 экв.), карбонат цезия (3,59 г, 11,0 ммоль, 3,00 экв.) и толуол (20 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C и гасили с помощью воды (30 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 80 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 0,770 г (выход 84%) 4-хлор-3-(тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)бензальдегида в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 252 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3: получение *трет*-бутил-4-((4-хлор-3-(тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)бензил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата**



**[00354]** В круглодонную колбу помещали 4-хлор-3-(тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)бензальдегид (0,400 г, 1,59 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-4-амино-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (0,409 г, 1,91 ммоль, 1,20 экв.) и DCE (15 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (1,01 г, 4,76 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (15 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 50 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 0,620 г (выход 87%) *трет*-бутил-4-((4-хлор-3-(тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)бензил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 450 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4: получение *трет*-бутил-4-((4-хлор-3-(тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата**



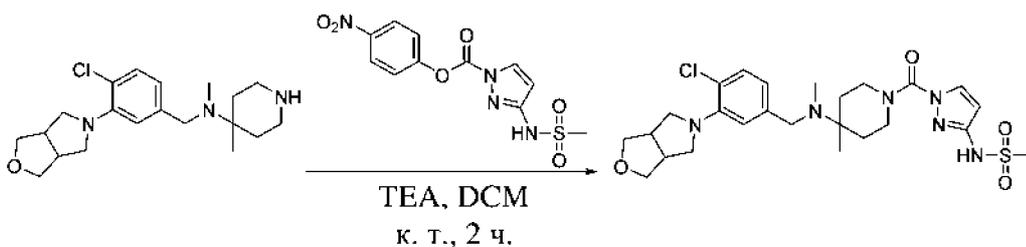
**[00355]** В круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-4-((4-хлор-3-(тетрагидро-1H-фууро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)бензил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (620 мг, 1,38 ммоль, 1,00 экв.), параформальдегид (621 мг, 20,7 ммоль, 15,00 экв.) и DCE (15 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (878 мг, 4,14 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C и гасили с помощью воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 50 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 495 мг (выход 77%) *трет*-бутил-4-((4-хлор-3-(тетрагидро-1H-фууро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 464 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5: получение *N*-(4-хлор-3-(тетрагидро-1H-фууро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)бензил)-*N*,4-диметилпиперидин-4-амин**



**[00356]** В круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-4-((4-хлор-3-(тетрагидро-1H-фууро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (250 мг, 0,540 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и TFA (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 196 мг (количественно) *N*-(4-хлор-3-(тетрагидро-1H-фууро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)бензил)-*N*,4-диметилпиперидин-4-амин в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 364 [M+H]<sup>+</sup>.

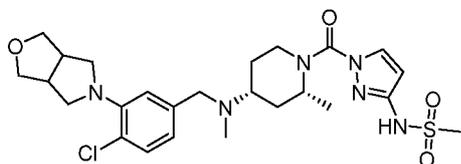
**Стадия 6: получение *N*-(1-(4-((4-хлор-3-(тетрагидро-1H-фууро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида**



**[00357]** В круглодонную колбу помещали *N*-(4-хлор-3-(тетрагидро-1H-фууро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)бензил)-*N*,4-диметилпиперидин-4-амин (196 мг, 0,540 ммоль, 1,00 экв.), 4-

нитрофенил-3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбоксилат (264 мг, 0,810 ммоль, 1,50 экв.), ТЕА (164 мг, 1,62 ммоль, 3,00 экв.) и DCM (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и гасили с помощью воды (15 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 50 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (400 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 150,8 мг (выход 51%) *N*-(1-(4-((4-хлор-3-(тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,01 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,27 - 7,25 (m, 1H), 7,00 (br, 1H), 6,91 - 6,89 (m, 1H), 6,33 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 3,97 - 3,93 (m, 4H), 3,72 - 3,69 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 3,38 - 3,34 (m, 2H), 3,11 (s, 5H), 2,97 - 2,94 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,06 - 1,99 (m, 2H), 1,61 - 1,55 (m, 2H), 1,04 (s, 3H). LCMS (ESI, масса/заряд): 551 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 27:** *N*-(1-((2R,4R)-4-((4-хлор-3-(тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)бензил)(метил)амино)-2-метилпиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид



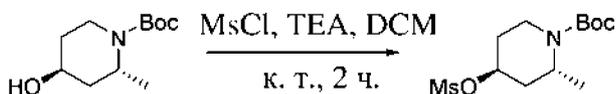
**Стадия 1:** получение *трет*-бутил-(2R,4S)-4-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилата



[00358] В круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-(2R)-2-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (10,0 г, 46,9 ммоль, 1,00 экв.) и THF (36 мл). Добавляли борогидрид натрия (1,07 г, 28,2 ммоль, 0,60 экв.) при 0°C с последующим добавлением по каплям MeOH (12 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 0°C и гасили с помощью воды (50 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 x 80 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 100 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (11,0 г) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 4,90 г (выход 49%) *трет*-бутил-(2R,4S)-4-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилата в виде

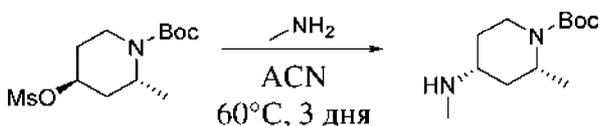
желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 216 [M+H]<sup>+</sup>, и 4,10 г (выход 41%) *трет*-бутил-(2R,4R)-4-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI, масса/заряд): 216 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2: получение *трет*-бутил-(2R,4S)-2-метил-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилата**



**[00359]** В круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-(2R,4S)-4-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (300 мг, 1,39 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и TEA (423 мг, 4,18 ммоль, 3,00 экв.). Добавляли метансульфонилхлорид (239 мг, 2,10 ммоль, 1,50 экв.) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и гасили с помощью насыщенного раствора NH<sub>4</sub>Cl (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 50 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 286 мг (выход 70%) *трет*-бутил-(2R,4S)-2-метил-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 294 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3: получение *трет*-бутил-(2R,4R)-2-метил-4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилата**



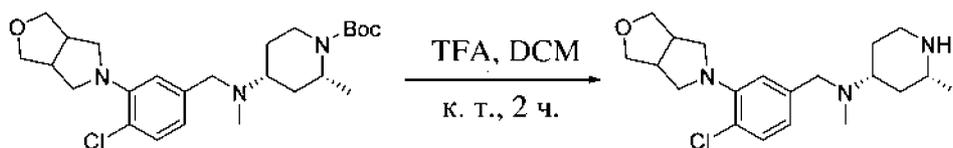
**[00360]** В круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-(2R,4S)-2-метил-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (286 мг, 0,970 ммоль, 1,00 экв.), ACN (8 мл) и метанамин (8 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 дней при 60°C и гасили с помощью воды (15 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 50 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 140 мг (выход 63%) *трет*-бутил-(2R,4R)-2-метил-4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 229 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4: получение *трет*-бутил-(2R,4R)-4-((4-хлор-3-(тетрагидро-1H-фуоро[3,4-c]пиррол-5(3H)-ил)бензил)(метиламино)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата**



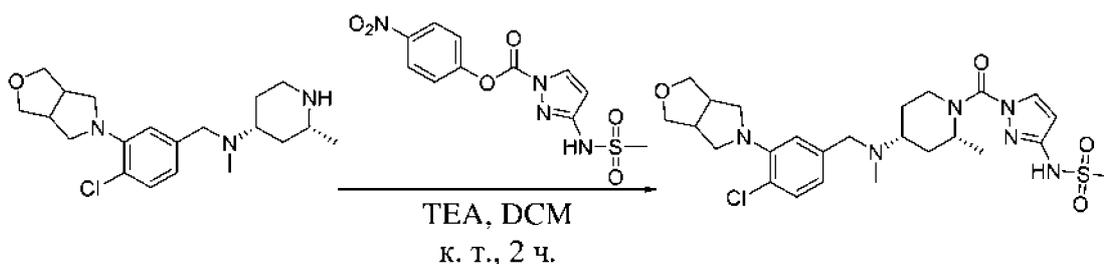
**[00361]** В круглодонную колбу помещали 4-хлор-3-(тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)бензальдегид (полученный, как описано в примере 26, стадия 2, 154 мг, 0,610 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-(2R,4R)-2-метил-4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилат (140 мг, 0,610 ммоль, 1,00 экв.), TEA (186 мг, 1,84 ммоль, 3,00 экв.) и DCE (10 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (390 мг, 1,84 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 50 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 210 мг (выход 74%) *трет*-бутил-(2R,4R)-4-((4-хлор-3-(тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)бензил)(метил)амино)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 464 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5: получение (2R,4R)-N-(4-хлор-3-(тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)бензил)-N,2-диметилпиперидин-4-амин**



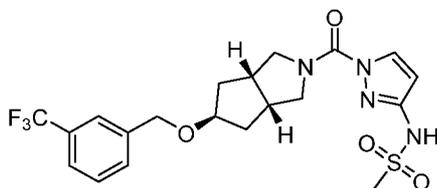
**[00362]** В круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-(2R,4R)-4-((4-хлор-3-(тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)бензил)(метил)амино)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (210 мг, 0,450 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и TFA (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 164 мг (количественно) (2R,4R)-N-(4-хлор-3-(тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)бензил)-N,2-диметилпиперидин-4-амин в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 364 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 6: получение N-(1-((2R,4R)-4-((4-хлор-3-(тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)бензил)(метил)амино)-2-метилпиперидин-1-карбонил)-1H-пирозол-3-ил)метансульфонамида**



**[00363]** В круглодонную колбу помещали (2R,4R)-N-(4-хлор-3-(тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)бензил)-N,2-диметилпиперидин-4-амин (164 мг, 0,450 ммоль, 1,00 экв.), 4-нитрофенил-3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбоксилат (полученный, как описано в примере 26, стадия 1, 221 мг, 0,680 ммоль, 1,50 экв.), TEA (137 мг, 1,35 ммоль, 3,00 экв.) и DCM (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и гасили с помощью воды (15 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 50 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (400 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 23,7 мг (выход 10%) N-(1-((2R,4R)-4-((4-хлор-3-(тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)бензил)(метил)амино)-2-метилпиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 8,05 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,98 - 6,95 (m, 1H), 6,25 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 4,25 - 4,21 (m, 2H), 4,02 - 3,99 (m, 2H), 3,67 - 3,61 (m, 4H), 3,47 - 3,32 (m, 1H), 3,21 - 3,19 (m, 4H), 3,15 (s, 3H), 3,00 - 2,92 (m, 2H), 2,86 - 2,80 (m, 1H), 2,35 - 2,30 (m, 4H), 2,11 - 2,05 (m, 1H), 1,80 - 1,73 (m, 2H), 1,43 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H). LCMS (ESI, масса/заряд): 551 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 28:** N-(1-((3aR,5s,6aS)-5-((3-(трифторметил)бензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид

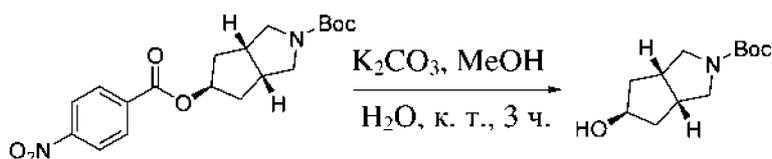


**Стадия 1:** получение трет-бутил-(3aR,5s,6aS)-5-((4-нитробензоил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата



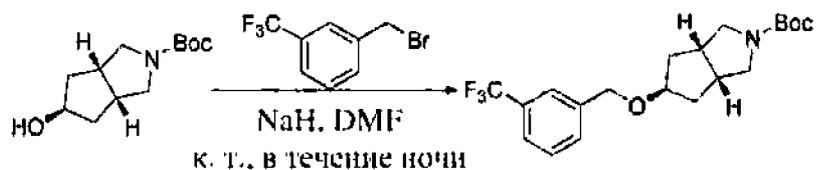
**[00364]** В круглодонную колбу помещали *tert*-бутил-(3aR,5r,6aS)-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (полученный, как описано в примере 27, стадия 1, с применением *tert*-бутил-(3aR,6aS)-5-оксогексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата; 2,27 г, 9,99 ммоль, 1,00 экв.), 4-нитробензойную кислоту (6,68 г, 40,0 ммоль, 4,00 экв.), трифенилфосфин (10,5 г, 40,0 ммоль, 4,00 экв.) и THF (30 мл). Добавляли по каплям диэтилазодикарбоксилат (6,96 г, 40,0 ммоль, 4,00 экв.) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота и гасили с помощью воды (50 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью воды (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 2,36 г (выход 62%) *tert*-бутил-(3aR,5s,6aS)-5-((4-нитробензоил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 377 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2: получение *tert*-бутил-(3aR,5s,6aS)-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата**



**[00365]** В круглодонную колбу помещали *tert*-бутил-(3aR,5s,6aS)-5-((4-нитробензоил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (2,36 г, 6,27 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (30 мл), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,60 г, 18,8 ммоль, 3,00 экв.) и воду (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Полученный раствор разбавляли с помощью воды (30 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью воды (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,31 г (неочищенного) *tert*-бутил-(3aR,5s,6aS)-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 228 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3: получение трет-бутил-(3aR,5s,6aS)-5-((3-(трифторметил)бензил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата**



[00366] В круглодонную колбу помещали *tert*-бутил-(3aR,5s,6aS)-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (681 мг, 3,00 ммоль, 1,00 экв.) и DMF (15 мл). Добавляли гидрид натрия (60% в масле, 400 мг, 10,0 ммоль, 2,00 экв.) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч. при комнатной температуре перед добавлением 1-(бромметил)-3-(трифторметил)бензола (714 мг, 3,00 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью воды (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 680 мг (выход 59%) *tert*-бутил-(3aR,5s,6aS)-5-((3-(трифторметил)бензил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 386 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4: получение (3aR,5s,6aS)-5-((3-(трифторметил)бензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррола**



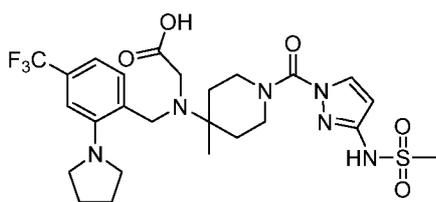
[00367] В круглодонную колбу помещали *tert*-бутил-(3aR,5s,6aS)-5-((3-(трифторметил)бензил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (116 мг, 0,300 ммоль, 1,00 экв.), TFA (2 мл) и DCM (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 148 мг (количественно) (3aR,5s,6aS)-5-((3-(трифторметил)бензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррола в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 286 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5: получение N-(1-((3aR,5s,6aS)-5-((3-(трифторметил)бензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пирразол-3-ил)метансульфонамида**

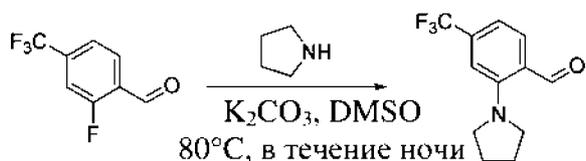


**[00368] В** сосуд помещали (3aR,5s,6aS)-5-((3-(трифторметил)бензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррол (85,8 мг, 0,300 ммоль, 1,00 экв.), TEA (182 мг, 1,80 ммоль, 6,00 экв.), 4-нитрофенил-3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбоксилат (пример 26, стадия 1; 147 мг, 0,450 ммоль, 1,50 экв.) и DCM (15 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученный раствор гасили с помощью воды (10 мл), экстрагировали с помощью DCM (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением 56,4 мг (выход 40%) *N*-(1-((3aR,5s,6aS)-5-((3-(трифторметил)бензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР: (300 МГц, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 8,1<sub>4</sub> (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,69 - 7,48 (m, 4H), 6,2<sub>4</sub> (d, *J* = 3,0 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,29 - 4,19 (m, 1H), 4,05 - 3,68 (m, 4H), 3,12 (s, 3H), 2,99 - 2,85 (m, 2H), 2,21 - 2,09 (m, 2H), 1,82 - 1,71 (m, 2H). LCMS (ESI, масса/заряд): 473 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 29:** *N*-(4-метил-1-(3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-*N*-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)глицин



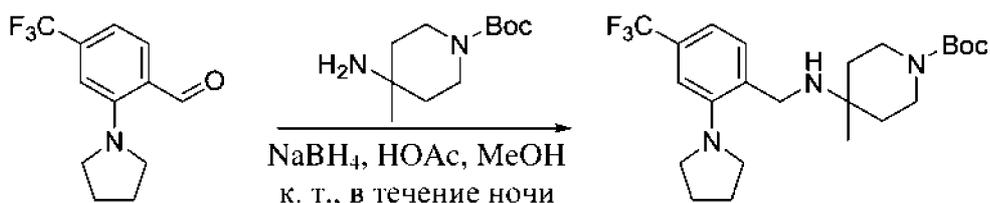
**Стадия 1: получение 2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензальдегида**



**[00369] В** круглодонную колбу помещали 2-фтор-4-(трифторметил)бензальдегид (4,80 г, 25,0 ммоль, 1,00 экв.), пирролидин (5,33 г, 75,0 ммоль, 3,00 экв.), DMSO (30 мл) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10,4 г, 75,0 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C и

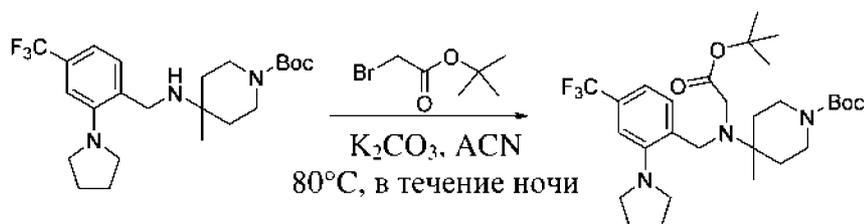
гасили с помощью воды (30 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 50 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 3,60 г (выход 59%) 2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензальдегида в виде коричневого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 244 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2: получение *трет*-бутил-4-метил-4-((2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбоксилата**



**[00370] В** круглодонную колбу помещали 2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензальдегид (243 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-4-амино-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (257 мг, 1,20 ммоль, 1,20 экв.), MeOH (10 мл) и уксусную кислоту (180 мг, 3,00 ммоль, 3,00 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч. при 60°C перед добавлением борогидрида натрия (152 мг, 4,00 ммоль, 4,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (30 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 200 мг (выход 45%) *трет*-бутил-4-метил-4-((2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 442 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3: получение *трет*-бутил-4-((2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата**



**[00371] В** круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-4-метил-4-((2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (220 мг, 0,500 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-2-бромацетат (116 мг, 0,600 ммоль, 1,20 экв.), ACN (20 мл) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (207 мг,

1,50 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C и гасили с помощью воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (30 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 130 мг (выход 47%) *трет*-бутил-4-((2-(*трет*-бутоксид)-2-оксоэтил)(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 556 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4: получение *N*-(4-метилпиперидин-4-ил)-*N*-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)глицина**



**[00372]** В 50-мл круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-4-((2-(*трет*-бутоксид)-2-оксоэтил)(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (130 мг, 0,230 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и TFA (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 93,4 мг (количественно) *N*-(4-метилпиперидин-4-ил)-*N*-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)глицина в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 400 [M+H]<sup>+</sup>.

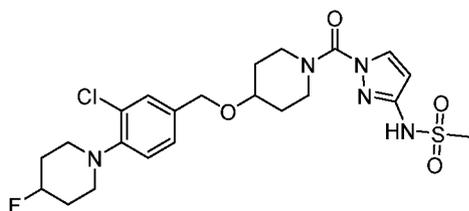
**Стадия 5: получение *N*-(4-метил-1-(3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-*N*-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)глицина**



**[00373]** В круглодонную колбу помещали *N*-(4-метилпиперидин-4-ил)-*N*-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)глицин (93,4 мг, 0,230 ммоль, 1,00 экв.), 4-нитрофенил-3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбоксилат (пример 26, стадия 1, 114 мг, 0,350 ммоль, 1,50 экв.), DCM (10 мл) и TEA (70,9 мг, 0,700 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем гасили с помощью

насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (30 мл), высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (200 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 10,9 мг (8%) *N*-(4-метил-1-(3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-*N*-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)глицина в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,09 (d,  $J = 3,0$  Гц, 1H), 7,70 (br, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (d,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 6,28 (d,  $J = 3,0$  Гц, 1H), 4,7<sup>1</sup> - 4,63 (m, 2H), 4,5<sup>1</sup> (br, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,29 - 3,2<sup>1</sup> (m, 2H), 3,1<sub>4</sub> (br, 4H), 3,09 (s, 3H), 2,19 (br, 4H), 2,10 (br, 4H), 1,66 (s, 3H). LCMS (ESI, масса/заряд): 587 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 30:** *N*-(1-(4-((3-хлор-4-(4-фторпиперидин-1-ил)бензил)окси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид



**Стадия 1:** получение *tert*-бутил-4-((4-бром-3-хлорбензил)окси)пиперидин-1-карбоксилата



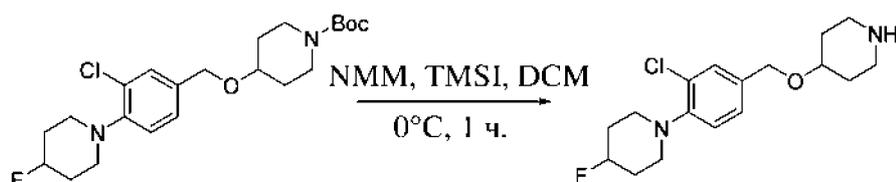
[00374] В круглодонную колбу помещали *tert*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (804 мг, 3,99 ммоль, 2,00 экв.) и DMF (10 мл). Добавляли гидрид натрия (240 мг, 6,00 ммоль, 3,00 экв., 60% в минеральном масле) при 0°C и перемешивали смесь в течение 1 ч. при 0°C перед добавлением 1-бром-4-(бромметил)-2-хлорбензола (564 мг, 2,00 ммоль, 1,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 15 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 20 мл), высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 403 мг (выход 50%) *tert*-бутил-4-((4-бром-3-хлорбензил)окси)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 404 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2: получение *трет*-бутил-4-((3-хлор-4-(4-фторпиперидин-1-ил)бензил)окси)пиперидин-1-карбоксилата**



**[00375] В** круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-4-((4-бром-3-хлорбензил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (403 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.), 4-фторпиперидин (206 мг, 2,00 ммоль, 2,00 экв.), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (46,0 мг, 0,0500 ммоль, 0,05 экв.), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (93,0 мг, 0,150 ммоль, 0,15 экв.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (978 мг, 3,00 ммоль, 3,00 экв.) и толуол (10 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при  $100^\circ\text{C}$  и гасили с помощью воды (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 x 15 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 20 мл), высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 170 мг (выход 40%) *трет*-бутил-4-((3-хлор-4-(4-фторпиперидин-1-ил)бензил)окси)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 427  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

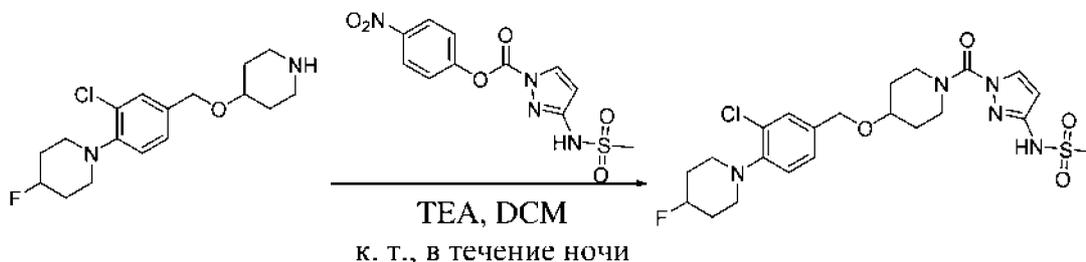
**Стадия 3: получение 1-(2-хлор-4-((пиперидин-4-илокси)метил)фенил)-4-фторпиперидина**



**[00376] В** круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-4-((3-хлор-4-(4-фторпиперидин-1-ил)бензил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (169 мг, 0,397 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл). Добавляли N-метилморфолин (200 мг, 1,98 ммоль, 5,00 экв.) при  $0^\circ\text{C}$ , затем триметилйодсилан (318 мг, 1,59 ммоль, 4,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при  $0^\circ\text{C}$  и гасили с помощью насыщенного раствора  $\text{NaHSO}_3$  (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (3 x 10 мл), высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с

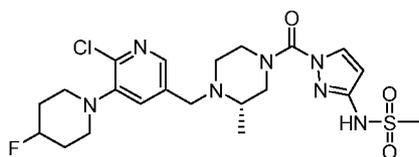
получением 120 мг (неочищенного) 1-(2-хлор-4-((пиперидин-4-илокси)метил)фенил)-4-фторпиперидина в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 327 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4: получение *N*-(1-(4-((3-хлор-4-(4-фторпиперидин-1-ил)бензил)окси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида**

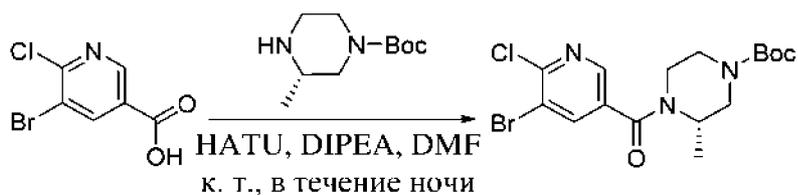


[00377] В круглодонную колбу помещали 1-(2-хлор-4-((пиперидин-4-илокси)метил)фенил)-4-фторпиперидин (120 мг, 0,368 ммоль, 1,00 экв.), 4-нитрофенил-3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбоксилат (пример 26, стадия 1, 180 мг, 0,552 ммоль, 1,50 экв.), триэтиламин (112 мг, 1,11 ммоль, 3,00 экв.) и DCM (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем гасили с помощью воды (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (20 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (200 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 32,6 мг (выход 17%) *N*-(1-(4-((3-хлор-4-(4-фторпиперидин-1-ил)бензил)окси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида в виде грязно-белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,05 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 7,06 - 7,04 (m, 1H), 6,90 (br, 1H), 6,33 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 4,92 - 4,80 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,06 - 4,02 (m, 2H), 3,74 - 3,71 (m, 1H), 3,65 - 3,61 (m, 2H), 3,20 - 3,14 (m, 5H), 3,04 - 2,99 (m, 2H), 2,14 - 1,96 (m, 6H), 1,84 - 1,77 (m, 2H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 514 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 31: (*S*)-*N*-(1-(4-((6-хлор-5-(4-фторпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-3-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид**

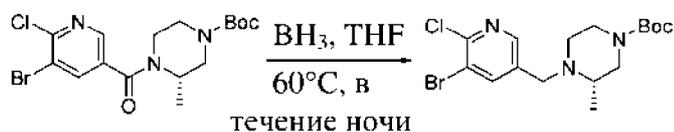


**Стадия 1: получение *трет*-бутил-(*S*)-4-(5-бром-6-хлорникотиноил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата**



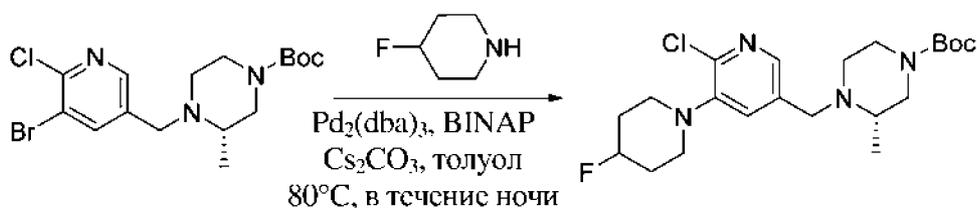
**[00378]** В круглодонную колбу помещали 5-бром-6-хлорпиридин-3-карбоновую кислоту (2,00 г, 8,47 ммоль, 1,00 экв.), (*S*)-*tert*-бутил-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (1,69 г, 8,47 ммоль, 1,00 экв.), DIPEA (4,37 г, 33,9 ммоль, 4,00 экв.), гексафторфосфат *o*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония (4,83 г, 12,7 ммоль, 1,50 экв.) и DMF (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (15 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 30 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с EtOAc/петролевым эфиром (1/3) с получением 3,36 г (выход 95%) *tert*-бутил-(*S*)-4-(5-бром-6-хлорникотиноил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 418 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2: получение *tert*-бутил-(*S*)-4-((5-бром-6-хлорпиридин-3-ил)метил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата**



**[00379]** В сосуд помещали *tert*-бутил-(*S*)-4-(5-бром-6-хлорникотиноил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (1,00 г, 2,39 ммоль, 1,00 экв.), боран (1 М в THF, 12,0 мл, 11,9 ммоль, 5,00 экв.) и THF (15 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60°C и гасили с помощью MeOH (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 60°C и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 0,453 г (выход 47%) *tert*-бутил-(*S*)-4-((5-бром-6-хлорпиридин-3-ил)метил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 404 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3: получение *tert*-бутил-(*S*)-4-((6-хлор-5-(4-фторпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата**



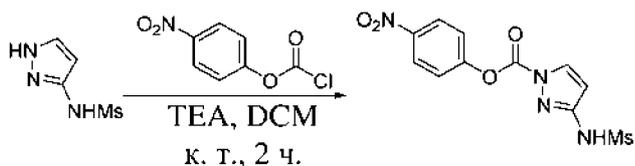
**[00380]** В сосуд помещали *трет*-бутил-(*S*)-4-((5-бром-6-хлорпиридин-3-ил)метил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (400 мг, 0,988 ммоль, 1,00 экв.), 4-фторпиперидин (206 мг, 1,48 ммоль, 1,50 экв.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (966 мг, 2,96 ммоль, 3,00 экв.), рацемический 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (154 мг, 0,247 ммоль, 0,25 экв.) и толуол (15 мл). Добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий-хлороформ (102 мг, 0,0988 ммоль, 0,10 экв.) в атмосфере азота и полученный раствор перемешивали в течение ночи при  $80^\circ\text{C}$  в атмосфере азота и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт гасили с помощью воды (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 20 мл), высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 70 мг (выход 17%) *трет*-бутил-(*S*)-4-((6-хлор-5-(4-фторпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 427  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Стадия 4: получение (*S*)-1-((6-хлор-5-(4-фторпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-метилпиперазина**



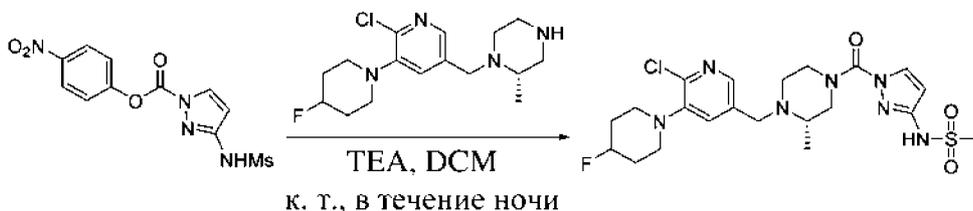
**[00381]** В сосуд помещали *трет*-бутил-(*S*)-4-((6-хлор-5-(4-фторпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (70,0 мг, 0,164 ммоль, 1,00 экв.), TFA (2 мл) и DCM (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 53,6 мг (количественно) (*S*)-1-((6-хлор-5-(4-фторпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-метилпиперазина в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 327  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Стадия 5: получение 4-нитрофенил-3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбоксилата**



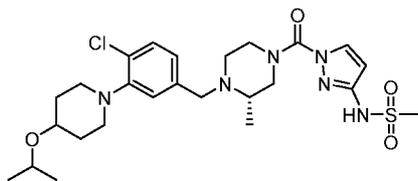
**[00382]** В круглодонную колбу помещали N-(1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид (300 мг, 1,86 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и 4-нитрофенилхлорформиат (452 мг, 2,24 ммоль, 1,20 экв.). Добавляли по каплям триэтиламин (563 мг, 5,56 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C и полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 540 мг (неочищенного) 4-нитрофенил-3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 327 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 6: получение (S)-N-(1-(4-((6-хлор-5-(4-фторпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-3-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида**

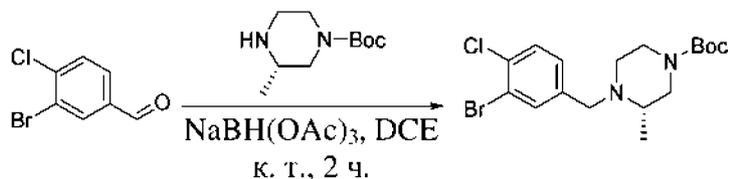


**[00383]** В сосуд помещали (S)-1-((6-хлор-5-(4-фторпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-метилпиперазин (53,6 мг, 0,164 ммоль, 1,00 экв.), 4-нитрофенил-3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбоксилат (80,2 мг, 0,246 ммоль, 1,50 экв.), TEA (66,3 мг, 0,656 ммоль, 4,00 экв.) и DCM (15 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением 27,2 мг (выход 32%) (S)-N-(1-(4-((6-хлор-5-(4-фторпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-3-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,03 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,97 (d, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,56 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,21 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 4,95 - 4,70 (m, 1H), 4,37 - 4,09 (m, 2H), 4,08 - 3,98 (m, 1H), 3,50 - 3,34 (m, 2H), 3,29 - 3,15 (m, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,10 - 2,99 (m, 2H), 2,83 - 2,71 (m, 1H), 2,71 - 2,58 (m, 1H), 2,38 - 2,24 (m, 1H), 2,20 - 1,92 (m, 4H), 1,19 (d, *J* = 6,3 Гц, 3H). LCMS (ESI, масса/заряд): 514 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 32: (S)-N-(1-(4-(4-хлор-3-(4-изопропоксипиперидин-1-ил)бензил)-3-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид**

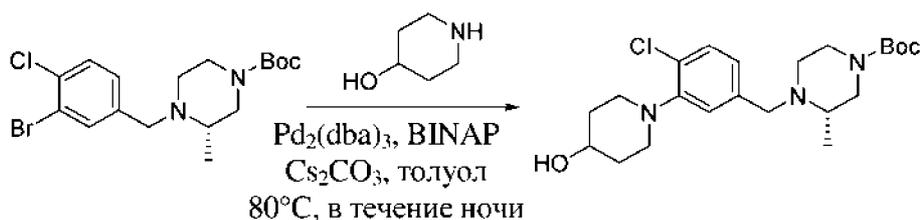


**Стадия 1: получение *tert*-бутил-(*S*)-4-(3-бром-4-хлорбензил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата**



[00384] В круглодонную колбу помещали 3-бром-4-хлорбензальдегид (10,0 г, 45,7 ммоль, 1,00 экв.), (*S*)-*tert*-бутил-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (9,13 г, 45,7 ммоль, 1,00 экв.) и DCE (50 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (19,4 г, 91,4 ммоль, 2,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и гасили с помощью воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 x 50 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 50 мл), высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 9,04 г (выход 49%) *tert*-бутил-(*S*)-4-(3-бром-4-хлорбензил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 403  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

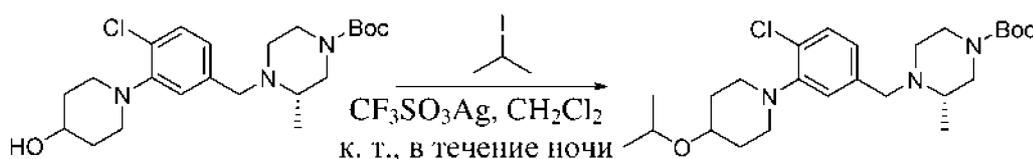
**Стадия 2: получение *tert*-бутил-(*S*)-4-(4-хлор-3-(4-гидроксипиперидин-1-ил)бензил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата**



[00385] В сосуд помещали *tert*-бутил-(*S*)-4-(3-бром-4-хлорбензил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (0,500 г, 1,24 ммоль, 1,00 экв.), пиперидин-4-ол (0,188 г, 1,86 ммоль, 1,50 экв.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,21 г, 3,72 ммоль, 3,00 экв.), рацемический-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (0,193 г, 0,310 ммоль, 0,25 экв.) и толуол (15 мл). Трис(дибензилиденацетон)дипалладий-хлороформ (0,128 г, 0,124 ммоль, 0,10 экв.) добавляли в атмосфере азота и полученный раствор перемешивали в течение ночи при  $80^\circ\text{C}$  перед концентрированием при пониженном давлении. Неочищенный продукт гасили с

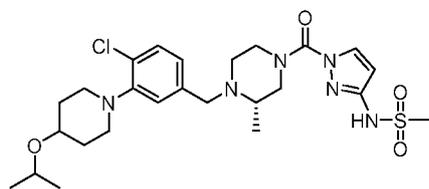
помощью воды (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 0,575 г (неочищенного) *трет*-бутил-(*S*)-4-(4-хлор-3-(4-гидроксипиперидин-1-ил)бензил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 424 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3: получение *трет*-бутил-(*S*)-4-(4-хлор-3-(4-изопропоксипиперидин-1-ил)бензил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата**



**[00386]** В сосуд помещали *трет*-бутил-(*S*)-4-(4-хлор-3-(4-гидроксипиперидин-1-ил)бензил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (243 мг, 0,573 ммоль, 1,00 экв.), 2-йодпропан (244 мг, 1,43 ммоль, 2,50 экв.), трифторметансульфонат серебра (368 мг, 1,43 ммоль, 2,50 экв.) и DCM (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 121 мг (выход 45%) *трет*-бутил-(*S*)-4-(4-хлор-3-(4-изопропоксипиперидин-1-ил)бензил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 466 [M+H]<sup>+</sup>.

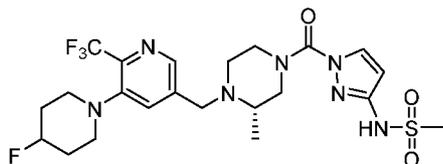
**Стадия 4: получение (*S*)-*N*-(1-(4-(4-хлор-3-(4-изопропоксипиперидин-1-ил)бензил)-3-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида**



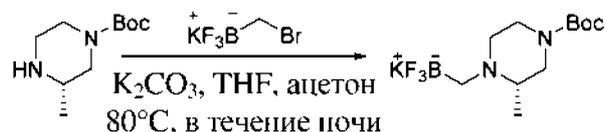
**[00387]** Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 31, стадии 4-6, с применением *трет*-бутил-(*S*)-4-(4-хлор-3-(4-изопропоксипиперидин-1-ил)бензил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата на стадии 4 с получением (*S*)-*N*-(1-(4-(4-хлор-3-(4-изопропоксипиперидин-1-ил)бензил)-3-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 8,04

(d,  $J = 2,9$  Гц, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 1H), 7,01 - 6,94 (m, 1H), 6,22 (d,  $J = 2,8$  Гц, 1H), 4,38 - 4,07 (m, 2H), 4,07 - 3,92 (m, 1H), 3,92 - 3,74 (m, 1H), 3,70 - 3,51 (m, 1H), 3,51 - 3,34 (m, 1H), 3,30 - 3,17 (m, 4H), 3,12 (s, 3H), 2,87 - 2,72 (m, 3H), 2,68 - 2,55 (m, 1H), 2,32 - 2,20 (m, 1H), 2,08 - 1,92 (m, 2H), 1,79 - 1,62 (m, 2H), 1,24 - 1,10 (m, 9H). LCMS (ESI, масса/заряд): 553 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 33:** (S)-N-(1-(4-((5-(4-фторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-3-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид

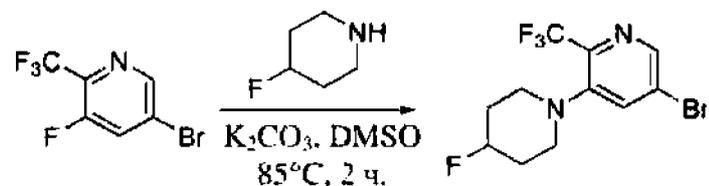


**Стадия 1:** получение (S)-((4-(трет-бутоксикарбонил)-2-метилпиперазин-1-ил)метил)трифторбората калия



**[00388]** В круглодонную колбу помещали трет-бутил-(3S)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (2,00 г, 10,0 ммоль, 1,00 экв.), (бромметил)трифторборанид калия (2,01 г, 10,0 ммоль, 1,00 экв.) и THF (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли карбонат калия (1,38 г, 10,0 ммоль, 1,00 экв.) и ацетон (15 мл) и полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Смесь растворяли в ацетоне (2 x 100 мл) и фильтровали. Отфильтрованные растворы объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением 2,90 г (выход 91%) (S)-((4-(трет-бутоксикарбонил)-2-метилпиперазин-1-ил)метил)трифторбората калия в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI, масса/заряд): 281 [M-K]<sup>-</sup>.

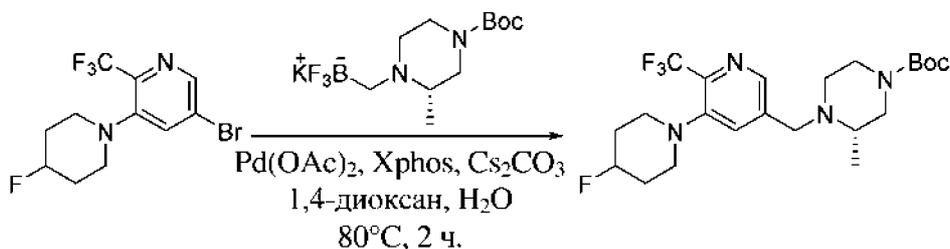
**Стадия 2:** получение 5-бром-3-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)пиридина



**[00389]** В сосуд помещали 5-бром-3-фтор-2-(трифторметил)пиридин (400 мг, 1,66 ммоль, 1,00 экв.), 4-фторпиперидин (203 мг, 1,98 ммоль, 1,20 экв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (681 мг, 4,94 ммоль, 3,00 экв.) и DMSO (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 85°C и

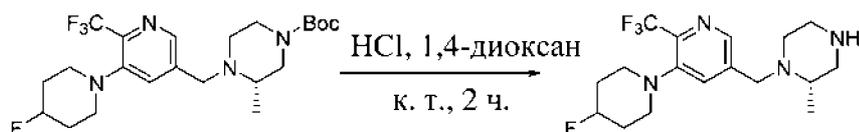
гасили с помощью воды (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 140 мг (выход 26%) 5-бром-3-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)пиридина в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI, масса/заряд): 327 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3: получение трет-бутил-(S)-4-((5-(4-фторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата**



**[00390]** В сосуд помещали 5-бром-3-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)пиридин (140 мг, 0,429 ммоль, 1,00 экв.), (S)-((4-(*tert*-бутоксикарбонил)-2-метилпиперазин-1-ил)метил)трифторборат калия (206 мг, 0,644 ммоль, 1,50 экв.), 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил (82,0 мг, 0,172 ммоль, 0,40 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (420 мг, 1,29 ммоль, 3,00 экв.), ацетат палладия (19,0 мг, 0,0860 ммоль, 0,20 экв.), 1,4-диоксан (10 мл) и воду (2 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 80°C и гасили с помощью воды (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 10 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 130 мг (выход 66%) *tert*-бутил-(S)-4-((5-(4-фторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 461 [M+H]<sup>+</sup>.

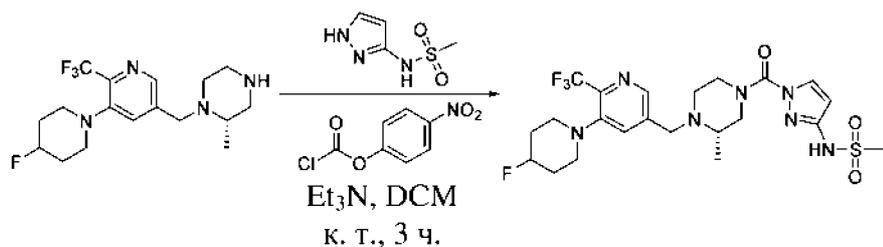
**Стадия 4: получение (S)-1-((5-(4-фторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-метилпиперазина**



**[00391]** В круглодонную колбу помещали *tert*-бутил-(S)-4-((5-(4-фторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (130 мг, 0,283 ммоль,

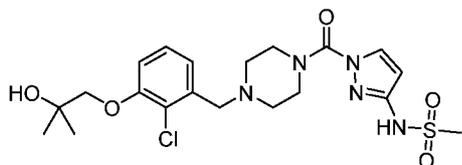
1,00 экв.), концентрированную хлористоводородную кислоту (1 мл) и 1,4-диоксан (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 102 мг (количественно) (*S*)-1-((5-(4-фторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-метилпиперазина в виде желтого твердого вещества. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 361 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5: получение (*S*)-*N*-(1-(4-((5-(4-фторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-3-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида**



**[00392]** В круглодонную колбу помещали *N*-(1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид (68,0 мг, 0,425 ммоль, 1,50 экв.), TEA (86,0 мг, 0,849 ммоль, 3,00 экв.) и DCM (20 мл). Добавляли 4-нитрофенилхлорформиат (63,0 мг, 0,311 ммоль, 1,10 экв.) при 0°C и полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре перед добавлением (*S*)-1-((5-(4-фторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-метилпиперазина (102 мг, 0,283 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре и гасили с помощью воды (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 20 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением 59,0 мг (выход 38%) (*S*)-*N*-(1-(4-((5-(4-фторпиперидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-3-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,39 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,32 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 5,00 - 4,92 (m, 0,5H), 4,84 - 4,82 (m, 0,5H), 4,22 - 4,19 (m, 2H), 4,07 - 4,03 (m, 1H), 3,50 - 3,44 (m, 1H), 3,35 - 3,26 (m, 2H), 3,16 - 3,13 (m, 5H), 2,94 - 2,91 (m, 2H), 2,75 - 2,66 (m, 2H), 2,33 - 2,28 (m, 1H), 2,14 - 2,00 (m, 4H), 1,19 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 548 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 34:** *N*-(1-(4-(2-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид

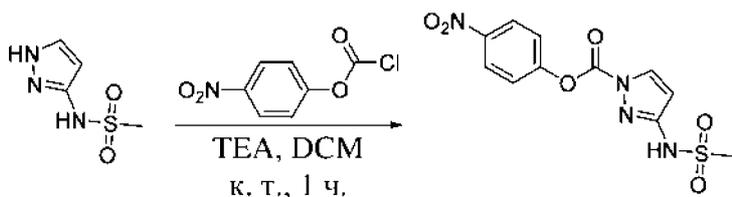


### Стадия 1: получение 2-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)бензальдегида



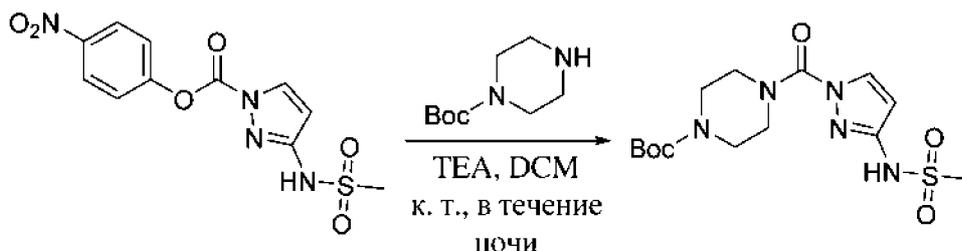
[00393] В круглодонную колбу помещали 2-хлор-3-гидроксибензальдегид (0,624 г, 4,00 ммоль, 1,00 экв.), 2,2-диметилоксиран (0,576 г, 8,00 моль, 2,00 экв.), карбонат калия (1,66 г, 12,0 ммоль, 3,00 экв.) и DMSO (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C и гасили с помощью воды (30 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 40 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (30 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 550 мг (выход 60%) 2-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)бензальдегида в виде бесцветного масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 229 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 2: получение 4-нитрофенил-3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбоксилата



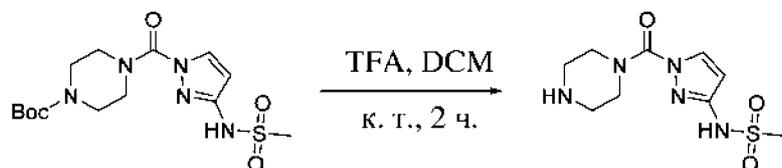
[00394] В круглодонную колбу помещали N-(1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид (1,00 г, 6,20 ммоль, 1,00 экв.), 4-нитрофенилхлорформиат (1,50 г, 7,44 ммоль, 1,20 экв.), DCM (20 мл) и TEA (1,88 г, 18,6 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 2,02 г (неочищенного) 4-нитрофенил-3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 327 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 3: получение трет-бутил-4-(3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбонил)пиперазин-1-карбоксилата



**[00395]** В круглодонную колбу помещали 4-нитрофенил-3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбоксилат (2,02 г, 6,19 ммоль, 1,00 экв.), *tert*-бутилпиперазин-1-карбоксилат (1,27 г, 6,82 ммоль, 1,10 экв.), DCM (20 мл) и TEA (1,88 г, 18,6 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 x 40 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 30 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 1 г (выход 43%) *tert*-бутил-4-(3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбонил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 374 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4: получение *N*-(1-(пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида**



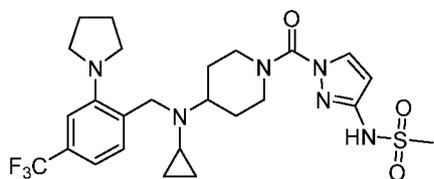
**[00396]** В круглодонную колбу помещали *tert*-бутил-4-(3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбонил)пиперазин-1-карбоксилат (160 мг, 0,430 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и TFA (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 117 мг (количественно) *N*-(1-(пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 274 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5: получение *N*-(1-(4-(2-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида**

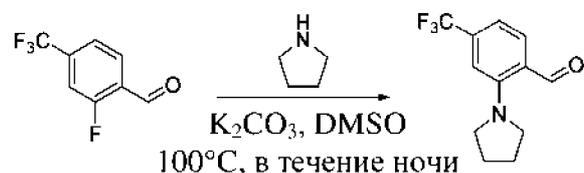


[00397] В круглодонную колбу помещали *N*-(1-(пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид (117 мг, 0,430 ммоль, 1,10 экв.), 2-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)бензальдегид (88,7 мг, 0,390 ммоль, 1,00 экв.) и DCM (15 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (331 мг, 1,56 ммоль, 4,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub> (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (30 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (200 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 20,9 мг (выход 11%) *N*-(1-(4-(2-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,02 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,20 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,5 Гц, 1H), 6,85 (d, *J* = 7,5 Гц, 1H), 6,30 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 3,85 (br, 6H), 3,68 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,62 - 2,59 (m, 4H), 1,39 (s, 6H). LCMS (ESI, масса/заряд): 486 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 35:** *N*-(1-(4-(циклопропил(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид



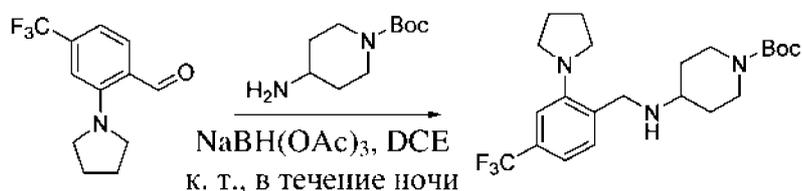
**Стадия 1: получение 2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензальдегида**



[00398] В круглодонную колбу помещали 2-фтор-4-(трифторметил)бензальдегид (10,0 г, 52,0 ммоль, 1,00 экв.), пирролидин (7,40 г, 104 ммоль, 2,00 экв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (21,7 г, 157 ммоль, 3,00 экв.) и DMSO (100 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C и гасили с помощью воды (50 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (100 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 6,00 г (выход 47%) 2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензальдегида в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 244 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2: получение *трет*-бутил-4-((2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбоксилата**



**[00399] В** круглодонную колбу помещали 2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензальдегид (1,12 г, 4,61 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилат (1,11 г, 5,53 ммоль, 1,20 экв.) и DCE (50 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (2,93 г, 13,8 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (50 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 x 80 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 50 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 1,20 г (выход 61%) *трет*-бутил-4-((2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 428 [M+H]<sup>+</sup>.

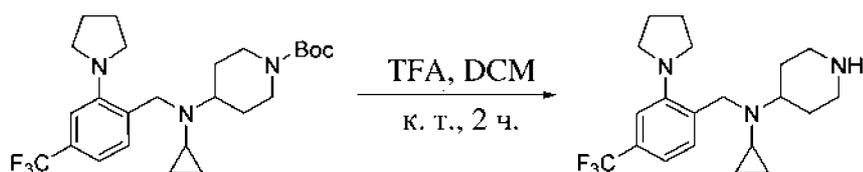
**Стадия 3: получение *трет*-бутил-4-(циклопропил(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбоксилата**



**[00400] В** круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-4-((2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (2,00 г, 4,68 ммоль, 1,00 экв.), (1-этоксициклопропокси)триметилсилан (2,85 г, 16,4 ммоль, 3,50 экв.), цианоборгидрид натрия (885 мг, 14,1 ммоль, 3,00 экв.), уксусную кислоту (2,81 г, 46,8 ммоль, 10,00 экв.), THF (60 мл) и EtOH (30 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C и гасили с помощью воды (50 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 80 мл) и

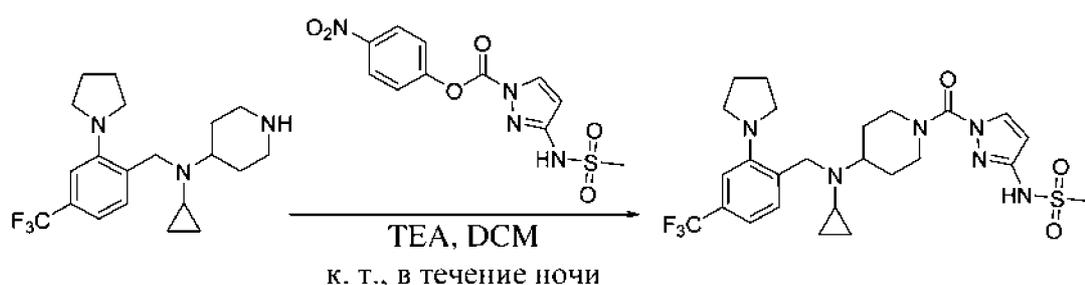
органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 50 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 880 мг (выход 40%) *трет*-бутил-4-(циклопропил(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 468 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4: получение *N*-циклопропил-*N*-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперидин-4-амина**



**[00401]** В круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-4-(циклопропил(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (400 мг, 0,857 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и TFA (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 314 мг (количественно) *N*-циклопропил-*N*-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперидин-4-амина в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 368 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5: получение *N*-(1-(4-(циклопропил(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида**

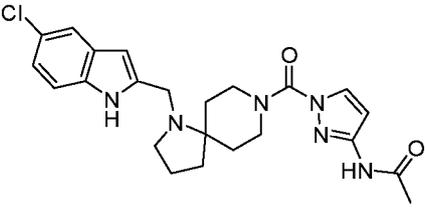
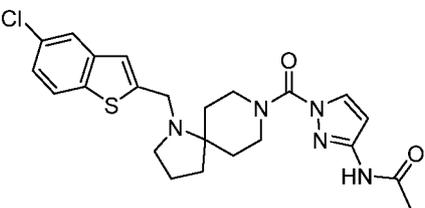
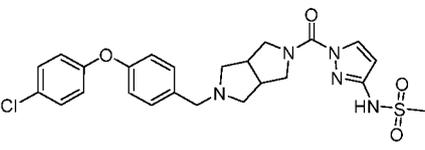
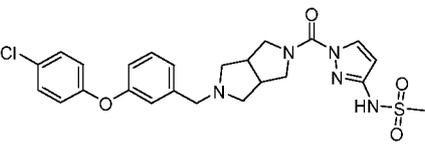


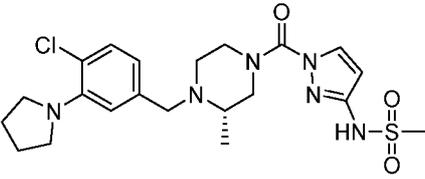
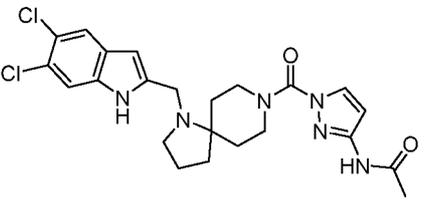
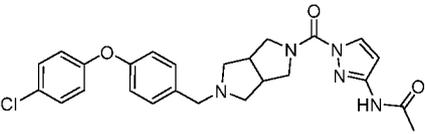
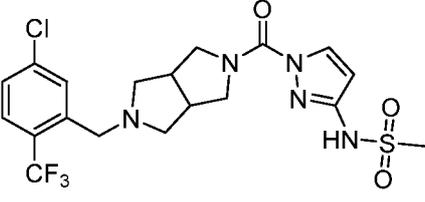
**[00402]** В круглодонную колбу помещали *N*-циклопропил-*N*-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперидин-4-амин (314 мг, 0,856 ммоль, 1,00 экв.), 4-нитрофенил-3-метансульфонамидо-1H-пиразол-1-карбоксилат (пример 34, стадия 2; 335 мг, 1,03 ммоль, 1,20 экв.), TEA (260 мг, 2,57 ммоль, 3,00 экв.) и DCM (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем гасили с помощью воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 x 30 мл) и органические

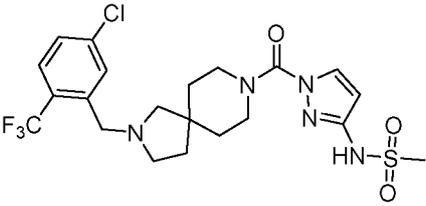
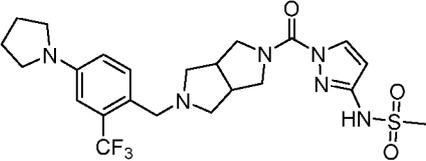
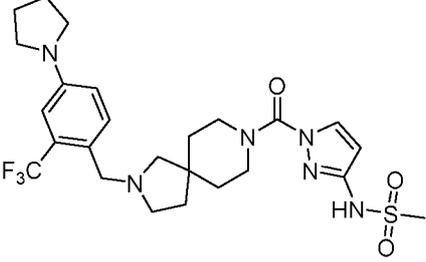
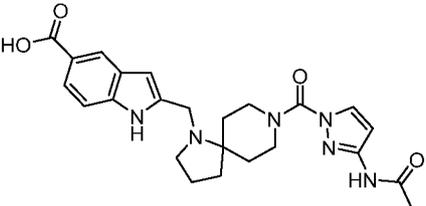
слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (20 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (200 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 219,6 мг (выход 46%) *N*-(1-(4-(циклопропил(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамида в виде грязно-белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,01 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,26 - 7,11 (m, 2H), 6,30 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 4,54 - 4,51 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,17 - 3,12 (m, 7H), 2,90 - 2,84 (m, 2H), 2,72 - 2,65 (m, 1H), 2,15 - 2,10 (m, 1H), 2,09 - 1,92 (m, 4H), 1,87 - 1,84 (m, 2H), 1,78 - 1,67 (m, 2H), 0,53 - 0,41 (m, 4H). LCMS (ESI, масса/заряд): 555 [M+H]<sup>+</sup>.

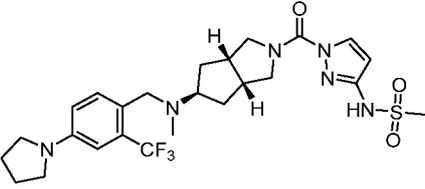
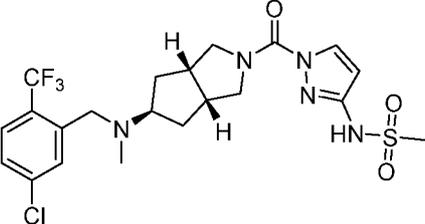
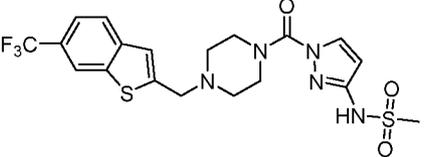
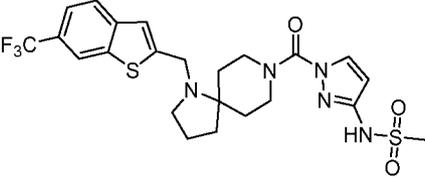
**Примеры 36-226:** Примеры 36-226 получали с помощью процедур, сходных с описанными в примерах 1-35.

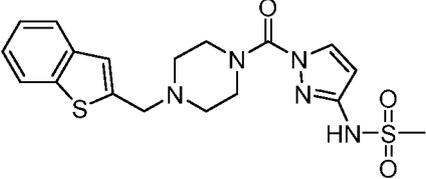
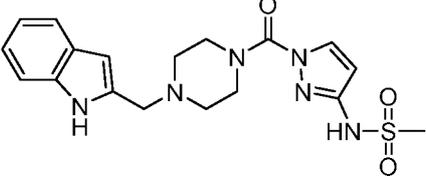
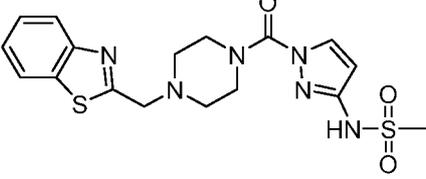
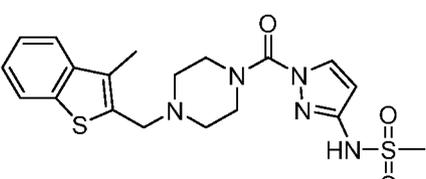
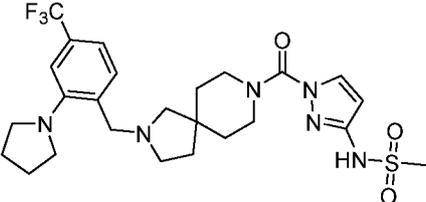
При м.	Название	Структура	ЯМР ( <sup>1</sup> H ЯМР, 300 МГц или 400 МГц, хлороформ- <i>d</i> )	MS [M+H] <sup>+</sup>
36	<i>N</i> -(1-((3 <i>aR</i> ,5 <i>s</i> ,6 <i>aS</i> )-5-(2-Хлорбензил)(метил)амино)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамид		δ 8,11 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,75 (br, 1H), 7,47 (br, 1H), 7,30 - 7,33 (m, 1H), 7,14 - 7,26 (m, 2H), 6,85 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 3,95 (br, 2H), 3,61 - 3,74 (m, 4H), 3,18 (br, 1H), 2,82 (br, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,85 - 1,98 (m, 4H)	416,2
37	<i>N</i> -(1-((3 <i>aR</i> ,5 <i>r</i> ,6 <i>aS</i> )-5-(2-Хлорбензил)(метил)амино)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамид		δ 8,11 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,44 - 7,45 (m, 1H), 7,24 - 7,30 (m, 1H), 7,13 - 7,22 (m, 2H), 6,84 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 3,79 - 3,91 (m, 4H), 3,63 (s, 2H), 2,96 - 2,99 (m, 1H), 2,58 - 2,69 (m, 2H), 2,13 - 2,22 (m, 8H), 1,50 - 1,60 (m, 2H)	416,2

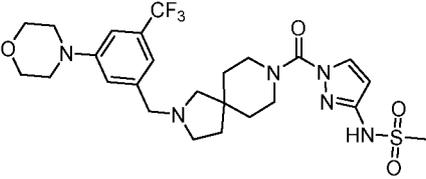
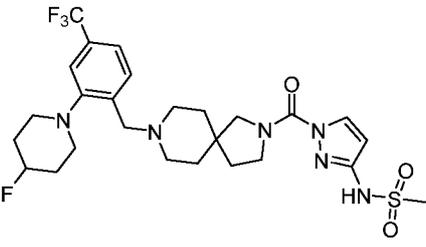
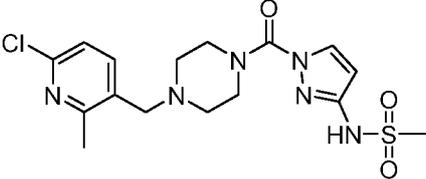
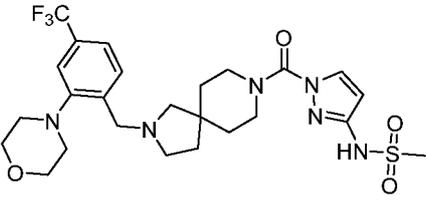
38	<p><i>N</i>-(1-(1-((5-Хлор-1H-индол-2-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,65 (br, 1H), 8,05 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 7,80 - 8,00 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,20 - 7,25 (m, 1H), 7,00 - 7,18 (m, 1H), 6,89 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,42 - 4,88 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,02 (t, <math>J = 2,3</math> Гц, 2H), 2,51 - 2,95 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,69 - 2,02 (m, 6H), 1,41 - 1,60 (m, 2H)</p>	455,3
39	<p><i>N</i>-(1-(1-((5-Хлорбензо[<i>b</i>]тиофен-2-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,00 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,20 - 7,25 (m, 1H), 7,00 - 7,20 (m, 1H), 6,89 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 2H), 4,50 - 4,70 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,05 (t, <math>J = 2,3</math> Гц, 2H), 2,76 - 2,95 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,80 - 2,05 (m, 6H), 1,48 - 1,60 (m, 2H)</p>	472,2
40	<p><i>N</i>-(1-(5-(4-(4-Хлорфенокси)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,16 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 7,27 - 7,30 (m, 3H), 7,25 - 7,27 (m, 1H), 6,91 - 6,94 (m, 4H), 6,30 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 4,04 (br, 2H), 3,75 - 3,79 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,89 (br, 2H), 2,62 - 2,67 (m, 2H), 2,52 - 2,54 (m, 2H)</p>	516,0
41	<p><i>N</i>-(1-(5-(3-(4-Хлорфенокси)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,14 (d, <math>J = 3,0</math> Гц, 1H), 7,26 - 7,30 (m, 3H), 7,05 - 7,08 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,84 - 6,91 (m, 3H), 6,29 (d, <math>J = 3,0</math> Гц, 1H), 4,03 (br, 2H), 3,77 (br, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,88 (br, 2H), 2,54 - 2,67 (m, 4H)</p>	516,2

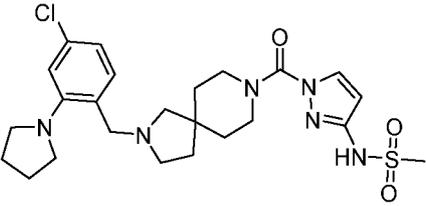
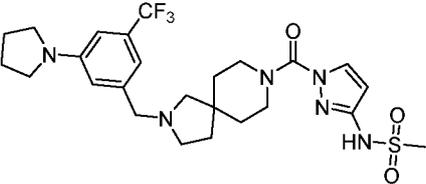
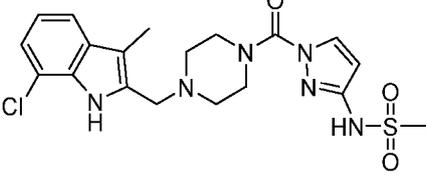
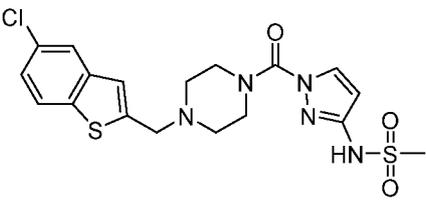
42	<p>(S)-N-(1-(4-(4-Хлор-3-(пирролидин-1-ил)бензил)-3-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфона мид</p>		<p><math>\delta</math> 8,06 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,10 (br, 1H) 6,85 (s, 1H), 6,76 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,31 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,27 - 4,08 (m, 2H), 4,06 - 3,94 (m, 1H), 3,43 - 3,39 (m, 5H), 3,30 - 3,13 (m, 5H), 2,86 - 2,74 (m, 1H), 2,68 - 2,54 (m, 1H), 2,32 - 2,16 (m, 1H), 2,03 - 1,92 (m, 4H), 1,20 - 1,19 (m, 3H)</p>	481,1
43	<p>N-(1-(1-((5,6-Дихлор-1H-индол-2-ил)метил)-1,8-дизаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,03 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,62 - 7,78 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,33 - 7,50 (m, 1H), 6,89 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,55 - 4,72 (m, 2H), 3,68 - 3,98 (m, 2H), 3,00 - 3,15 (m, 2H), 2,65 - 2,93 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,85 - 2,03 (m, 6H), 1,58 - 1,72 (m, 2H)</p>	511,1 [M+Na] <sup>+</sup>
44	<p>N-(1-(5-(4-(4-Хлорфенокси)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,14 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,69 (br, 1H), 7,26 - 7,30 (m, 3H), 6,88 - 6,95 (m, 5H), 3,60 - 4,00 (m, 7H), 2,93 (br, 2H), 2,72 (br, 1H), 2,55 - 2,57 (m, 2H), 2,18 (s, 3H)</p>	480,0
45	<p>N-(1-(5-(5-Хлор-2-(трифторметил)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфона мид</p>		<p><math>\delta</math> 11,3 (br, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,52 - 7,55 (m, 1H), 7,30 - 7,32 (m, 1H), 6,44 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 3,71 (br, 4H), 3,82 (s, 5H), 2,83 (br, 2H), 2,58 (br, 2H), 2,47 (br, 2H)</p>	491,9

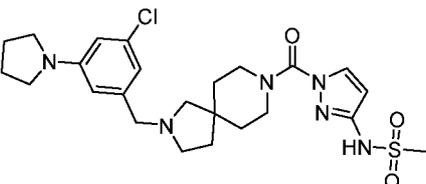
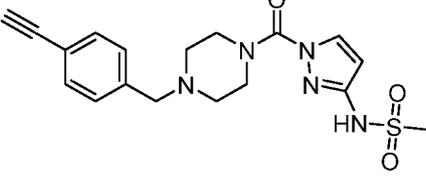
46	<p><i>N</i>-(1-(2-(5-Хлор-2-(трифторметил)бензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-ил)метансульфонамид</p>		<p><math>\delta</math> 11,1 (br, 1H), 7,74 (br, 1H), 7,67 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,53 - 7,56 (m, 1H), 7,29 - 7,32 (m, 1H), 6,42 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 3,72 (br, 2H), 3,39 - 3,59 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 2,63 (br, 2H), 2,40 (br, 2H), 1,66 (br, 2H), 1,51 (br, 4H)</p>	520,0
47	<p><i>N</i>-(1-(5-(4-(Пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1Н-пиразол-3-ил)метансульфонамид</p>		<p><math>\delta</math> 11,1 (br, 1H), 7,64 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,64 - 6,67 (m, 1H), 6,42 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,63 (br, 4H), 3,24 - 3,31 (m, 9H), 2,78 (br, 2H), 2,53 (br, 2H), 2,44 (br, 2H), 1,95 - 2,06 (m, 4H)</p>	527,0
48	<p><i>N</i>-(1-(2-(4-(Пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-ил)метансульфонамид</p>		<p><math>\delta</math> 11,6 (br, 1H), 7,69 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,61 - 6,65 (m, 1H), 6,40 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 3,66 (br, 2H), 3,38 - 3,51 (m, 4H), 3,23 - 3,30 (m, 7H), 2,64 (br, 2H), 2,38 (br, 2H), 1,90 - 2,05 (m, 4H), 1,60 (t, J = 11,7 Гц, 2H), 1,45 (br, 4H)</p>	555,1
49	<p>2-((8-(3-Ацетидамо-1Н-пиразол-1-карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-1Н-индол-5-карбоновая кислота</p>		<p><math>\delta</math> 8,24 (s, 1H), 7,90 - 8,12 (m, 1H), 7,67 - 7,89 (m, 1H), 7,20 - 7,43 (m, 1H), 6,66 - 6,87 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,52 - 4,68 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,08 - 3,24 (m, 2H), 2,80 - 2,91 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,82 - 2,07 (m, 6H), 1,52 - 1,68 (m, 2H)</p>	487,2 [M+Na] <sup>+</sup>

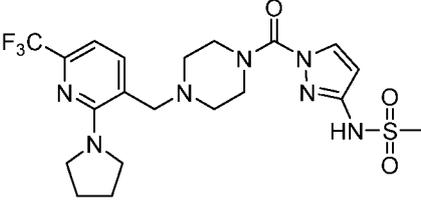
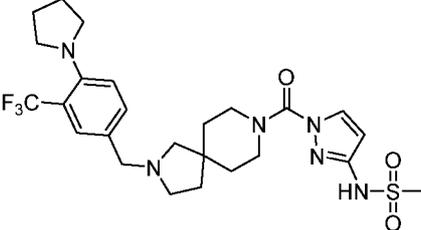
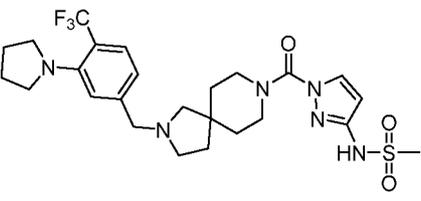
50	<p><i>N</i>-(1-((3<i>aR</i>,5<i>r</i>,6<i>aS</i>)-5-(Метил(4-(пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензил)амино)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1<i>H</i>-пиразол-3-ил)метансульфонамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,16 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1<i>H</i>), 7,57 (br, 1<i>H</i>), 6,74 (d, <math>J = 2,4</math> Гц, 1<i>H</i>), 6,66 - 6,68 (m, 1<i>H</i>), 6,32 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1<i>H</i>), 3,99 (br, 2<i>H</i>), 3,60 (br, 4<i>H</i>), 3,23 - 3,32 (m, 4<i>H</i>), 3,19 (s, 4<i>H</i>), 2,86 (br, 2<i>H</i>), 2,14 (br, 3<i>H</i>), 1,85 - 2,06 (m, 8<i>H</i>)</p>	555,1
51	<p><i>N</i>-(1-((3<i>aR</i>,5<i>r</i>,6<i>aS</i>)-5-((5-Хлор-2-(трифторметил)бензил)(метил)амино)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1<i>H</i>-пиразол-3-ил)метансульфонамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,17 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1<i>H</i>), 7,86 (br, 1<i>H</i>), 7,53 - 7,60 (m, 1<i>H</i>), 7,28 - 7,31 (m, 1<i>H</i>), 6,86 (br, 1<i>H</i>), 6,32 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1<i>H</i>), 4,01 (br, 2<i>H</i>), 3,63 - 3,88 (m, 4<i>H</i>), 3,14 (s, 4<i>H</i>), 2,87 (br, 2<i>H</i>), 2,15 (s, 3<i>H</i>), 1,86 (br, 4<i>H</i>)</p>	520,1
52	<p><i>N</i>-(1-(4-((6-(Трифторметил)бензо[<i>b</i>]тиофен-2-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)-1<i>H</i>-пиразол-3-ил)метансульфонамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,06 (m, 2<i>H</i>), 7,78 (d, <math>J = 8,4</math> Гц, 1<i>H</i>), 7,56 (d, <math>J = 8,4</math> Гц, 1<i>H</i>), 7,24 - 7,26 (m, 2<i>H</i>), 6,31 (d, <math>J = 2,4</math> Гц, 1<i>H</i>), 3,89 (br, 6<i>H</i>), 3,15 (s, 3<i>H</i>), 2,66 (br, 4<i>H</i>)</p>	488,1
53	<p><i>N</i>-(1-(1-((6-(Трифторметил)бензо[<i>b</i>]тиофен-2-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1<i>H</i>-пиразол-3-ил)метансульфонамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,03 (s, 2<i>H</i>), 7,75 (d, <math>J = 8,4</math> Гц, 1<i>H</i>), 7,53 (d, <math>J = 8,4</math> Гц, 1<i>H</i>), 7,06 - 7,21 (m, 2<i>H</i>), 6,33 (d, <math>J = 2,4</math> Гц, 1<i>H</i>), 4,59 - 4,61 (m, 2<i>H</i>), 3,96 (s, 2<i>H</i>), 3,04 - 3,13 (m, 5<i>H</i>), 2,85 (s, 2<i>H</i>), 1,87 - 2,01 (m, 6<i>H</i>), 1,59 (br, 2<i>H</i>)</p>	542,0

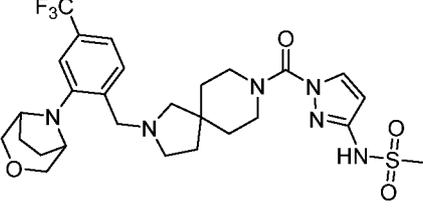
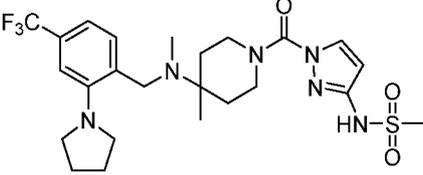
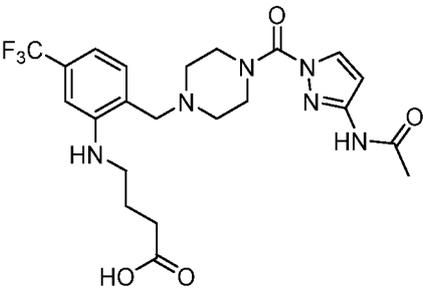
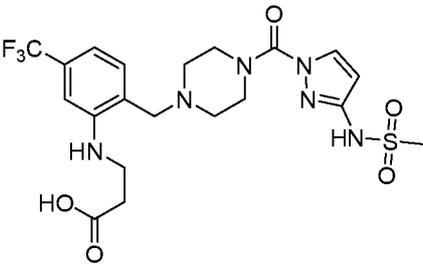
54	<i>N</i> -(1-(4-(Бензо[ <i>b</i> ]тиофен-2-илметил)пиперазин-1-карбонил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)метансульфонамид		$\delta$ 8,08 – 7,97 (m, 1H), 7,87 – 7,75 (m, 1H), 7,75 – 7,65 (m, 1H), 7,42 – 7,23 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,97 – 3,72 (m, 6H), 3,13 (s, 3H), 2,69 – 2,46 (m, 4H), 2,02 (d, $J$ = 1,2 Гц, 1H)	420,0
55	<i>N</i> -(1-(4-((1 <i>H</i> -Индол-2-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)метансульфонамид		$\delta$ 8,60 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,65 – 7,48 (m, 1H), 7,41 – 7,32 (m, 1H), 7,22 – 7,05 (m, 2H), 6,44 – 6,23 (m, 2H), 3,91 – 3,77 (m, 4H), 3,71 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,64 – 2,48 (m, 4H), 2,03 (s, 1H)	403,1
56	<i>N</i> -(1-(4-(Бензо[ <i>d</i> ]тиазол-2-илметил)пиперазин-1-карбонил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)метансульфонамид		$\delta$ 8,07 – 7,95 (m, 2H), 7,92 – 7,84 (m, 1H), 7,53 – 7,44 (m, 1H), 7,44 – 7,35 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,95 – 3,79 (m, 4H), 3,14 (s, 3H), 2,78 – 2,62 (m, 4H), 2,02 (s, 1H)	421,0
57	<i>N</i> -(1-(4-(3-Метилбензо[ <i>b</i> ]тиофен-2-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)метансульфонамид		$\delta$ 8,04 (s, 1H), 7,86 – 7,75 (m, 1H), 7,69 – 7,59 (m, 1H), 7,42 – 7,30 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 3,90 – 3,84 (m, 4H), 3,83 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,70 – 2,56 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,03 (d, $J$ = 0,7 Гц, 1H)	434,1
58	<i>N</i> -(1-(2-(2-(Пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)метансульфонамид		$\delta$ 8,01 (d, $J$ = 3,0 Гц, 1H), 7,53 (br, 1H), 7,09 (br, 2H), 6,31 (d, $J$ = 3,0 Гц, 1H), 3,61 – 3,79 (m, 6H), 3,22 – 3,24 (m, 4H), 3,13 (s, 3H), 2,68 (br, 2H), 2,50 (br, 2H), 1,93 – 2,01 (m, 4H), 1,90 (br, 6H)	555,1

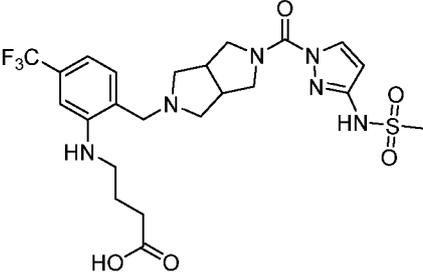
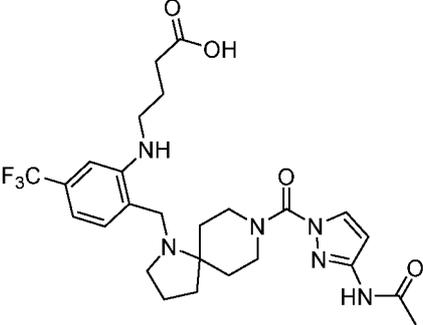
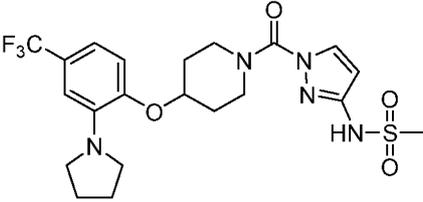
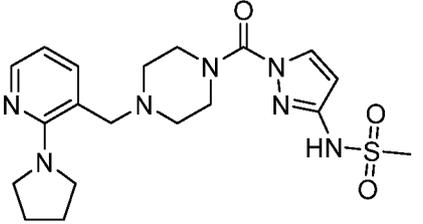
59	<p><i>N</i>-(1-(2-(3-Морфолино-5-(трифторметил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,00 (d, <math>J</math> = 3,0 Гц, 1H), 6,98 - 7,03 (m, 3H), 6,30 (d, <math>J</math> = 3,0 Гц, 1H), 3,85 - 3,88 (m, 4H), 3,61 - 3,78 (m, 6H), 3,19 - 3,22 (m, 4H), 3,11 (s, 3H), 2,66 (br, 2H), 2,45 (br, 2H), 1,69 (br, 6H)</p>	571,1
60	<p><i>N</i>-(1-(8-(2-(4-Фторпиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,18 (d, <math>J</math> = 2,7 Гц, 1H), 7,57 - 7,60 (m, 1H), 7,30 - 7,32 (m, 2H), 6,30 (d, <math>J</math> = 2,7 Гц, 1H), 4,72 - 7,90 (m, 1H), 3,74 - 3,99 (m, 3H), 3,57 (br, 3H), 3,11 - 3,15 (m, 5H), 2,83 - 2,90 (m, 2H), 2,40 - 2,53 (m, 4H), 1,99 - 2,14 (m, 4H), 1,82 - 1,84 (m, 2H), 1,62 (br, 4H)</p>	587,4
61	<p><i>N</i>-(1-(4-((6-Хлор-2-метилпиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,00 (d, <math>J</math> = 2,8 Гц, 1H), 7,56 (d, <math>J</math> = 8,0 Гц, 1H), 7,16 (d, <math>J</math> = 8,0 Гц, 1H), 6,29 (d, <math>J</math> = 2,8 Гц, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,82 (t, <math>J</math> = 4,9 Гц, 4H), 3,49 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,53 (t, <math>J</math> = 5,0 Гц, 4H)</p>	413,1
62	<p><i>N</i>-(1-(2-(2-Морфолино-4-(трифторметил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,01 (d, <math>J</math> = 2,7 Гц, 1H), 7,56 - 7,61 (m, 1H), 7,29 - 7,34 (m, 2H), 6,31 (d, <math>J</math> = 2,7 Гц, 1H), 3,60 - 3,88 (m, 10H), 3,13 (s, 3H), 3,01 (br, 4H), 2,67 (br, 2H), 2,48 (br, 2H), 1,68 (br, 6H)</p>	571,1

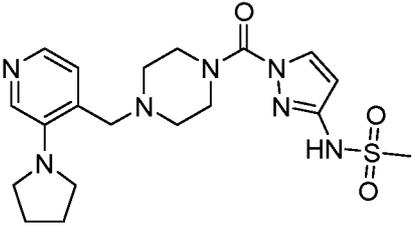
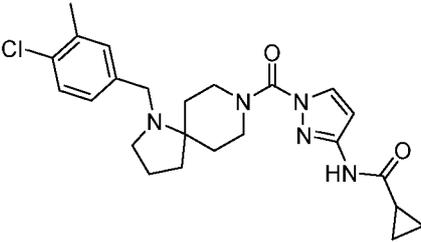
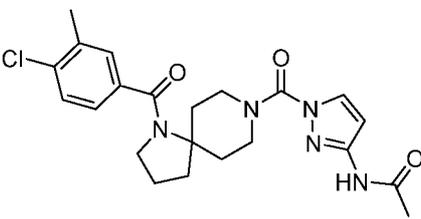
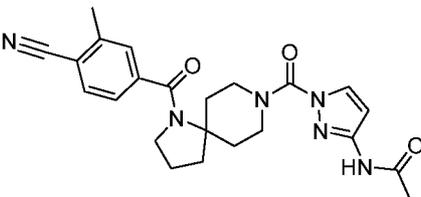
63	<p><i>N</i>-(1-(2-(4-Хлор-2-ил)бензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-ил)метансульфона мид</p>		<p><math>\delta</math> 8,00 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 7,30 - 7,32 (m, 1H), 6,80 - 6,84 (m, 2H), 6,31 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 3,60 - 3,79 (m, 6H), 3,20 - 3,24 (m, 4H), 3,15 (s, 3H), 2,66 (br, 2H), 2,45 (br, 2H), 1,90 - 1,96 (m, 4H), 1,68 (br, 6H)</p>	521,1
64	<p><i>N</i>-(1-(2-(3-(трифторметил)бензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-ил)метансульфона мид</p>		<p><math>\delta</math> 8,00 (d, <math>J = 3,0</math> Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,63 - 6,68 (m, 2H), 6,30 (d, <math>J = 3,0</math> Гц, 1H), 3,60 - 3,78 (m, 6H), 3,28 - 3,35 (m, 4H), 3,10 (s, 3H), 2,69 (br, 2H), 2,46 (br, 2H), 2,00 - 2,06 (m, 4H), 1,66 - 1,74 (m, 6H)</p>	555,1
65	<p><i>N</i>-(1-(4-((7-Хлор-3-метил-1Н-индол-2-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-ил)метансульфона мид</p>		<p><math>\delta</math> 8,56 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 1H), 7,20 - 7,13 (m, 1H), 7,08 - 6,99 (m, 1H), 6,37 - 6,28 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,92 - 3,79 (m, 4H), 3,69 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,68 - 2,48 (m, 4H), 2,26 (s, 3H)</p>	451,1
66	<p><i>N</i>-(1-(4-((5-Хлорбензо[<i>b</i>]тиофен-2-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-ил)метансульфона мид</p>		<p><math>\delta</math> 7,85 (s, 1H), 7,57 - 7,43 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,17 - 6,98 (m, 1H), 6,96 - 6,87 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,75 - 3,58 (m, 6H), 2,95 (s, 3H), 2,44 (t, <math>J = 5,0</math> Гц, 4H)</p>	454,0

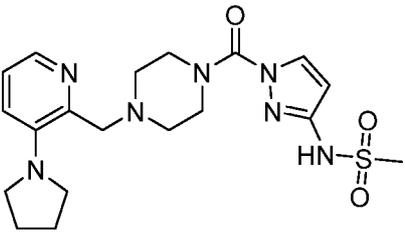
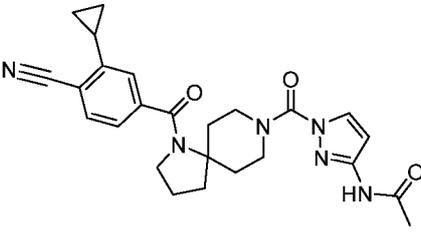
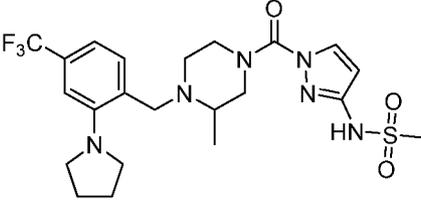
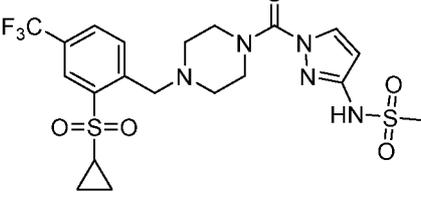
67	<p><i>N</i>-(1-(4-(4-Хлорбензо[<i>b</i>]тиофен-2-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфона мид</p>		<p><math>\delta</math> 7,95 (s, 1H), 7,68 – 7,51 (m, 1H), 7,26 – 7,23 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,17 – 7,11 (m, 1H), 6,29 – 6,12 (m, 1H), 3,86 – 3,68 (m, 6H), 3,04 (s, 3H), 2,55 (t, <math>J = 5,0</math> Гц, 4H)</p>	454,1
68	<p><i>N</i>-(1-(2-(3-Хлор-5-(пирролидин-1-ил)бензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфона мид</p>		<p>(Метанол-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 8,02 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,49 – 6,54 (m, 2H), 6,23 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 3,65 – 3,87 (m, 6H), 3,26 – 3,37 (m, 4H), 3,13 (s, 3H), 2,90 – 2,94 (m, 2H), 2,74 (s, 2H), 2,01 – 2,08 (m, 4H), 1,89 (t, <math>J = 6,9</math> Гц, 2H), 1,67 – 1,75 (m, 4H)</p>	521,2
69	<p><i>N</i>-(1-(4-(4-Этинилбензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфона мид</p>		<p><math>\delta</math> 8,03 (d, <math>J = 2,6</math> Гц, 1H), 7,44 – 7,47 (m, 2H), 7,27 – 7,30 (m, 2H), 6,30 (d, <math>J = 2,6</math> Гц, 1H), 3,83 (br, 4H), 3,54 (br, 2H), 2,99 – 3,12 (m, 4H), 2,52 (br, 4H)</p>	387,9
70	<p><i>N</i>-(1-(4-(3-Хлорбензо[<i>b</i>]тиофен-2-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфона мид</p>		<p><math>\delta</math> 7,84 (d, <math>J = 2,8</math> Гц, 1H), 7,65 – 7,56 (m, 2H), 7,33 – 7,17 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 4,12 – 3,73 (m, 3H), 3,74 – 3,64 (m, 4H), 2,95 (s, 3H), 2,55 – 2,42 (m, 4H)</p>	454,0

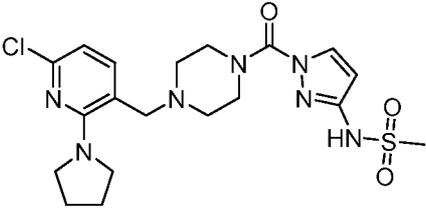
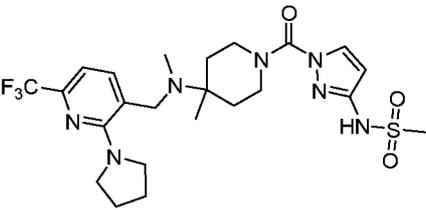
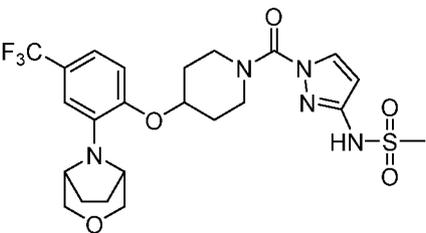
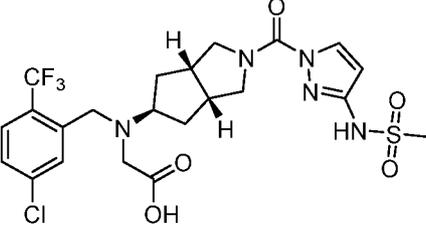
71	<p><i>N</i>-(1-(4-(2-(Пирролидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,06 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 7,54 - 7,56 (m, 1H), 7,17 (br, 1H), 6,91 - 6,93 (m, 1H), 6,33 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 3,84 (br, 4H), 3,68 - 3,71 (m, 4H), 3,58 (s, 2H), 3,16 (s, 3H) 2,52 - 2,54 (m, 4H), 1,93 - 2,03 (m, 4H)</p>	502,4
72	<p><i>N</i>-(1-(2-(4-(Пирролидин-1-ил)-3-(трифторметил)бензил)-2,8-дизаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид</p>		<p><math>\delta</math> 7,99 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,34 - 7,36 (m, 1H), 6,90 - 6,93 (m, 1H), 6,30 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 3,61 - 3,76 (m, 6H), 3,30 - 3,34 (m, 4H), 3,10 (s, 3H), 2,70 - 2,74 (m, 2H), 2,50 (br, 2H), 1,90 - 1,99 (m, 4H), 1,62 - 1,76 (m, 6H)</p>	555,5
73	<p><i>N</i>-(1-(2-(3-(Пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)-2,8-дизаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,00 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 7,51 - 7,53 (m, 1H), 6,97 - 7,12 (m, 1H), 6,77 - 6,79 (m, 1H), 6,31 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 3,67 - 3,91 (m, 6H), 3,36 (br, 5H), 3,13 (s, 3H), 2,54 - 2,98 (m, 3H), 2,09 - 2,14 (m, 5H), 1,73 - 1,97 (m, 5H)</p>	555,1

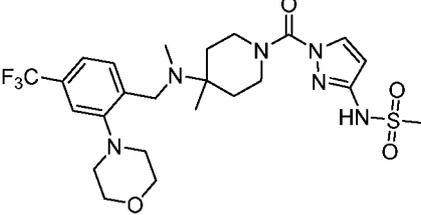
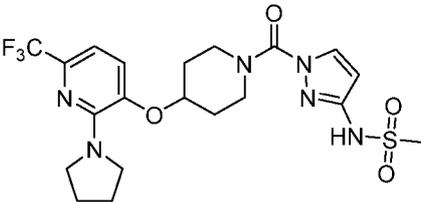
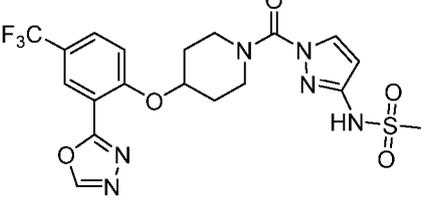
74	<p><i>N</i>-(1-(2-(2-(3-Окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-4-(трифторметил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,00 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 7,61 (br, 1H), 7,12 - 7,22 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,32 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 3,91 - 3,94 (m, 2H), 3,61 - 3,83 (m, 10H), 3,20 (s, 3H), 2,76 - 2,97 (m, 2H), 2,55 - 2,70 (m, 2H), 1,94 - 2,07 (m, 4H), 1,70 - 1,90 (m, 6H)</p>	597,1
75	<p><i>N</i>-(1-(4-Метил-4-(метил(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,02 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 7,80 - 7,83 (m, 1H), 7,14 - 7,20 (m, 2H), 6,32 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 3,99 - 4,03 (m, 2H), 3,68 - 3,75 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,12 - 3,18 (m, 7H), 2,09 (s, 3H), 1,94 - 2,03 (m, 6H), 1,56 - 1,63 (m, 2H), 1,25 (s, 3H)</p>	565,2 [M+Na] <sup>+</sup>
76	<p>4-((2-(4-(3-Ацетидамо-1H-пиразол-1-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)амино)бутановая кислота</p>		<p>(Метанол-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 8,03 (d, <math>J = 3,2</math> Гц, 1H), 7,13 - 7,15 (m, 1H), 6,79 - 6,84 (m, 3H), 3,86 (s, 4H), 3,59 (s, 2H), 3,22 (t, <math>J = 6,8</math> Гц, 2H), 2,52 (s, 4H), 2,45 (t, <math>J = 7,2</math> Гц, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,96 - 2,02 (m, 2H)</p>	497,1
77	<p>3-((2-(4-(3-(Метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)амино)пропановая кислота</p>		<p>(Метанол-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 8,03 (d, <math>J = 2,8</math> Гц, 1H), 7,12 (d, <math>J = 8,0</math> Гц, 1H), 6,82 - 6,87 (m, 2H), 6,24 (d, <math>J = 2,8</math> Гц, 1H), 3,88 (s, 4H), 3,56 (s, 2H), 3,42 (t, <math>J = 6,2</math> Гц, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,59 (t, <math>J = 6,2</math> Гц, 2H), 2,47 - 2,49 (m, 4H)</p>	519,0

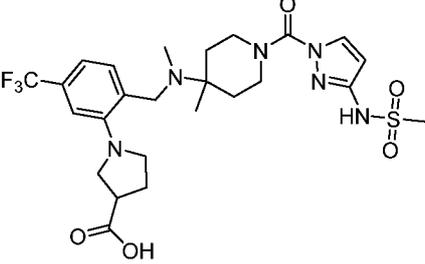
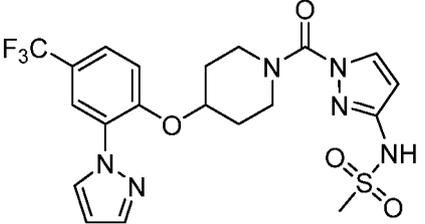
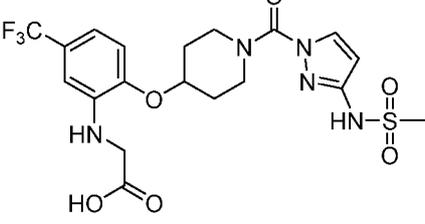
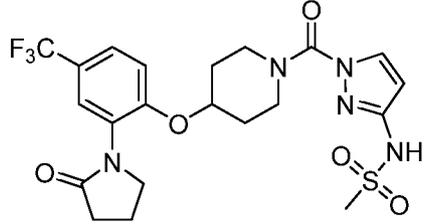
78	4-((2-((5-(3-(Метилсульфонамидо)-1Н-пиразол-1-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)амино)бутановая кислота		(Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,17 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,16 - 7,18 (m, 1H), 6,81 - 6,85 (m, 2H), 6,28 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,02 (br, 4H), 3,70 (s, 2H), 3,12 - 3,17 (m, 5H), 3,00 (br, 2H), 2,68 - 2,71 (m, 2H), 2,58 - 2,63 (m, 2H), 2,32 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 1,84 - 1,88 (m, 2H)	559,0
79	4-((2-((8-(3-Ацетидамино-1Н-пиразол-1-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)амино)бутановая кислота		(Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,05 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,17 - 7,20 (m, 1H), 6,79 - 6,86 (m, 3H), 4,60 - 4,64 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,11 - 3,22 (m, 4H), 2,66 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2,46 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,05 - 2,12 (m, 6H), 1,82 - 2,02 (m, 2H), 1,55 - 1,60 (m, 2H)	551,0
80	N-(1-(4-(2-(Пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-ил)метансульфонамид		δ 8,05 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,01 - 7,05 (m, 2H), 6,94 (br, 1H), 6,86 - 6,88 (m, 1H), 6,33 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,63 - 4,68 (m, 1H), 3,98 - 4,02 (m, 2H), 3,79 - 3,81 (m, 2H), 3,36 - 3,40 (m, 4H), 3,14 (s, 3H), 2,07 - 2,14 (m, 2H), 1,92 - 1,99 (m, 6H)	502,2
81	N-(1-(4-((2-(Пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-ил)метансульфонамид		δ 8,02 - 8,10 (m, 2H), 7,43 - 7,46 (m, 1H), 6,58 - 6,62 (m, 1H), 6,28 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,81 (br, 4H), 3,55 - 3,61 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,50 (t, J = 4,8 Гц, 4H), 1,90 - 1,96 (m, 4H)	434,4

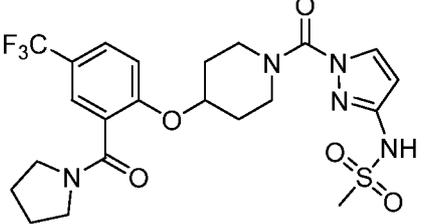
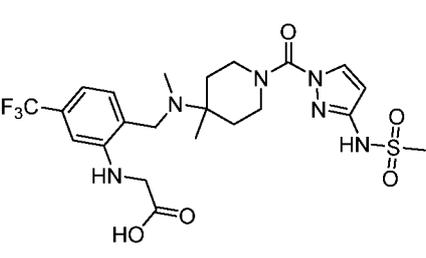
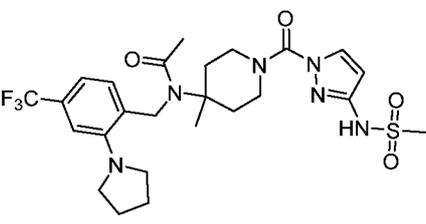
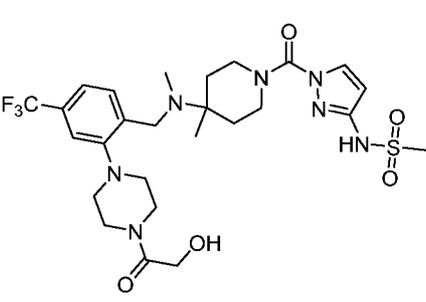
82	<p><i>N</i>-(1-(4-((3- (Пирролидин-1- ил)пиридин-4- ил)метил)пиперази н-1-карбонил)-1Н- пиразол-3- ил)метансульфона мид</p>		<p><math>\delta</math> 8,26 (s, 1H), 8,16 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 6,38 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 3,91 (br, 4H), 3,58 (s, 2H), 3,31 (t, J = 6,6 Гц, 4H), 3,10 (s, 3H), 2,56 (br, 4H), 1,96 - 2,02 (m, 4H)</p>	434,4
83	<p><i>N</i>-(1-(1-(4-Хлор-3- метилбензил)-1,8- диазаспиро[4.5]дек ан-8-карбонил)- 1Н-пиразол-3- ил)циклопропанка рбоксамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,07 (br, 1H), 7,99 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,24 - 7,26 (m, 1H), 7,10 - 7,18 (m, 2H), 6,85 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 4,58 - 4,62 (m, 2H), 3,56 (br, 2H), 3,01 - 3,10 (m, 2H), 3,56 (br, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,83 - 1,88 (m, 6H), 1,53 - 1,61 (m, 3H), 1,08 - 1,14 (m, 2H), 0,87 - 0,92 (m, 2H)</p>	456,1
84	<p><i>N</i>-(1-(1-(4-Хлор-3- метилбензоил)-1,8- диазаспиро[4.5]дек ан-8-карбонил)- 1Н-пиразол-3- ил)ацетамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,22 (br, 1H), 7,99 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,33 - 7,35 (m, 1H), 7,27 - 7,28 (m, 1H), 7,15 - 7,18 (m, 1H), 6,86 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 4,52 - 4,57 (m, 2H), 3,43 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 3,19 - 3,29 (m, 2H), 3,02 - 3,10 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,07 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 1,78 - 1,87 (m, 2H), 1,46 - 1,50 (m, 2H)</p>	444,0
85	<p><i>N</i>-(1-(1-(4-Циано- 3-метилбензоил)- 1,8- диазаспиро[4.5]дек ан-8-карбонил)- 1Н-пиразол-3- ил)ацетамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,00 (d, J = 2,7 Гц, 2H), 7,63 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,27 - 7,35 (m, 2H), 6,87 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,56 - 4,60 (m, 2H), 3,34 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,18 - 3,26 (m, 2H), 3,03 - 3,11 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,08 - 2,12 (m, 2H), 1,81 - 1,90 (m, 2H), 1,48 - 1,52 (m, 2H)</p>	435,1

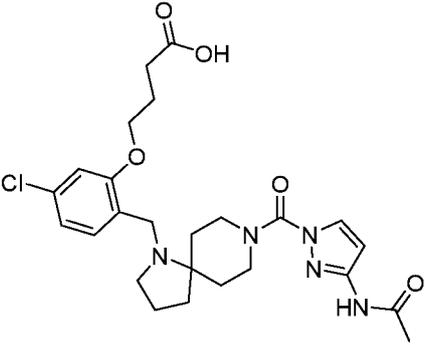
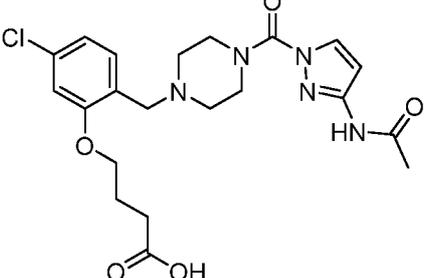
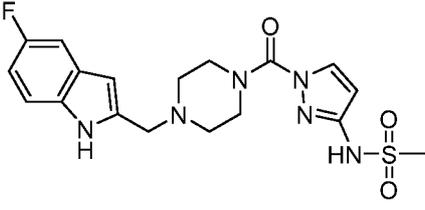
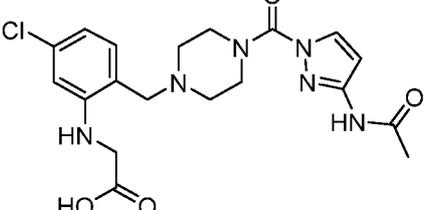
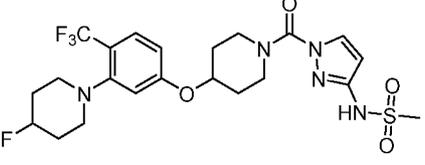
86	<p><i>N</i>-(1-(4-(3-(Пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,09 - 8,10 (m, 1H), 8,04 (d, <math>J = 2,8</math> Гц, 1H), 7,15 - 7,17 (m, 1H), 7,09 - 7,12 (m, 1H), 6,33 (d, <math>J = 2,8</math> Гц, 1H), 3,85 (br, 4H), 3,78 (s, 2H), 3,31 (t, <math>J = 6,8</math> Гц, 4H), 3,13 (s, 3H), 2,61 (t, <math>J = 4,8</math> Гц, 4H), 1,93 - 2,01 (m, 4H)</p>	434,2
87	<p><i>N</i>-(1-(1-(4-Циано-3-циклопропилбензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,15 (br, 1H), 7,99 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 7,60 - 7,63 (m, 1H), 7,22 - 7,27 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,86 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 4,54 - 4,59 (m, 2H), 3,34 (t, <math>J = 6,6</math> Гц, 2H), 3,21 - 3,25 (m, 2H), 3,02 - 3,06 (m, 2H), 2,27 - 2,33 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,07 (t, <math>J = 6,8</math> Гц, 2H), 1,87 - 1,89 (m, 1H), 1,83 - 1,84 (m, 1H), 1,48 - 1,52 (m, 2H), 1,15 - 1,21 (m, 2H), 0,80 - 0,85 (m, 2H)</p>	461,2
88	<p><i>N</i>-(1-(3-Метил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,04 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 7,65 - 7,67 (m, 1H), 7,13 - 7,16 (m, 3H), 6,31 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 3,94 - 4,16 (m, 3H), 3,34 - 3,37 (m, 1H), 3,23 - 3,28 (m, 4H), 3,12 - 3,21 (m, 5H), 2,70 (br, 2H), 2,27 (br, 1H), 1,89 - 2,01 (m, 4H), 1,14 - 1,15 (m, 3H)</p>	515,0
89	<p><i>N</i>-(1-(4-(2-(Циклопропилсульфонил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,20 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 8,05 (br, 1H), 7,77 - 7,86 (m, 2H), 7,02 (br, 1H), 6,33 (br, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,83 (br, 4H), 3,23 (br, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,66 (br, 4H), 1,34 - 1,40 (m, 2H), 1,02 - 1,07 (m, 2H)</p>	536,4

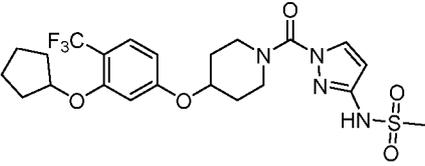
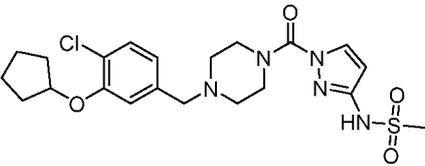
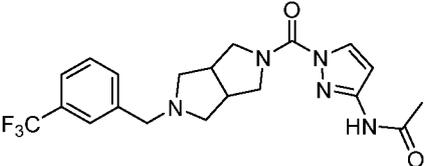
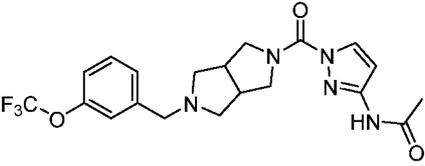
90	<p><i>N</i>-(1-(4-((6-Хлор-2-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,04 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 7,32 - 7,34 (m, 1H), 6,55 (d, <math>J = 7,5</math> Гц, 1H), 6,31 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 3,82 (br, 4H), 3,64 (br, 4H), 3,50 (br, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,50 (br, 4H), 1,90 - 1,94 (m, 4H)</p>	468,0
91	<p><i>N</i>-(1-(4-Метил-4-(метил((2-(пирролидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,02 - 8,05 (m, 2H), 7,08 - 7,09 (m, 1H), 7,02 (br, 1H), 6,34 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 3,99 - 4,02 (m, 2H), 3,69 - 3,74 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,54 (br, 4H), 3,15 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,94 - 2,05 (m, 6H), 1,63 - 1,65 (m, 2H), 1,12 (s, 3H)</p>	544,5
92	<p><i>N</i>-(1-(4-(2-(3-Окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-4-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,05 - 8,09 (m, 1H), 7,05-7,20 (m, 1H), 6,85 - 6,95 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,86 - 6,97 (m, 1H), 6,35 - 6,38 (m, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,85 - 4,10 (m, 8H), 3,60 - 3,73 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 1,87 - 2,21 (m, 8H)</p>	544,0
93	<p><i>N</i>-(5-Хлор-2-(трифторметил)бензил)-<i>N</i>-((3<i>aR</i>,5<i>r</i>,6<i>aS</i>)-2-(3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)глицин</p>		<p>(Метанол-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 8,11 - 8,14 (m, 2H), 7,63 - 7,66 (m, 1H), 7,42 - 7,45 (m, 1H), 6,25 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 3,98 - 4,18 (m, 4H), 3,55 - 3,88 (m, 3H), 3,42 - 3,51 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,88 (br, 2H), 1,91 - 2,05 (m, 4H)</p>	564,1

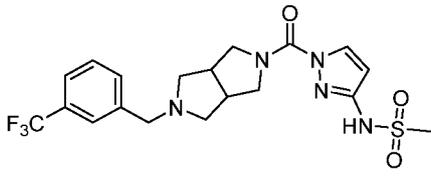
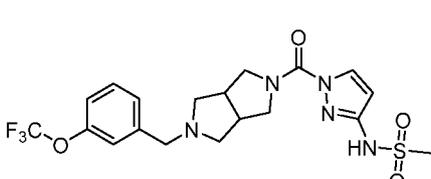
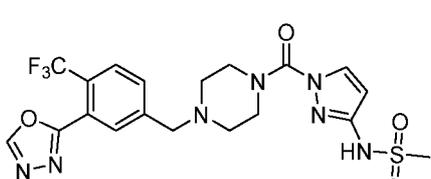
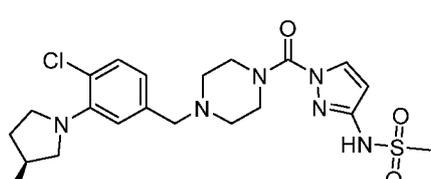
94	<p><i>N</i>-(1-(4-Метил-4-(метил(2-морфолино-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,02 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,78 - 7,80 (m, 1H), 7,36 - 7,38 (m, 1H), 7,26 - 7,30 (m, 1H), 7,01 (br, 1H), 6,32 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 3,86 - 3,92 (m, 6H), 3,65 - 3,77 (m, 4H), 3,14 (s, 3H), 2,88 - 2,91 (m, 4H), 2,01 - 2,12 (m, 3H), 1,97 - 2,01 (m, 2H), 1,62 - 1,65 (m, 2H), 1,11 (br, 3H)</p>	559,6
95	<p><i>N</i>-(1-(4-((2-(Пирролидин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,03 - 8,08 (m, 1H), 7,10 - 7,30 (m, 1H), 6,85 - 6,95 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 4,54 - 4,66 (m, 1H), 3,78 - 4,13 (m, 4H), 3,61 - 3,76 (m, 4H), 3,11 (s, 3H), 2,02 - 2,17 (m, 2H), 1,85 - 2,01 (m, 6H)</p>	503,1
96	<p><i>N</i>-(1-(4-(2-(1,3,4-Оксадиазол-2-ил)-4-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,65 (s, 1H), 8,25 - 8,30 (m, 1H), 8,12 - 8,15 (m, 1H), 7,71 - 7,80 (m, 1H), 7,15 - 7,20 (m, 2H), 6,30 - 6,34 (m, 1H), 4,95 - 5,05 (m, 1H), 4,05 - 4,25 (m, 2H), 3,80 - 3,95 (m, 2H), 3,05 - 3,35 (s, 3H), 1,88 - 2,35 (m, 4H)</p>	523,1 [M+Na] <sup>+</sup>

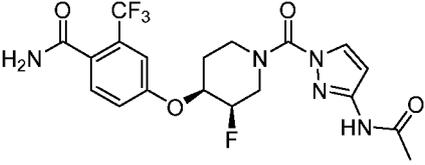
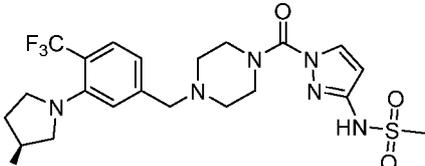
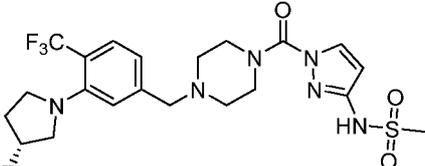
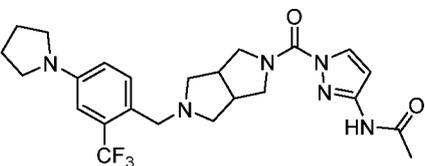
97	1-(2-((Метил(4-метил-1-(3-(метилсульфонами до)-1Н-пиразол-1-карбонил)пиперидин-4-ил)амино)метил)-5-(трифторметил)фенил)пирролидин-3-карбоновая кислота		(Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,05 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,76 - 7,79 (m, 1H), 7,32 - 7,36 (m, 2H), 6,25 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,98 - 4,15 (m, 4H), 3,74 (br, 2H), 3,45 - 3,47 (m, 1H), 3,24 - 3,29 (m, 2H), 3,10 - 3,14 (m, 5H), 2,26 - 2,29 (m, 5H), 2,10 (br, 2H), 1,79 - 1,89 (m, 2H), 1,33 (s, 3H)	587,2
98	N-(1-(4-(2-(1H-Пиразол-1-ил)-4-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид		δ 8,02 - 8,05 (m, 3H), 7,74 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,55 - 7,58 (m, 1H), 7,09 - 7,17 (m, 2H), 6,47 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 6,30 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,76 - 4,77 (m, 1H), 3,87 - 3,91 (m, 2H), 3,63 - 3,70 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,01 - 2,11 (m, 2H), 1,89 - 1,98 (m, 2H)	499,1
99	2-((1-(3-(Метилсульфонами до)-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-4-ил)окси)-5-(трифторметил)фенил)глицин		δ 8,05 - 8,08 (m, 1H), 6,98 - 7,05 (m, 1H), 6,90 - 6,95 (m, 1H), 6,68 - 6,72 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,80 - 4,86 (m, 1H), 3,71 - 4,11 (m, 6H), 3,11 (s, 3H), 1,86 - 2,18 (m, 4H)	506,2
100	N-(1-(4-(2-(2-Оксопирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид		(диметилсульфоксид-d <sub>6</sub> ) δ 8,10 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,63 - 7,66 (m, 2H), 7,40 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 6,16 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,90 (br, 1H), 3,76 - 3,85 (m, 3H), 3,69 - 3,73 (m, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,38 - 2,43 (m, 2H), 2,02 - 2,15 (m, 4H), 1,76 - 1,81 (m, 2H)	516,2

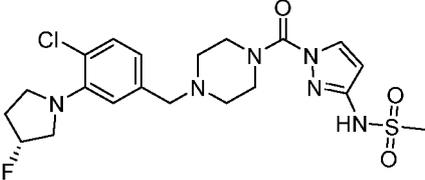
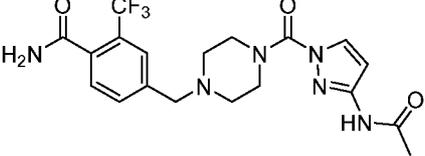
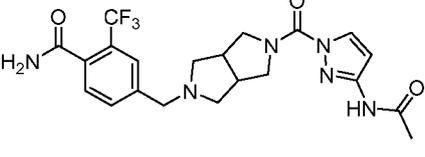
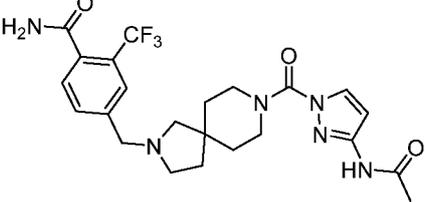
101	<p><i>N</i>-(1-(4-(2-(Пирролидин-1-карбонил)-4-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,03 (d, <math>J = 3,0</math> Гц, 1H), 7,58 - 7,61 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,04 (d, <math>J = 8,4</math> Гц, 1H), 6,30 (d, <math>J = 3,0</math> Гц, 1H), 4,75 (br, 1H), 3,92 - 3,97 (m, 2H), 3,76 - 3,83 (m, 2H), 3,63 - 3,67 (m, 2H), 3,23 - 3,28 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 1,85 - 2,08 (m, 8H)</p>	<p>552,1 [M+Na]<sup>+</sup></p>
102	<p>(2-((Метил(4-метил-1-(3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-4-ил)амино)метил)-5-(трифторметил)фенил)глицин</p>		<p>(Метанол-d<sub>4</sub>) <math>\delta</math> 8,05 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 7,30 - 7,32 (m, 1H), 6,91 - 6,93 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,24 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 4,28 (br, 2H), 3,98 (br, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,48 - 3,52 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,10 - 2,15 (m, 2H), 1,87 - 1,92 (m, 2H), 1,33 (s, 3H)</p>	<p>547,2</p>
103	<p><i>N</i>-(4-Метил-1-(3-(метилсульфонамидо)-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-<i>N</i>-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)ацетамид</p>		<p><math>\delta</math> 7,98 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 7,35 - 7,38 (m, 1H), 7,23 - 7,25 (m, 2H), 7,17 (br, 1H), 6,27 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,20 - 4,24 (m, 2H), 3,15 - 3,30 (m, 6H), 3,07 (s, 3H), 2,00 - 2,19 (m, 11H), 1,54 (s, 3H)</p>	<p>593,3 [M+Na]<sup>+</sup></p>
104	<p><i>N</i>-(1-(4-((2-(4-(2-Гидроксиацетил)пиперазин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,02 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 7,78 - 7,81 (m, 1H), 7,27 - 7,42 (m, 2H), 6,32 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,76 - 3,90 (m, 6H), 3,68 (br, 2H), 3,45 (br, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,94 (br, 4H), 2,11 (s, 3H), 1,97 - 2,01 (m, 2H), 1,63 - 1,67 (m, 2H), 1,12 (s, 3H)</p>	<p>616,6</p>

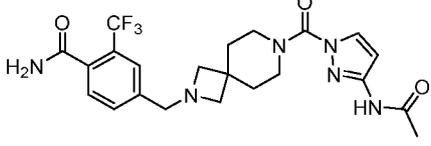
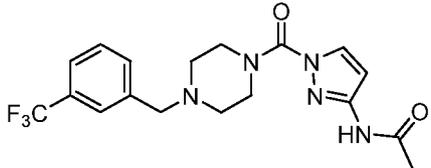
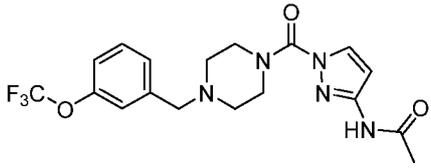
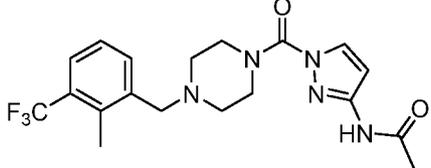
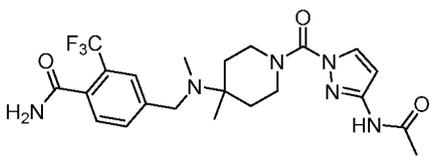
105	4-(2-((8-(3-Ацетиамидо-1Н-пиразол-1-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-1-ил)метил)-5-хлорфенокси)бутановая кислота		(Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,05 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,97 - 7,00 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,73 - 4,76 (m, 2H), 4,11 - 4,15 (m, 4H), 3,07 - 3,30 (m, 4H), 2,38 - 2,43 (m, 2H), 2,22 - 2,27 (m, 4H), 2,02 - 2,18 (m, 7H), 1,80 - 1,87 (m, 2H)	518,5
106	4-(2-((4-(3-Ацетиамидо-1Н-пиразол-1-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-хлорфенокси)бутановая кислота		(Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,03 - 8,04 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,93 - 7,02 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 3,93 - 4,08 (m, 2H), 3,76 (br, 4H), 3,68 - 3,76 (m, 2H), 2,77 - 2,78 (m, 4H), 2,41 - 2,46 (m, 2H), 2,12 (br, 5H)	464,4
107	N-(1-(4-((5-Фтор-1Н-индол-2-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-ил)метансульфонамид		δ 8,54 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,23 - 7,18 (m, 1H), 6,97 - 6,86 (m, 1H), 6,35 (s, 2H), 3,87 (s, 4H), 3,72 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,65 - 2,51 (m, 4H)	421,2
108	(2-((4-(3-Ацетиамидо-1Н-пиразол-1-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-хлорфенил)глицин		(Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,09 (s, 1H), 6,92 - 7,01 (m, 1H), 6,76 - 6,88 (m, 1H), 6,48 - 6,68 (m, 2H), 3,82 - 4,01 (m, 6H), 3,64 (s, 2H), 2,52 (bs, 4H), 2,11 (s, 3H)	457,3 [M+Na] <sup>+</sup>
109	N-(1-(4-(3-(4-Фторпиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-ил)метансульфонамид		δ 8,08 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,72 - 6,87 (m, 3H), 6,34 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,74 - 4,95 (m, 1H), 4,65 - 4,72 (m, 1H), 3,93 (br, 4H), 3,48 (s, 3H), 3,12 - 3,06 (m, 2H), 2,83 - 2,89 (m, 2H), 1,90 - 2,18 (m, 8H)	556,3 [M+Na] <sup>+</sup>

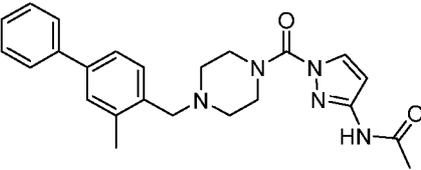
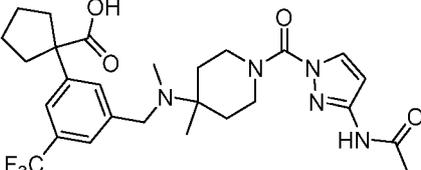
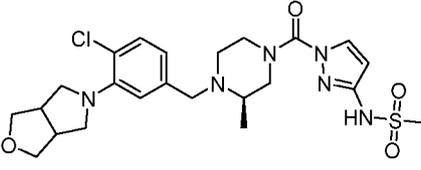
110	<p><i>N</i>-(1-(4-(3-(Циклопентилокси)-4-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,07 (d, <math>J = 2,8</math> Гц, 1H), 7,47 (d, <math>J = 8,8</math> Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,46 - 6,49 (m, 1H), 6,34 (d, <math>J = 2,8</math> Гц, 1H) 4,82 - 4,85 (m, 1H), 4,65 - 4,69 (m, 1H), 3,89 - 3,97 (m, 4H), 3,17 (s, 3H), 2,05 - 2,17 (m, 2H), 1,82 - 2,01 (m, 8H), 1,64 - 1,70 (m, 2H)</p>	<p>539,2 [M+Na]<sup>+</sup></p>
111	<p><i>N</i>-(1-(4-(4-Хлор-3-(циклопентилокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,04 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,94 - 6,96 (m, 2H), 6,80 (d, <math>J = 8,1</math> Гц, 1H), 6,32 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 4,82 - 4,83 (m, 1H), 3,84 (br, 4H), 3,50 (br, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,52 (br, 4H), 1,80 - 1,89 (m, 6H), 1,63 - 1,65 (m, 2H)</p>	<p>482,2</p>
112	<p><i>N</i>-(1-(5-(3-(Трифторметил)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,14 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 7,79 (br, 1H), 7,40 - 7,57 (m, 4H), 6,88 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 4,00 - 4,03 (m, 2H), 3,76 - 3,80 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,88 (br, 2H), 2,52 - 2,67 (m, 4H), 2,18 (s, 3H)</p>	<p>422,2</p>
113	<p><i>N</i>-(1-(5-(3-(Трифторметокси)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,14 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 7,90 (br, 1H), 7,32 (t, <math>J = 7,8</math> Гц, 1H), 7,19 - 7,25 (m, 2H), 7,10 (d, <math>J = 8,1</math> Гц, 1H), 6,88 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 4,02 - 4,04 (m, 2H), 3,75 - 3,78 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,87 (br, 2H), 2,52 - 2,64 (m, 4H), 2,18 (s, 3H)</p>	<p>438,4</p>

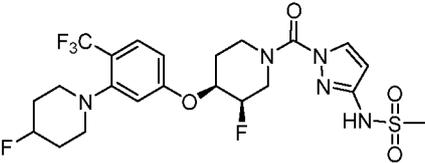
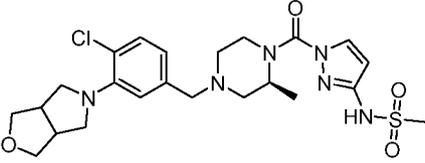
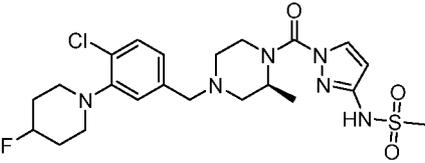
114	<p><i>N</i>-(1-(5-(3-(Трифторметил)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,16 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 7,49 - 7,56 (m, 3H), 7,42 (t, <math>J = 7,5</math> Гц, 1H), 6,31 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 4,04 (br, 2H), 3,75 - 3,79 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,90 (br, 2H), 2,54 - 2,66 (m, 4H)</p>	458,2
115	<p><i>N</i>-(1-(5-(3-(Трифторметокси)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,15 - 8,16 (m, 1H), 7,31 (t, <math>J = 7,8</math> Гц, 1H), 7,18 - 7,24 (m, 2H), 7,09 (d, <math>J = 8,1</math> Гц, 1H), 6,28 - 6,29 (m, 1H), 4,03 (br, 2H), 3,75 - 3,79 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,89 (br, 2H), 2,53 - 2,66 (m, 4H)</p>	474,1
116	<p><i>N</i>-(1-(4-(3-(1,3,4-Оксадиазол-2-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,62 (s, 1H), 8,05 - 8,07 (m, 2H), 7,86 (d, <math>J = 8,0</math> Гц, 1H), 7,71 (d, <math>J = 8,0</math> Гц, 1H), 7,43 (br, 1H), 6,32 (d, <math>J = 2,8</math> Гц, 1H), 3,87 (br, 4H), 3,68 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,58 (t, <math>J = 4,8</math> Гц, 4H)</p>	522,2 [M+Na] <sup>+</sup>
117	<p>(<i>S</i>)-<i>N</i>-(1-(4-(4-Хлор-3-(3-фторпирролидин-1-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,05 (d, <math>J = 2,8</math> Гц, 1H), 7,27 - 7,28 (m, 1H), 6,91 (br, 1H), 6,79 - 6,81 (m, 1H), 6,32 (d, <math>J = 2,8</math> Гц, 1H), 5,26 - 5,42 (m, 1H), 3,87 - 4,06 (m, 5H), 3,64 - 3,70 (m, 1H), 3,45 - 3,55 (m, 3H), 3,32 - 3,37 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,56 (br, 4H), 2,10 - 2,32 (m, 2H)</p>	485,4

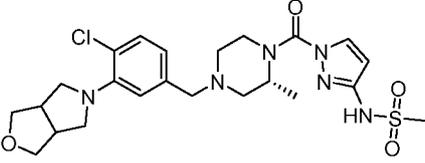
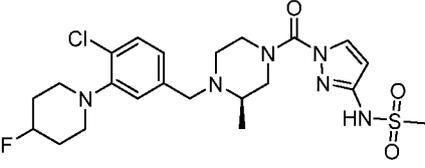
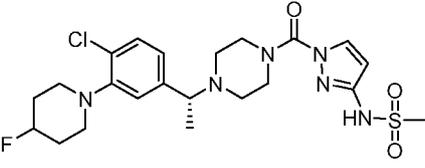
118	4-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-1-(3-Ацетиамидо-1 <i>H</i> -пиразол-1-карбонил)-3-фторпиперидин-4-ил)окси)-2-(трифторметил)бензамид		$\delta$ 8,05 (d, $J = 2,8$ Гц, 1 <i>H</i> ), 7,84 (br, 1 <i>H</i> ), 7,60 (d, $J = 8,4$ Гц, 1 <i>H</i> ), 7,30 (s, 1 <i>H</i> ), 7,15 - 7,19 (m, 1 <i>H</i> ), 6,92 (d, $J = 2,8$ Гц, 1 <i>H</i> ), 5,83 (br, 2 <i>H</i> ), 4,72 - 4,98 (m, 2 <i>H</i> ), 4,25 - 4,34 (m, 1 <i>H</i> ), 3,95 - 4,17 (m, 2 <i>H</i> ), 3,79 - 3,83 (m, 1 <i>H</i> ), 2,20 - 2,27 (m, 4 <i>H</i> ), 1,97 - 2,05 (m, 1 <i>H</i> )	458,4
119	<i>(S)</i> - <i>N</i> -(1-(4-(3-(3-Фторпирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)метансульфонамид		$\delta$ 8,04 (d, $J = 3,0$ Гц, 1 <i>H</i> ), 7,54 (d, $J = 8,1$ Гц, 1 <i>H</i> ), 7,02 (s, 1 <i>H</i> ), 6,90 (d, $J = 8,1$ Гц, 1 <i>H</i> ), 6,31 (d, $J = 3,0$ Гц, 1 <i>H</i> ), 5,22 - 5,42 (m, 1 <i>H</i> ), 3,81 - 3,85 (m, 4 <i>H</i> ), 3,31 - 3,74 (m, 6 <i>H</i> ), 3,13 (s, 3 <i>H</i> ), 2,54 (br, 4 <i>H</i> ), 2,05 - 2,33 (m, 2 <i>H</i> )	519,2
120	<i>(R)</i> - <i>N</i> -(1-(4-(3-(3-Фторпирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)метансульфонамид		$\delta$ 8,04 (d, $J = 2,7$ Гц, 1 <i>H</i> ), 7,53 - 7,56 (m, 1 <i>H</i> ), 7,03 (br, 1 <i>H</i> ), 6,89 - 6,91 (m, 1 <i>H</i> ), 6,32 (d, $J = 2,7$ Гц, 1 <i>H</i> ), 5,22 - 5,42 (m, 1 <i>H</i> ), 3,82 - 3,87 (m, 4 <i>H</i> ), 3,31 - 3,74 (m, 6 <i>H</i> ), 3,13 (s, 3 <i>H</i> ), 2,56 (br, 4 <i>H</i> ), 2,05 - 2,33 (m, 2 <i>H</i> )	519,5
121	<i>N</i> -(1-(5-(4-(Пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензил)октагидропирроло[3,4- <i>c</i> ]пиррол-2-карбонил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)ацетамид		$\delta$ 8,16 (d, $J = 2,8$ Гц, 1 <i>H</i> ), 7,84 (br, 1 <i>H</i> ), 7,46 - 7,49 (m, 1 <i>H</i> ), 6,89 (s, 1 <i>H</i> ), 6,76 (s, d, $J = 2,8$ Гц, 1 <i>H</i> ), 6,64 - 6,67 (m, 1 <i>H</i> ), 4,11 (br, 2 <i>H</i> ), 3,72 - 3,74 (m, 2 <i>H</i> ), 3,67 (s, 2 <i>H</i> ), 3,29 - 3,33 (m, 4 <i>H</i> ), 2,87 (br, 2 <i>H</i> ), 2,57 - 2,64 (m, 4 <i>H</i> ), 2,20 (s, 3 <i>H</i> ), 2,01 - 2,07 (m, 4 <i>H</i> )	491,5

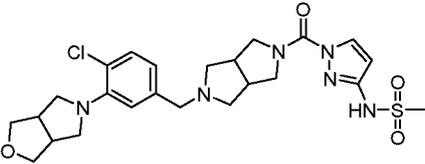
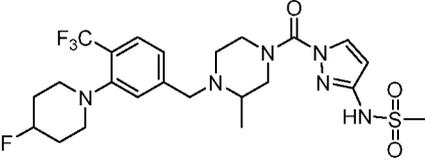
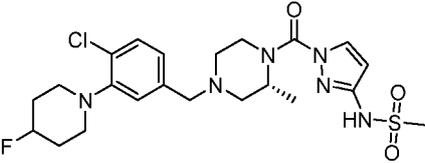
122	(R)-N-(1-(4-(4-Хлор-3-(3-фторпирролидин-1-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-ил)метансульфонамид		$\delta$ 8,04 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,24 - 7,26 (m, 1H), 6,89 (br, 1H), 6,76 - 6,80 (m, 1H), 6,32 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 5,22 - 5,41 (m, 1H), 4,01 - 4,07 (m, 1H), 3,70 - 3,95 (m, 4H), 3,61 - 3,68 (m, 1H), 3,42 - 3,55 (m, 3H), 3,30 - 3,36 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,54 (br, 4H), 2,01 - 2,31 (m, 2H)	485,4
123	4-((4-(3-Ацетиамидо-1Н-пиразол-1-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)-2-(трифторметил)бензамид		(Метанол-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 8,05 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 3,89 (s, 4H), 3,70 (s, 2H), 2,57 - 2,59 (m, 4H), 2,13 (s, 3H)	439,4
124	4-((5-(3-Ацетиамидо-1Н-пиразол-1-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)метил)-2-(трифторметил)бензамид		(Метанол-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 8,14 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,82 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 3,91 - 3,99 (m, 4H), 3,72 (s, 2H), 2,94 - 2,95 (m, 2H), 2,69 - 2,71 (m, 2H), 2,55 - 2,57 (m, 2H), 2,14 (s, 3H)	465,5
125	4-((8-(3-Ацетиамидо-1Н-пиразол-1-карбонил)-2,8-дизаспиро[4.5]декан-2-ил)метил)-2-(трифторметил)бензамид		(Метанол-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 8,02 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 3,80 - 3,84 (m, 2H), 3,69 - 3,71 (m, 4H), 2,67 - 2,71 (m, 2H), 2,52 (s, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,76 - 1,80 (m, 2H), 1,68 - 1,73 (m, 4H)	493,5

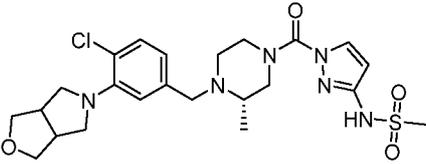
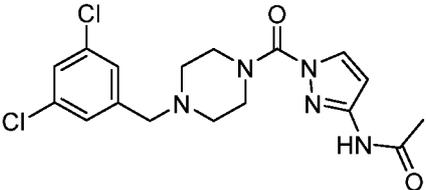
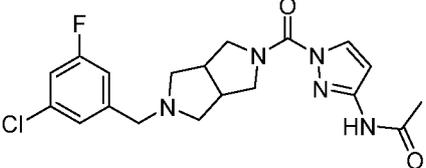
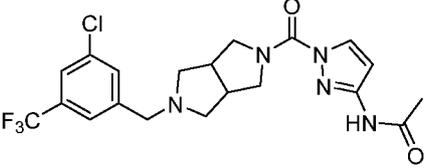
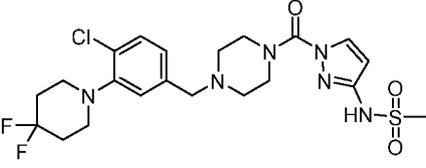
126	4-((7-(3-Ацетидамо-1Н-пирозол-1-карбонил)-2,7-дизаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-2-(трифторметил)бензамид		(Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,01 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H) 7,64 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,72 - 3,81 (m, 6H), 3,20 (s, 4H), 2,14 (s, 3H), 1,89 - 1,92 (m, 4H)	479,5
127	N-(1-(4-(3-(Трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пирозол-3-ил)ацетамид		δ 8,01 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,72 (br, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,52 - 7,54 (m, 2H), 7,42 - 7,47 (m, 1H), 6,87 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,85 (br, 4H), 3,59 (s, 2H), 2,51 - 2,54 (m, 4H), 2,17 (s, 3H)	396,5
128	N-(1-(4-(3-(Трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пирозол-3-ил)ацетамид		δ 8,01 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,77 (br, 1H), 7,32 - 7,38 (m, 1H), 7,23 - 7,24 (m, 1H), 7,11 - 7,14 (m, 1H), 6,87 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,86 (br, 4H), 3,56 (s, 2H), 2,51 - 2,54 (m, 4H), 2,17 (s, 3H)	412,5
129	N-(1-(4-(2-метил-3-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пирозол-3-ил)ацетамид		δ 8,01 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,70 (br, 1H), 7,56 - 7,61 (m, 1H), 7,43 - 7,45 (m, 1H), 7,21 - 7,24 (m, 1H), 6,88 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,82 (br, 4H), 3,55 (br, 2H), 2,49 - 2,53 (m, 7H), 2,18 (s, 3H)	410,5
130	4-(((1-(3-Ацетидамо-1Н-пирозол-1-карбонил)-4-метилпиперидин-4-ил)(метил)амино)метил)-2-(трифторметил)бензамид		(Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,02 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,79 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 3,85 - 3,91 (m, 2H), 3,79 - 3,82 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,11 - 2,12 (m, 6H), 2,01 - 2,05 (m, 2H), 1,63 - 1,70 (m, 2H), 1,12 (s, 3H)	481,5

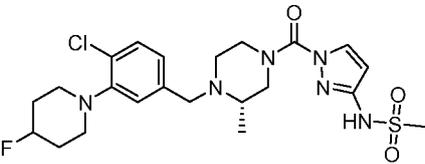
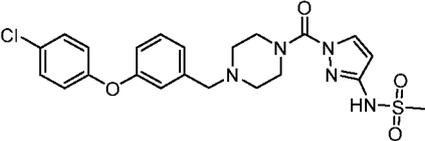
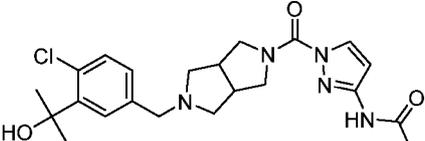
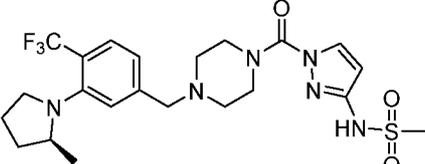
131	<p><i>N</i>-(1-(4-((3-Метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,02 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 7,74 (br, 1H), 7,57 - 7,60 (m, 2H), 7,41 - 7,46 (m, 3H), 7,26 - 7,38 (m, 3H), 6,89 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 3,84 (br, 4H), 3,57 (br, 2H), 2,58 (br, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,18 (s, 3H)</p>	418,5
132	<p>1-(3-(((1-(3-Ацетидамо-1H-пиразол-1-карбонил)-4-метилпиперидин-4-ил)(метил)амино)метил)-5-(трифторметил)фенил)циклопентан-1-карбоновая кислота</p>		<p>(Метанол-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 8,02 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,79 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 3,83 - 3,92 (m, 4H), 3,78 (s, 2H), 2,66 - 2,70 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,02 - 2,07 (m, 2H), 1,83 - 1,89 (m, 2H), 1,68 - 1,76 (m, 6H), 1,18 (s, 3H)</p>	572,2 [M+Na] <sup>+</sup>
133	<p><i>N</i>-(1-((3<i>R</i>)-4-(4-Хлор-3-(тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)бензил)-3-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,05 (d, <math>J = 2,8</math> Гц, 1H), 7,12 - 7,29 (m, 1H), 7,03 (br, 1H), 6,90 - 6,95 (m, 2H), 6,32 (d, <math>J = 2,8</math> Гц, 1H), 4,17 (br, 2H), 3,96 - 4,02 (m, 3H), 3,68 - 3,71 (m, 2H), 3,42 (br, 1H), 3,31 - 3,35 (m, 2H), 3,15 - 3,20 (m, 7H), 2,98 - 3,03 (m, 2H), 2,74 - 2,77 (m, 1H), 2,61 (br, 1H), 2,21 - 2,25 (m, 1H), 1,19 (d, <math>J = 5,2</math> Гц, 3H)</p>	523,5

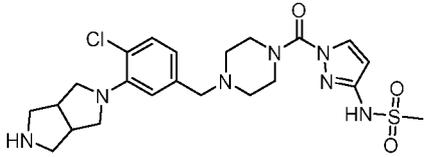
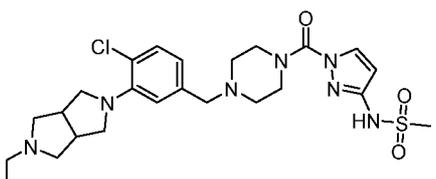
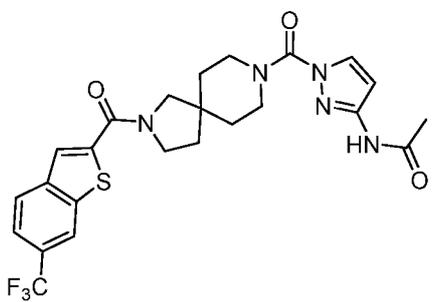
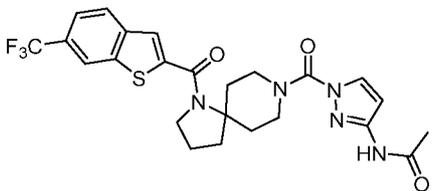
134	<p><i>N</i>-(1-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-Фтор-4-(3-(4-фторпиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)феноксипиперидин-1-карбонил)-1<i>H</i>-пиразол-3-ил)метансульфона мид</p>		<p><math>\delta</math> 8,07 (d, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1<i>H</i>), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1<i>H</i>), 7,03 (br, 1<i>H</i>), 6,88 - 6,95 (m, 1<i>H</i>), 6,70 - 6,81 (m, 1<i>H</i>), 6,33 (d, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1<i>H</i>), 4,86 - 5,05 (m, 1<i>H</i>), 4,60 - 4,86 (m, 2<i>H</i>), 4,30 - 4,50 (m, 1<i>H</i>), 3,87 - 4,16 (m, 2<i>H</i>), 3,62 - 3,79 (m, 1<i>H</i>), 3,17 (s, 3<i>H</i>), 3,00 - 3,13 (m, 2<i>H</i>), 2,77 - 2,90 (m, 2<i>H</i>), 2,15 - 2,32 (m, 1<i>H</i>), 1,89 - 2,15 (m, 5<i>H</i>)</p>	551,9
135	<p><i>N</i>-(1-((2<i>S</i>)-4-(4-Хлор-3-(тетрагидро-1<i>H</i>-фуро[3,4-<i>c</i>]пиррол-5(3<i>H</i>)-ил)бензил)-2-метилпиперазин-1-карбонил)-1<i>H</i>-пиразол-3-ил)метансульфона мид</p>		<p><math>\delta</math> 8,05 (d, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1<i>H</i>), 7,28 (s, 1<i>H</i>), 6,89 - 7,01 (m, 3<i>H</i>), 6,32 (d, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1<i>H</i>), 4,71 (br, 1<i>H</i>), 4,35 - 4,38 (m, 1<i>H</i>), 4,01 - 4,04 (m, 2<i>H</i>), 3,69 - 3,71 (m, 2<i>H</i>), 3,28 - 3,55 (m, 5<i>H</i>), 3,15 - 3,27 (m, 5<i>H</i>), 2,88 - 2,99 (m, 3<i>H</i>), 2,70 (br, 1<i>H</i>), 2,25 (br, 2<i>H</i>), 1,47 (d, <i>J</i> = 5,2 Гц, 3<i>H</i>)</p>	523,5
136	<p>(<i>S</i>)-<i>N</i>-(1-(4-(4-Хлор-3-(4-фторпиперидин-1-ил)бензил)-2-метилпиперазин-1-карбонил)-1<i>H</i>-пиразол-3-ил)метансульфона мид</p>		<p><math>\delta</math> 8,03 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1<i>H</i>), 7,30 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1<i>H</i>), 7,07 (s, 1<i>H</i>), 6,93 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1<i>H</i>), 6,86 (br, 1<i>H</i>), 6,30 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1<i>H</i>), 4,90 - 4,94 (m, 1<i>H</i>), 4,67 - 4,78 (m, 1<i>H</i>), 4,31 - 4,36 (m, 1<i>H</i>), 3,32 - 3,56 (m, 3<i>H</i>), 3,12 - 3,17 (m, 5<i>H</i>), 2,98 - 3,04 (m, 2<i>H</i>), 2,83 - 2,90 (m, 1<i>H</i>), 2,62 - 2,66 (m, 1<i>H</i>), 2,05 - 2,25 (m, 6<i>H</i>), 1,49 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3<i>H</i>)</p>	513,4

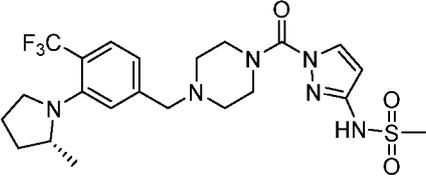
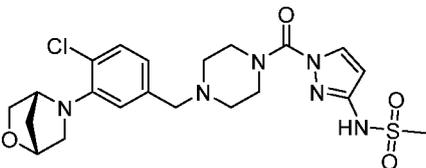
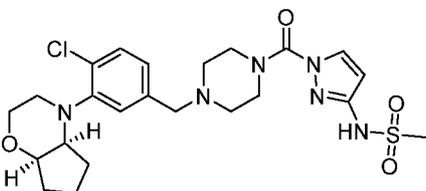
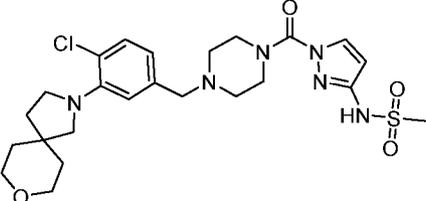
137	<p><i>N</i>-(1-((2<i>R</i>)-4-(4-Хлор-3-(тетрагидро-1<i>H</i>-фуоро[3,4-<i>c</i>]пиррол-5(3<i>H</i>)-ил)бензил)-2-метилпиперазин-1-карбонил)-1<i>H</i>-пиразол-3-ил)метансульфона мид</p>		<p><math>\delta</math> 8,05 (d, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1<i>H</i>), 7,30 (s, 1<i>H</i>), 7,01 (s, 1<i>H</i>), 6,91 - 6,92 (m, 1<i>H</i>), 6,83 (br, 1<i>H</i>), 6,32 (d, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1<i>H</i>), 4,69 (br, 1<i>H</i>), 4,34 - 4,37 (m, 1<i>H</i>), 4,00 - 4,04 (m, 2<i>H</i>), 3,68 - 3,71 (m, 2<i>H</i>), 3,54 - 3,57 (m, 1<i>H</i>), 3,39 - 3,50 (m, 1<i>H</i>), 3,28 - 3,37 (m, 3<i>H</i>), 3,14 - 3,26 (m, 5<i>H</i>), 2,99 (br, 2<i>H</i>), 2,86 - 2,88 (m, 1<i>H</i>), 2,66 - 2,69 (m, 1<i>H</i>), 2,22 - 2,27 (m, 2<i>H</i>), 1,47 (d, <i>J</i> = 6 Гц, 3<i>H</i>)</p>	523,5
138	<p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(4-(4-Хлор-3-(4-фторпиперидин-1-ил)бензил)-3-метилпиперазин-1-карбонил)-1<i>H</i>-пиразол-3-ил)метансульфона мид</p>		<p><math>\delta</math> 8,04 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1<i>H</i>), 7,30 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1<i>H</i>), 6,92 - 7,02 (m, 3<i>H</i>), 6,30 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1<i>H</i>), 4,75 - 4,94 (m, 1<i>H</i>), 4,15 - 4,18 (m, 2<i>H</i>), 3,94 - 3,98 (m, 1<i>H</i>), 3,37 - 3,44 (m, 1<i>H</i>), 3,13 - 3,25 (m, 7<i>H</i>), 2,98 - 3,04 (m, 2<i>H</i>), 2,72 - 2,75 (m, 1<i>H</i>), 2,59 (br, 1<i>H</i>), 2,01 - 2,25 (m, 5<i>H</i>), 1,18 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3<i>H</i>)</p>	513,0
139	<p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(4-(1-(4-Хлор-3-(4-фторпиперидин-1-ил)фенил)этил)пиперазин-1-карбонил)-1<i>H</i>-пиразол-3-ил)метансульфона мид</p>		<p>(Метанол-<i>d</i><sub>4</sub>) <math>\delta</math> 7,97 - 8,09 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1<i>H</i>), 7,27 - 7,39 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1<i>H</i>), 7,08 - 7,18 (d, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1<i>H</i>), 6,92 - 7,05 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1<i>H</i>), 6,17 - 6,31 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1<i>H</i>), 4,67 - 4,95 (m, 1<i>H</i>), 3,70 - 3,90 (br, 4<i>H</i>), 3,43 - 3,57 (m, 1<i>H</i>), 3,05 - 3,23 (m, 5<i>H</i>), 2,92 - 3,03 (m, 2<i>H</i>), 2,58 - 2,72 (m, 2<i>H</i>), 2,41 - 2,58 (m, 2<i>H</i>), 1,89 - 2,20 (m, 4<i>H</i>), 1,33 - 1,48 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3<i>H</i>)</p>	512,9

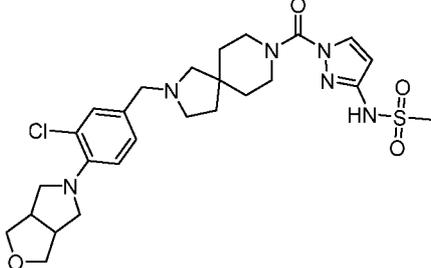
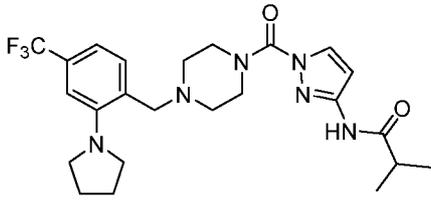
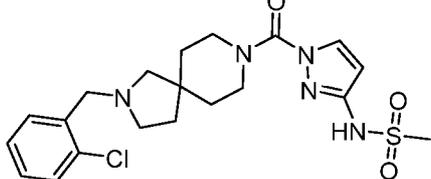
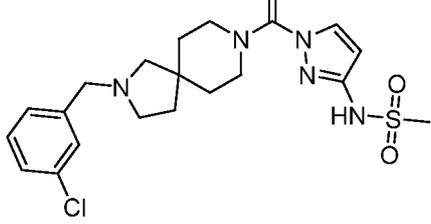
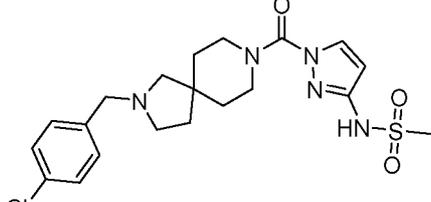
140	<p><i>N</i>-(1-(5-(4-Хлор-3-(тетрагидро-1H-фуро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,17 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,04 (br, 1H), 6,84 - 6,88 (m, 1H), 6,36 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,11 (br, 2H), 3,93 - 3,96 (m, 2H), 3,71 - 3,74 (m, 4H), 3,57 (br, 2H), 3,41 (br, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,82 - 3,07 (m, 6H), 2,56 - 2,61 (m, 4H)</p>	535,5
141	<p><i>N</i>-(1-(4-(3-(4-Фторпиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)-3-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,04 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,99 (br, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,68 - 5,00 (m, 1H), 4,08 - 4,35 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,35 - 3,55 (m, 1H), 3,19 - 3,34 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,00 - 3,12 (m, 2H), 2,78 - 2,93 (m, 2H), 2,68 - 2,78 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,16 - 2,35 (m, 1H), 1,90 - 2,16 (m, 4H), 1,08 - 1,27 (m, 3H)</p>	547,0
142	<p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(4-(4-Хлор-3-(4-фторпиперидин-1-ил)бензил)-2-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,05 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,95 (d, J = 6,6 Гц, 2H), 6,32 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,76 - 4,96 (m, 1H), 4,70 (br, 1H), 4,34 - 4,38 (m, 1H), 3,35 - 3,59 (m, 3H), 3,16 - 3,21 (m, 5H), 2,98 - 3,08 (m, 2H), 2,85 - 2,89 (m, 1H), 2,65 - 2,68 (m, 1H), 2,02 - 2,27 (m, 6H), 1,46 (d, J = 6,6 Гц, 3H)</p>	513,4

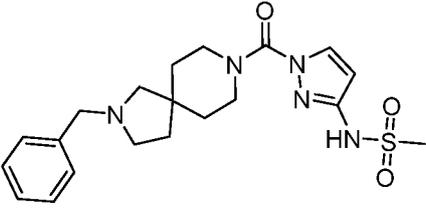
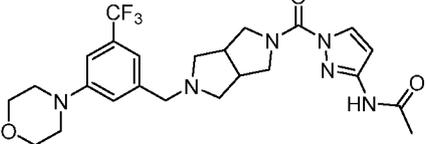
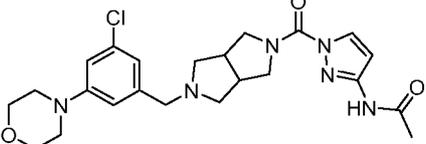
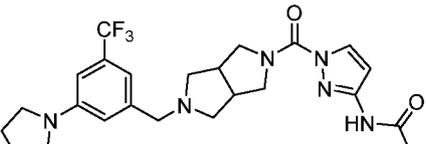
143	<p><i>N</i>-(1-((3<i>S</i>)-4-(4-Хлор-3-(тетрагидро-1<i>H</i>-фуоро[3,4-<i>c</i>]пиррол-5(3<i>H</i>)-ил)бензил)-3-метилпиперазин-1-карбонил)-1<i>H</i>-пиразол-3-ил)метансульфона мид</p>		<p><math>\delta</math> 8,04 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1<i>H</i>), 7,26 - 7,28 (m, 1<i>H</i>), 7,06 (br, 1<i>H</i>), 6,87 - 6,94 (m, 2<i>H</i>), 6,30 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1<i>H</i>), 4,15 (br, 2<i>H</i>), 3,96 - 3,99 (m, 3<i>H</i>), 3,65 - 3,69 (m, 2<i>H</i>), 3,42 (br, 1<i>H</i>), 3,14 - 3,36 (m, 9<i>H</i>), 2,96 (br, 2<i>H</i>), 2,74 (br, 1<i>H</i>), 2,61 (br, 1<i>H</i>), 2,23 (br, 1<i>H</i>), 1,19 (br, 3<i>H</i>)</p>	523,3
144	<p><i>N</i>-(1-(4-(3,5-Дихлорбензил)пиперазин-1-карбонил)-1<i>H</i>-пиразол-3-ил)ацетамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,02 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1<i>H</i>), 7,68 - 7,73 (m, 1<i>H</i>), 7,38 - 7,40 (m, 2<i>H</i>), 6,88 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1<i>H</i>), 3,87 - 4,00 (m, 4<i>H</i>), 3,39 - 3,64 (m, 2<i>H</i>), 2,40 - 2,71 (m, 4<i>H</i>), 2,18 (s, 3<i>H</i>)</p>	396,1
145	<p><i>N</i>-(1-(5-(3-Хлор-5-фторбензил)октагидропирроло[3,4-<i>c</i>]пиррол-2-карбонил)-1<i>H</i>-пиразол-3-ил)ацетамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,14 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1<i>H</i>), 7,71 (br, 1<i>H</i>), 7,10 (s, 1<i>H</i>), 6,91 - 6,99 (m, 2<i>H</i>), 6,87 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1<i>H</i>), 4,03 (br, 2<i>H</i>), 3,77 - 3,81 (m, 2<i>H</i>), 3,55 (s, 2<i>H</i>), 2,88 (br, 2<i>H</i>), 2,54 - 2,63 (m, 4<i>H</i>), 2,18 (s, 3<i>H</i>)</p>	406,1
146	<p><i>N</i>-(1-(5-(3-Хлор-5-(трифторметил)бензил)октагидропирроло[3,4-<i>c</i>]пиррол-2-карбонил)-1<i>H</i>-пиразол-3-ил)ацетамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,14 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1<i>H</i>), 7,71 (br, 1<i>H</i>), 7,47 - 7,53 (m, 3<i>H</i>), 6,88 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1<i>H</i>), 4,02 (br, 2<i>H</i>), 3,79 - 3,83 (m, 2<i>H</i>), 3,64 (s, 2<i>H</i>), 2,91 (br, 2<i>H</i>), 2,65 (br, 2<i>H</i>), 2,54 - 2,56 (m, 2<i>H</i>), 2,18 (s, 3<i>H</i>)</p>	456,1
147	<p><i>N</i>-(1-(4-(4-Хлор-3-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1<i>H</i>-пиразол-3-ил)метансульфона мид</p>		<p>(Метанол-<i>d</i><sub>4</sub>) <math>\delta</math> 7,87 - 8,02 (m, 1<i>H</i>), 7,31 - 7,37 (m, 1<i>H</i>), 7,11 - 7,21 (m, 1<i>H</i>), 6,98 - 7,08 (m, 1<i>H</i>), 6,15 - 6,21 (m, 1<i>H</i>), 3,77 - 3,95 (m, 4<i>H</i>), 3,49 - 3,61 (m, 2<i>H</i>), 3,01 - 3,22 (m, 7<i>H</i>), 2,46 - 2,68 (m, 4<i>H</i>), 1,99 - 2,24 (m, 4<i>H</i>)</p>	517,2

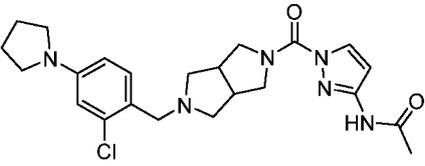
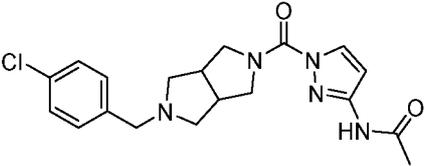
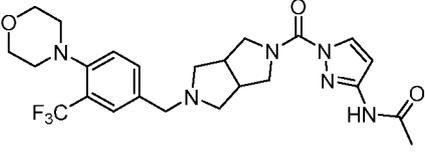
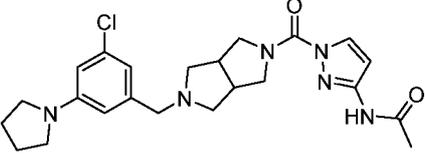
148	(S)-N-(1-(4-(4-Хлор-3-(4-фторпиперидин-1-ил)бензил)-3-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфона мид		$\delta$ 8,04 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,92 - 7,01 (m, 3H), 6,30 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,75 - 4,95 (m, 1H), 4,15 - 4,18 (m, 2H), 3,94 - 3,98 (m, 1H), 3,36 - 3,44 (m, 1H), 3,13 - 3,25 (m, 7H), 2,98 - 3,04 (m, 2H), 2,71 - 2,75 (m, 1H), 2,57 - 2,61 (m, 1H), 1,99 - 2,24 (m, 5H), 1,15 (d, J = 6,3 Гц, 3H)	535,2 [M+Na] <sup>+</sup>
149	N-(1-(4-(3-(4-Хлорфенокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфона мид		$\delta$ 8,04 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,26 - 7,32 (m, 3H), 7,06 - 7,09 (m, 1H), 6,95 - 7,01 (m, 1H), 6,87 - 6,94 (m, 3H), 6,31 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,83 (br, 4H), 3,53 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,51 - 2,54 (m, 4H)	490,2
150	N-(1-(5-(4-Хлор-3-(2-гидроксипропан-2-ил)бензил)октагидропирроло[3,4-c]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамид		$\delta$ 8,13 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,03 (br, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,27 - 7,30 (m, 1H), 7,09 - 7,12 (m, 1H), 6,88 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,87 - 3,94 (m, 4H), 3,58 (s, 2H), 2,86 - 2,92 (m, 3H), 2,59 - 2,62 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 1,74 (s, 6H)	446,2
151	(S)-N-(1-(4-(3-(2-Метилпирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфона мид		(Метанол-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 7,96 - 8,09 (m, 1H), 7,26 - 7,61 (m, 2H), 7,05 - 7,16 (m, 1H), 6,12 - 6,26 (m, 1H), 3,44 - 3,97 (m, 8H), 3,08 - 3,17 (m, 3H), 2,81 - 2,96 (m, 1H), 2,46 - 2,64 (m, 4H), 2,07 - 2,25 (m, 1H), 1,75 - 2,02 (m, 2H), 1,48 - 1,65 (m, 1H), 0,94 - 1,05 (m, 3H)	515,0

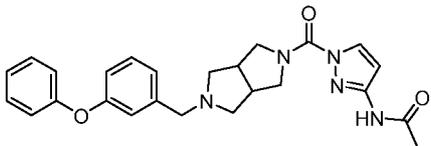
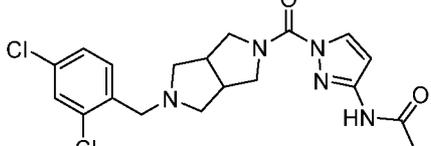
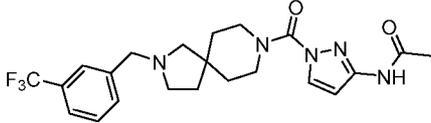
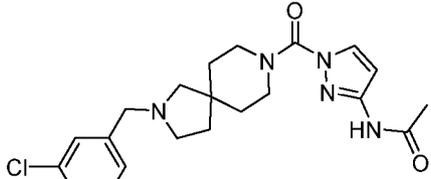
152	<p><i>N</i>-(1-(4-(4-Хлор-3-(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид</p>		<p>(Пиридин-d<sub>5</sub>) δ 8,40 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,40 - 7,46 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,91 - 6,98 (m, 1H), 6,61 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 3,94 (br, 4H), 3,42 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,10 - 3,18 (m, 4H), 2,99 - 3,01 (m, 2H), 2,80 - 2,85 (m, 2H), 2,63 (br, 2H), 2,44 - 2,47 (m, 4H)</p>	508,2
153	<p><i>N</i>-(1-(4-(4-Хлор-3-(5-этилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид</p>		<p>(Метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,99 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,28 - 7,31 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,95 - 6,98 (m, 1H), 6,18 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,85 (br, 4H), 3,53 (s, 2H), 3,32 - 3,40 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 2,95 - 3,02 (m, 4H), 2,71 - 2,74 (m, 2H), 2,52 - 2,55 (m, 6H), 1,20 (t, J = 7,2 Гц, 3H)</p>	546,3
154	<p><i>N</i>-(1-(2-(6-(Трифторметил)бензо[<i>b</i>]тиофен-2-карбонил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамид</p>		<p>δ 8,16 (s, 1H), 7,93 - 8,02 (m, 2H), 7,61 - 7,77 (m, 3H), 6,88 (br, 1H), 3,94 - 4,03 (m, 2H), 3,62 - 3,83 (m, 5H), 2,19 (s, 3H), 1,98 - 2,02 (m, 2H), 1,74 (br, 5H)</p>	520,2
155	<p><i>N</i>-(1-(1-(6-(Трифторметил)бензо[<i>b</i>]тиофен-2-карбонил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамид</p>		<p>δ 8,15 (s, 1H), 7,98 - 8,01 (m, 2H), 7,90 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,59 - 7,65 (m, 2H), 6,87 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,57 - 4,60 (m, 2H), 3,91 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 3,25 - 3,30 (m, 2H), 3,20 - 3,24 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,10 - 2,15 (m, 2H), 1,93 - 2,02 (m, 2H), 2,47 - 2,50 (m, 2H)</p>	520,2

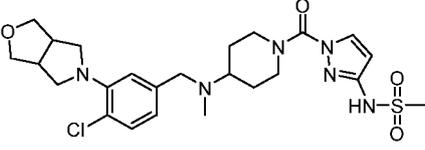
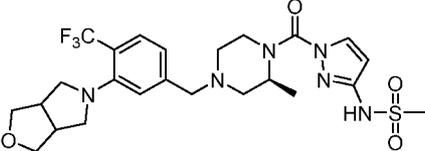
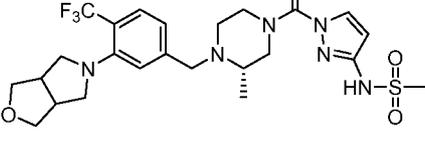
156	<p>(R)-N-(1-(4-(3-(2-Метилпирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-ил)метансульфона мид</p>		<p>(Метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,93 - 8,21 (m, 1H), 7,28 - 7,71 (m, 2H), 6,98 - 7,21 (m, 1H), 6,12 - 6,38 (m, 1H), 3,25 - 4,08 (m, 11H), 2,81 - 2,99 (m, 1H), 2,46 - 2,64 (m, 4H), 1,41 - 2,25 (m, 4H), 0,88 - 1,12 (m, 3H)</p>	515,0
157	<p>N-(1-(4-(3-((1R,4R)-2-Окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-4-хлорбензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-ил)метансульфона мид</p>		<p>δ 8,04 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,72 - 6,91 (m, 2H), 6,32 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,09 - 4,12 (m, 1H), 3,74 - 3,90 (m, 6H), 3,50 (br, 2H), 3,30 - 3,33 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,54 (br, 4H), 2,01 - 2,04 (m, 1H), 1,93 - 1,96 (m, 1H)</p>	517,1 [M+Na] <sup>+</sup>
158	<p>N-(1-(4-(4-Хлор-3-((4aS,7aR)-гексагидроциклопента[b][1,4]оксазин-4(4aH)-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-ил)метансульфона мид</p>		<p>δ 8,04 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,28 - 7,30 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,90 - 6,93 (m, 1H), 6,32 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,04 (br, 1H), 3,90 - 3,93 (m, 1H), 3,78 - 3,89 (m, 6H), 3,44 - 3,50 (m, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,72 - 2,76 (m, 1H), 2,49 - 2,52 (m, 4H), 1,74 - 1,94 (m, 4H), 1,50 - 1,57 (m, 1H), 1,24 - 1,30 (m, 1H)</p>	544,8 [M+Na] <sup>+</sup>
159	<p>N-(1-(4-(4-Хлор-3-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-ил)метансульфона мид</p>		<p>δ 8,04 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,72 - 6,91 (m, 3H), 6,32 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,84 (br, 3H), 3,64 - 3,78 (m, 5H), 3,50 (t, J = 6,9 Гц, 4H), 3,29 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,55 (br, 4H), 1,86 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 1,66 - 1,74 (m, 4H)</p>	537,3

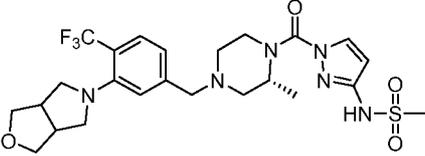
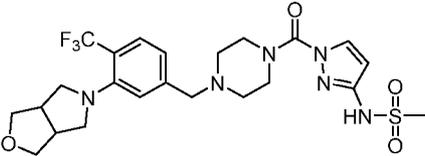
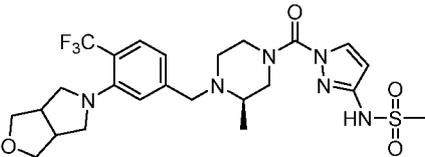
160	<p><i>N</i>-(1-(2-(3-Хлор-4-(тетрагидро-1H-фууро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)бензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфона мид</p>		<p><math>\delta</math> 8,00 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,15 - 7,17 (m, 1H), 6,92 (d, <math>J = 8,1</math> Гц, 1H), 6,31 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 3,97 - 4,02 (m, 2H), 3,57 - 3,78 (m, 8H), 3,23 - 3,28 (m, 2H), 3,13 - 3,18 (m, 5H), 2,89 - 3,01 (m, 2H), 2,67 (br, 2H), 2,47 (br, 2H), 1,69 - 1,73 (m, 6H)</p>	563,3
161	<p><i>N</i>-(1-(4-(2-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)изобутираид</p>		<p><math>\delta</math> 8,01 (d, <math>J = 3,0</math> Гц, 1H), 7,75 (br, 1H), 7,52 - 7,55 (m, 1H), 7,09 - 7,11 (m, 2H), 6,90 (d, <math>J = 3,0</math> Гц, 1H), 3,84 (br, 4H), 3,59 (br, 2H), 3,22 - 3,26 (m, 4H), 2,48 - 2,54 (m, 5H), 1,91 - 1,99 (m, 4H), 1,25 (d, <math>J = 6,9</math> Гц, 6H)</p>	515,4 [M+Na] <sup>+</sup>
162	<p><i>N</i>-(1-(2-(2-Хлорбензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфона мид</p>		<p><math>\delta</math> 8,00 - 8,01 (m, 1H), 7,46 - 7,48 (m, 1H), 7,33 - 7,36 (m, 1H), 7,16 - 7,24 (m, 2H), 6,31 - 6,32 (m, 1H), 3,62 - 3,80 (m, 6H), 3,13 (s, 3H), 2,71 (t, <math>J = 6,8</math> Гц, 2H), 2,52 (s, 2H), 1,65 - 1,74 (m, 6H)</p>	452,2
163	<p><i>N</i>-(1-(2-(3-Хлорбензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфона мид</p>		<p><math>\delta</math> 8,00 - 8,01 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,24 (br, 3H), 6,31 - 6,32 (m, 1H), 3,61 - 3,79 (m, 6H), 3,13 (s, 3H), 2,64 (br, 2H), 2,45 (br, 2H), 1,69 (br, 6H)</p>	452,1
164	<p><i>N</i>-(1-(2-(4-Хлорбензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфона мид</p>		<p><math>\delta</math> 8,00 - 8,01 (m, 1H), 7,29 (br, 4H), 6,30 - 6,32 (m, 1H), 3,61 - 3,78 (m, 6H), 3,18 (s, 3H), 2,64 (br, 2H), 2,43 (br, 2H), 1,69 (br, 6H)</p>	452,0

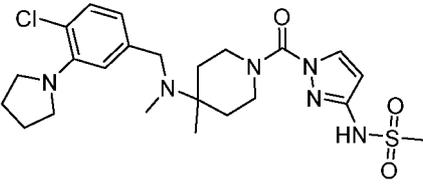
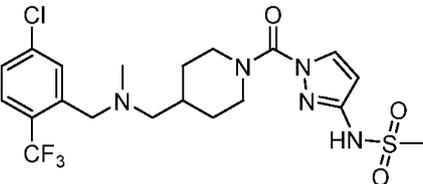
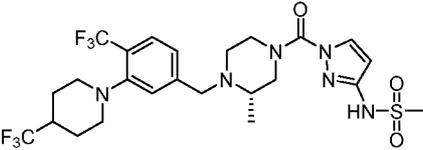
165	<i>N</i> -(1-(2-Бензил-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид		$\delta$ 7,99 - 8,00 (m, 1H), 7,26 - 7,35 (m, 5H), 6,30 - 6,31 (m, 1H), 3,61 - 3,78 (m, 6H), 3,12 (s, 3H), 2,69 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 2,48 (br, 2H), 1,64 - 1,75 (m, 6H)	418,1
166	<i>N</i> -(1-(5-(3-(трифторметил)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамид		$\delta$ 8,15 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,75 (br, 1H), 7,02 - 7,10 (m, 3H), 6,60 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,02 (br, 2H), 3,87 - 3,93 (m, 6H), 3,63 (br, 2H), 3,30 - 3,33 (m, 4H), 2,92 (br, 2H), 2,60 (br, 4H), 2,21 (s, 3H)	507,2
167	<i>N</i> -(1-(5-(3-Хлор-5-морфолинобензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамид		$\delta$ 8,15 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,79 - 7,82 (m, 1H), 6,90 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,77 - 6,82 (m, 3H), 4,03 (br, 2H), 3,84 - 3,90 (m, 6H), 3,53 (s, 2H), 3,15 - 3,18 (m, 4H), 3,89 (br, 2H), 2,63 (br, 2H), 2,54 - 2,56 (m, 2H), 2,20 (s, 3H)	473,3
168	<i>N</i> -(1-(5-(3-(Пирролидин-1-ил)-5-(трифторметил)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамид		$\delta$ 8,15 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,78 (br, 1H), 6,90 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,64 - 6,70 (m, 2H), 4,02 (br, 2H), 3,86 (br, 2H), 3,60 (br, 2H), 3,30 (t, J = 6,4 Гц, 4H), 2,91 (br, 2H), 2,66 (br, 2H), 2,57 - 2,59 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,99 - 2,06 (m, 4H)	491,3

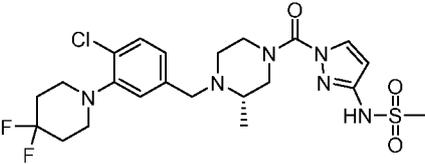
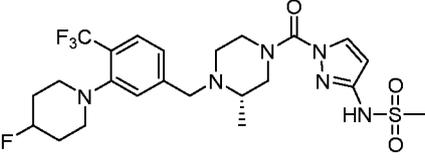
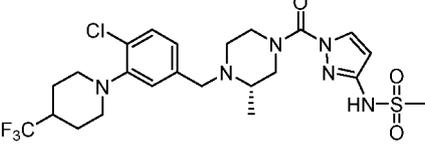
169	<p><i>N</i>-(1-(5-(2-Хлор-4-(пирролидин-1-ил)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,14 (d, <math>J = 2,8</math> Гц, 1H), 7,90 - 7,94 (m, 1H), 7,20 - 7,23 (m, 1H), 6,89 (d, <math>J = 2,8</math> Гц, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,41 - 6,45 (m, 1H), 4,04 (br, 2H), 3,70 - 3,79 (m, 4H), 3,27 (t, <math>J = 6,4</math> Гц, 4H), 2,89 (br, 2H), 2,75 (br, 2H), 2,59 - 2,61 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,99 - 2,05 (m, 4H)</p>	457,1
170	<p><i>N</i>-(1-(5-(4-Хлорбензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,13 (s, 1H), 7,77 (br, 1H), 7,21 - 7,36 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 4,02 (br, 2H), 3,78 (br, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,88 (br, 2H), 2,64 (br, 2H), 2,46 - 2,58 (m, 2H), 2,18 (s, 3H)</p>	388,1
171	<p><i>N</i>-(1-(5-(4-Морфолино-3-(трифторметил)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,16 (d, <math>J = 2,8</math> Гц, 1H), 7,73 (br, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 - 7,51 (m, 1H), 7,31 - 7,40 (m, 1H), 6,90 (d, <math>J = 2,8</math> Гц, 1H), 4,05 (br, 2H), 3,84 - 3,86 (m, 6H), 3,62 (s, 2H), 2,92 - 2,94 (m, 6H), 2,65 (br, 2H), 2,54 - 2,56 (m, 2H), 2,21 (s, 3H)</p>	507,2
172	<p><i>N</i>-(1-(5-(3-Хлор-5-(пирролидин-1-ил)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамид</p>		<p><math>\delta</math> 8,13 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 7,80 (br, 1H), 6,87 (d, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,42 (s, 2H), 3,70 - 4,12 (m, 4H), 3,55 (br, 2H), 3,17 - 3,31 (m, 4H), 2,91 (br, 2H), 2,46 - 2,82 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 1,93 - 2,04 (m, 4H)</p>	457,2

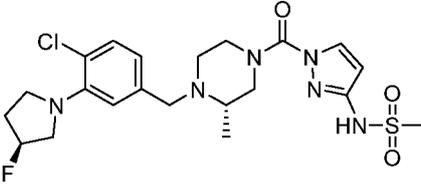
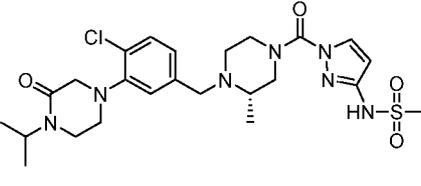
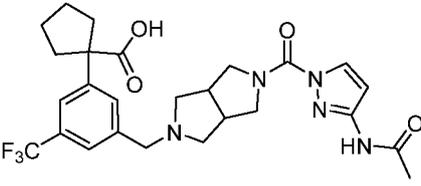
173	N-(1-(5-(3-Феноксibenзил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамид		$\delta$ 8,12 (s, 1H), 7,80 (br, 1H), 7,28 - 7,39 (m, 3H), 7,04 - 7,14 (m, 2H), 6,96 - 7,04 (m, 3H), 6,84 - 6,95 (m, 2H), 4,02 (br, 2H), 3,49 - 3,88 (m, 4H), 2,45 - 3,02 (m, 6H), 2,18 (s, 3H)	446,2
174	N-(1-(5-(2,4-Дихлорбензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамид		$\delta$ 8,13 (s, 1H), 7,97 (br, 1H), 7,32 - 7,45 (m, 2H), 7,16 - 7,26 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,05 (br, 2H), 3,60 - 3,89 (m, 4H), 2,89 (br, 2H), 2,52 - 2,79 (m, 4H), 2,18 (s, 3H)	422,0
175	N-(1-(2-(3-(Трифторметил)бензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамид		$\delta$ 7,97 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,79 (br, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,53 - 7,50 (m, 2H), 7,45 - 7,40 (m, 1H), 6,86 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,80 - 3,60 (m, 6H), 2,65 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 2,44 (br, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,75 - 1,63 (m, 6H)	450,2
176	N-(1-(2-(3-(Хлор-5-фторбензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамид		$\delta$ 7,98 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,72 (br, 1H), 7,14 (br, 1H), 7,00 - 6,98 (m, 2H), 6,87 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,81 - 3,77 (m, 2H), 3,68 - 3,60 (m, 2H), 2,44 (br, 2H), 2,65 (br, 2H), 2,45 (br, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,70 (s, 6H)	434,2

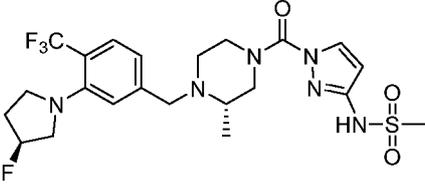
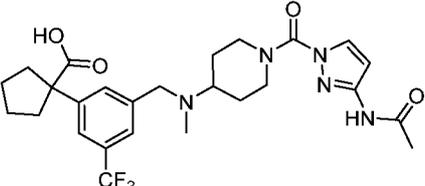
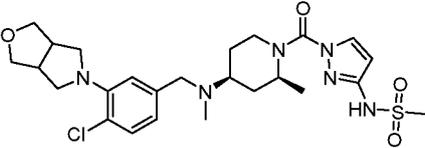
177	<p>N-(1-(4-((4-Хлор-3-(тетрагидро-1Н-фууро[3,4-с]пиррол-5(3Н)-ил)бензил)(метил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-ил)метансульфона мид</p>		<p><math>\delta</math> 8,04 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,29 - 7,27 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,91 - 6,88 (m, 1H), 6,34 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,60 - 4,57 (m, 2H), 4,02 - 4,00 (m, 2H), 3,71 - 3,68 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,34 - 3,30 (m, 2H), 3,19 - 3,16 (m, 5H), 3,04 - 2,98 (m, 4H), 2,76 - 2,70 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,93 - 1,90 (m, 2H), 1,76 - 1,66 (m, 2H)</p>	537,3
178	<p>N-(1-((2S)-2-Метил-4-(3-(тетрагидро-1Н-фууро[3,4-с]пиррол-5(3Н)-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-ил)метансульфона мид</p>		<p><math>\delta</math> 8,03 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,29 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,69 (br, 1H), 4,38 - 4,34 (m, 1H), 4,06 - 4,02 (m, 2H), 3,61 - 3,57 (m, 3H), 3,48 - 3,39 (m, 2H), 3,20 - 3,16 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,04 - 2,99 (m, 2H), 2,93 - 2,90 (m, 2H), 2,87 - 2,84 (m, 1H), 2,66 - 2,63 (m, 1H), 2,28 - 2,21 (m, 2H), 1,45 (d, J = 6,8 Гц, 3H)</p>	557,2
179	<p>N-(1-((3S)-3-Метил-4-(3-(тетрагидро-1Н-фууро[3,4-с]пиррол-5(3Н)-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-ил)метансульфона мид</p>		<p><math>\delta</math> 8,04 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,24 (br, 1H), 7,09 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,30 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,17 (br, 2H), 4,04 - 4,00 (m, 3H), 3,61 - 3,58 (m, 2H), 3,44 (br, 1H), 3,31 - 3,17 (m, 4H), 3,13 (s, 3H), 3,03 - 3,01 (m, 2H), 2,95 - 2,91 (m, 2H), 2,76 - 2,74 (m, 1H), 2,63 (br, 1H), 2,26 (br, 1H), 1,18 (br, 3H)</p>	557,1

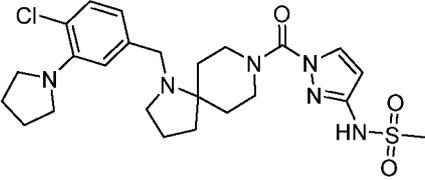
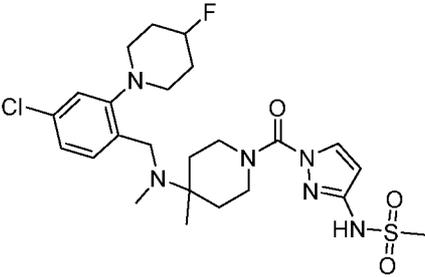
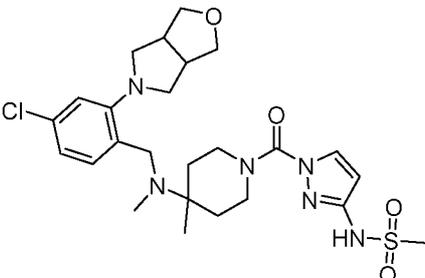
180	N-(1-((2 <i>R</i> )-2-Метил-4-(3-(тетрагидро-1 <i>H</i> -фууро[3,4-с]пиррол-5(3 <i>H</i> )-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)метансульфонамид		$\delta$ 8,03 (d, $J = 2,8$ Гц, 1 <i>H</i> ), 7,55 (d, $J = 8,0$ Гц, 1 <i>H</i> ), 7,29 (s, 1 <i>H</i> ), 7,20 - 6,90 (m, 2 <i>H</i> ), 6,29 (d, $J = 2,8$ Гц, 1 <i>H</i> ), 4,70 (br, 1 <i>H</i> ), 4,39 - 4,36 (m, 1 <i>H</i> ), 4,06 - 4,02 (m, 2 <i>H</i> ), 3,65 - 3,57 (m, 3 <i>H</i> ), 3,50 - 3,42 (m, 2 <i>H</i> ), 3,20 - 3,14 (m, 5 <i>H</i> ), 3,04 - 2,99 (m, 2 <i>H</i> ), 2,93 - 2,88 (m, 3 <i>H</i> ), 2,70 - 2,66 (m, 1 <i>H</i> ), 2,32 - 2,20 (m, 2 <i>H</i> ), 1,45 (d, $J = 6,8$ Гц, 3 <i>H</i> )	557,1
181	N-(1-(4-(3-(Тетрагидро-1 <i>H</i> -фууро[3,4-с]пиррол-5(3 <i>H</i> )-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)метансульфонамид		$\delta$ 8,04 (d, $J = 2,8$ Гц, 1 <i>H</i> ), 7,55 (d, $J = 8,4$ Гц, 1 <i>H</i> ), 7,24 (s, 1 <i>H</i> ), 7,08 (d, $J = 8,0$ Гц, 1 <i>H</i> ), 6,30 (d, $J = 2,8$ Гц, 1 <i>H</i> ), 4,04 - 4,00 (m, 2 <i>H</i> ), 3,86 (br, 4 <i>H</i> ), 3,62 - 3,57 (m, 4 <i>H</i> ), 3,21 - 3,15 (m, 2 <i>H</i> ), 3,13 (s, 3 <i>H</i> ), 3,03 - 3,00 (m, 2 <i>H</i> ), 2,93 (br, 2 <i>H</i> ), 2,56 (br, 4 <i>H</i> )	543,2
182	N-(1-((3 <i>R</i> )-3-Метил-4-(3-(тетрагидро-1 <i>H</i> -фууро[3,4-с]пиррол-5(3 <i>H</i> )-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)метансульфонамид		$\delta$ 8,04 (d, $J = 2,8$ Гц, 1 <i>H</i> ), 7,56 (d, $J = 8,0$ Гц, 1 <i>H</i> ), 7,10 - 7,04 (m, 2 <i>H</i> ), 6,30 (d, $J = 2,8$ Гц, 1 <i>H</i> ), 4,18 (br, 2 <i>H</i> ), 4,06 - 4,00 (m, 3 <i>H</i> ), 3,61 - 3,58 (m, 2 <i>H</i> ), 3,48 (br, 1 <i>H</i> ), 3,35 - 3,19 (m, 4 <i>H</i> ), 3,13 (s, 3 <i>H</i> ), 3,04 - 3,02 (m, 2 <i>H</i> ), 2,97 - 2,91 (m, 2 <i>H</i> ), 2,78 - 2,68 (m, 2 <i>H</i> ), 2,29 (br, 1 <i>H</i> ), 1,21 (br, 3 <i>H</i> )	557,3

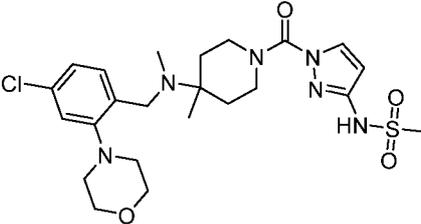
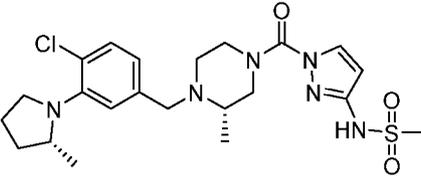
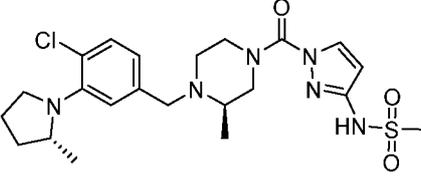
183	N-(1-(4-((4-Хлор-3-(пирролидин-1-ил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфона мид		$\delta$ 8,05 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,80 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,34 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,04 - 4,01 (m, 2H), 3,78 - 3,72 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,46 - 3,32 (m, 4H), 3,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,04 - 2,01 (m, 2H), 1,98 - 1,95 (m, 4H), 1,63 - 1,58 (m, 2H), 1,06 (s, 3H)	509,2
184	N-(1-(4-(((5-Хлор-2-(трифторметил)бензил)(метил)амино)метил)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфона мид		$\delta$ 8,01 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,87 (br, 1H), 6,32 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,51 - 4,47 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,05 - 2,96 (m, 2H), 2,30 - 2,28 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,94 - 1,89 (m, 2H), 1,82 (br, 1H), 1,32 - 1,20 (m, 2H)	508,0
185	(S)-N-(1-(3-Метил-4-(4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфона мид		(Метанол- <i>d</i> 4) $\delta$ 8,02 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,52 - 7,41 (br, 1H), 7,34 - 7,23 (m, 1H), 6,20 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 4,34 - 4,20 (m, 1H), 4,20 - 4,10 (m, 1H), 4,10 - 4,00 (m, 1H), 3,54 - 3,39 (m, 1H), 3,39 - 3,31 (m, 1H), 3,30 - 3,18 (m, 1H), 3,15 - 3,03 (m, 5H), 2,89 - 2,70 (m, 3H), 2,70 - 2,57 (m, 1H), 2,38 - 2,21 (m, 2H), 2,00 - 1,84 (m, 2H), 1,80 - 1,62 (m, 2H), 1,22 - 1,12 (m, 3H)	597,1

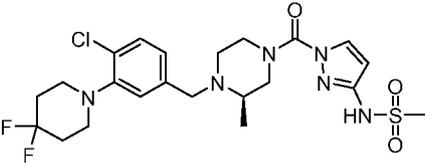
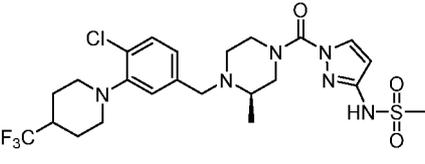
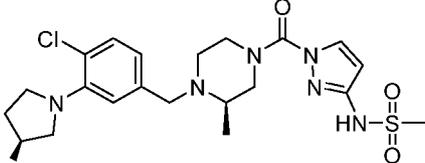
186	(S)-N-(1-(4-(4-Хлор-3-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)бензил)-3-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфона мид		(Метанол- <i>d</i> 4) $\delta$ 8,02 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 1H), 7,19 - 7,12 (m, 1H), 7,10 - 7,00 (m, 1H), 6,20 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 4,36 - 4,06 (m, 2H), 4,05 - 3,94 (m, 1H), 3,48 - 3,37 (m, 1H), 3,29 - 3,18 (m, 2H), 3,18 - 3,04 (m, 7H), 2,85 - 2,73 (m, 1H), 2,68 - 2,52 (m, 1H), 2,32 - 2,01 (m, 5H), 1,19 (d, J = 6,2 Гц, 3H)	531,1
187	(S)-N-(1-(4-(3-(4-Фторпиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)-3-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфона мид		(Метанол- <i>d</i> 4) $\delta$ 8,04 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 1H), 7,51 - 7,43 (br, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 1H), 6,22 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,85 - 4,65 (m, 1H), 4,40 - 3,97 (m, 3H), 3,52 - 3,40 (m, 1H), 3,40 - 3,33 (m, 1H), 3,29 - 3,19 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,12 - 3,00 (m, 2H), 2,92 - 2,71 (m, 3H), 2,71 - 2,58 (m, 1H), 2,38 - 2,22 (m, 1H), 2,55 - 1,80 (m, 4H), 1,19 (d, J = 6,3 Гц, 3H)	547,1
188	(S)-N-(1-(4-(4-Хлор-3-(4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)бензил)-3-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфона мид		(Метанол- <i>d</i> 4) $\delta$ 8,04 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 1H), 7,09 - 7,20 (m, 1H), 7,08 - 6,95 (m, 1H), 6,22 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 4,37 - 4,08 (m, 2H), 4,08 - 3,96 (m, 1H), 3,55 - 3,36 (m, 3H), 3,30 - 3,19 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,87 - 2,58 (m, 4H), 2,40 - 2,23 (m, 2H), 2,08 - 1,89 (m, 2H), 1,89 - 1,68 (m, 2H), 1,20 (d, J = 2,9 Гц, 3H)	563,1

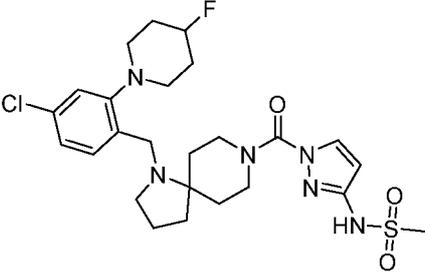
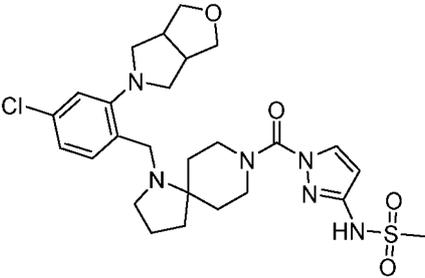
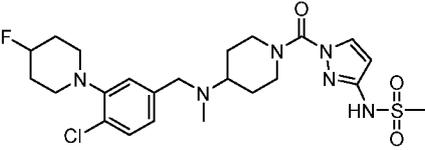
189	N-(1-((S)-4-(4-Хлор-3-((S)-3-фторпирролидин-1-ил)бензил)-3-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфона мид		(Метанол- <i>d</i> 4) $\delta$ 8,03 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,29 - 7,18 (m, 1H), 7,04 - 6,95 (m, 1H), 6,88 - 6,77 (m, 1H), 6,21 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 5,44 - 5,15 (m, 1H), 4,31 - 4,08 (m, 2H), 4,03 - 3,96 (m, 1H), 3,96 - 3,76 (m, 1H), 3,72 - 3,58 (m, 1H), 3,51 - 3,34 (m, 2H), 3,29 - 3,15 (m, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,85 - 2,75 (m, 1H), 2,70 - 2,53 (m, 1H), 2,32 - 2,20 (m, 2H), 2,20 - 2,03 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,3 Гц, 1H)	499,2
190	(S)-N-(1-(4-(4-Хлор-3-(4-изопропил-3-оксопиперазин-1-ил)бензил)-3-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфона мид		(Метанол- <i>d</i> 4) $\delta$ 8,02 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 7,11 - 7,18 (m, 1H), 7,11 - 7,03 (m, 1H), 6,20 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 4,84 - 4,76 (m, 1H), 4,31 - 4,07 (m, 2H), 4,07 - 3,95 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,49 - 3,34 (m, 5H), 3,30 - 3,18 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,84 - 2,71 (m, 1H), 2,69 - 2,53 (m, 1H), 2,32 - 2,19 (m, 1H), 1,24 - 1,13 (m, 9H)	552,2
191	1-(3-((5-(3-Ацетидамо-1H-пиразол-1-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метил)-5-(трифторметил)фенил)циклопентан-1-карбоновая кислота		(Метанол- <i>d</i> 4) $\delta$ 8,12 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,80 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,94 (br, 4H), 3,78 (s, 2H), 2,95 (br, 2H), 2,86 - 2,78 (m, 2H), 2,68 - 2,62 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 1,86 - 1,72 (m, 6H)	534,2

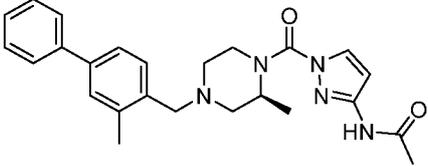
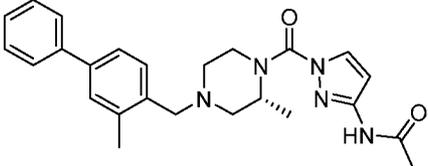
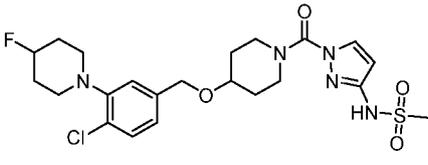
<p><b>192</b></p>	<p>N-(1-((S)-4-(3-((S)-3-Фторпирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)-3-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид</p>		<p>(Метанол-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 8,04 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,59 - 7,48 (m, 1H), 7,23 - 7,12 (br, 1H), 7,04 - 6,95 (m, 1H), 6,22 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 5,47 - 5,15 (m, 1H), 4,35 - 4,09 (m, 2H), 4,09 - 3,98 (m, 1H), 3,83 - 3,53 (m, 2H), 3,50 - 3,32 (m, 3H), 3,29 - 3,18 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,85 - 2,74 (m, 1H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 2,35 - 2,05 (m, 3H), 1,19 (d, J = 6,3 Гц, 3H)</p>	<p>533,3</p>
<p><b>193</b></p>	<p>1-(3-(((1-(3-Ацетидамо-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)метил)-5-(трифторметил)фенил)циклопентан-1-карбоновая кислота</p>		<p>(Метанол-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 8,05 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,81 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,68 - 4,64 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,10 - 2,97 (m, 3H), 2,73 - 2,70 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,05 - 2,01 (m, 2H), 1,98 - 1,75 (m, 8H)</p>	<p>536,3</p>
<p><b>194</b></p>	<p>N-(1-((2S,4S)-4-((4-Хлор-3-(тетрагидро-1H-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)бензил)(метил)амино)-2-метилпиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид</p>		<p>(Метанол-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 8,04 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,96 - 6,94 (m, 1H), 6,24 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,25 - 4,20 (m, 2H), 4,03 - 3,99 (m, 2H), 3,64 - 3,60 (m, 4H), 3,47 - 3,40 (m, 1H), 3,19 - 3,16 (m, 4H), 3,14 (s, 3H), 2,99 - 2,95 (m, 2H), 2,78 - 2,76 (m, 1H), 2,30 - 2,24 (m, 4H), 2,07 - 2,04 (m, 1H), 1,78 - 1,71 (m, 2H), 1,43 (d, J = 6,4 Гц, 3H)</p>	<p>551,2</p>

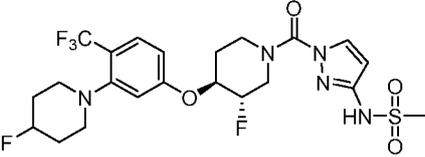
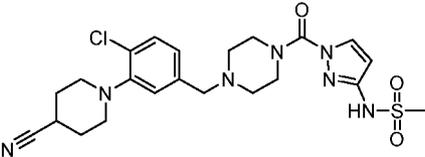
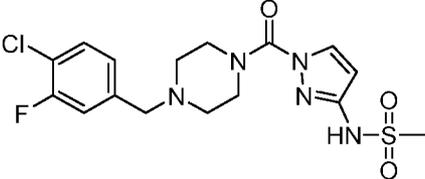
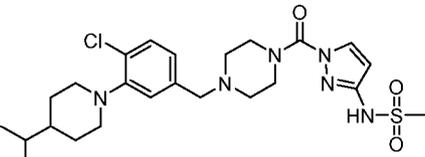
195	N-(1-(1-(4-Хлор-3-ил)бензил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-ил)метансульфона мид		(Метанол- <i>d</i> 4) $\delta$ 8,05 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,98 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,86 - 6,79 (m, 1H), 6,25 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,70 - 4,51 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,39 - 3,34 (m, 4H), 3,21 - 3,08 (m, 5H), 2,82 - 2,72 (m, 2H), 2,03 - 1,90 (m, 8H), 1,90 - 1,79 (m, 2H), 1,61 - 1,50 (m, 2H)	521,2
196	N-(1-(4-((4-Хлор-2-(4-фторпиперидин-1-ил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-ил)метансульфона мид		(Метанол- <i>d</i> 4) $\delta$ 8,05 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,70 - 7,60 (m, 1H), 7,18 - 7,05 (m, 2H), 6,25 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,90 - 4,68 (m, 1H), 4,00 - 3,88 (m, 2H), 3,88 - 3,75 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,08 - 2,97 (m, 2H), 2,88 - 2,75 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,10 - 2,00 (m, 4H), 2,00 - 1,90 (m, 2H), 1,72 - 1,60 (m, 2H), 1,16 (s, 3H)	541,3
197	N-(1-(4-((4-Хлор-2-(тетрагидро-1Н-фуоро[3,4-с]пиррол-5(3Н)-ил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-ил)метансульфона мид		(Метанол- <i>d</i> 4) $\delta$ 8,05 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,70 - 7,60 (m, 1H), 7,12 - 7,00 (m, 2H), 6,25 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,10 - 4,00 (m, 2H), 4,00 - 3,88 (m, 2H), 3,88 - 3,72 (m, 2H), 3,72 - 3,58 (m, 4H), 3,13 (s, 3H), 3,12 - 3,02 (m, 2H), 3,02 - 2,87 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,10 - 1,98 (m, 2H), 1,74 - 1,57 (m, 2H), 1,15 (s, 3H)	551,2

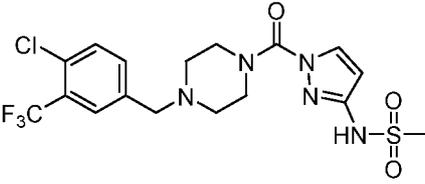
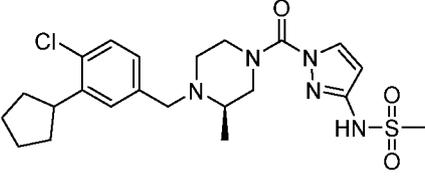
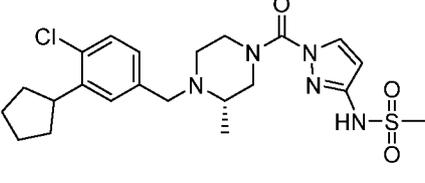
198	N-(1-(4-((4-Хлор-2-морфолинобензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-ил)метансульфона мид		(Метанол- <i>d</i> 4) $\delta$ 8,05 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,70 - 7,60 (m, 1H), 7,18 - 7,08 (m, 2H), 6,25 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,05 - 3,88 (m, 2H), 3,88 - 3,73 (m, 6H), 3,69 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,95 - 2,80 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 2,10 - 2,00 (m, 2H), 1,73 - 1,59 (m, 2H), 1,16 (s, 3H)	525,2
199	N-(1-(( <i>S</i> )-4-(4-Хлор-3-(( <i>R</i> )-2-метилпирролидин-1-ил)бензил)-3-метилпиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-ил)метансульфона мид		$\delta$ 8,05 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,06 - 6,86 (m, 2H), 6,80 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,32 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,28 - 4,09 (m, 2H), 4,08 - 3,94 (m, 2H), 3,93 - 3,83 (m, 1H), 3,47 - 3,34 (m, 1H), 3,28 - 3,10 (m, 5H), 3,06 - 2,92 (m, 1H), 2,85 - 2,72 (m, 1H), 2,68 - 2,53 (m, 1H), 2,29 - 2,16 (m, 2H), 2,04 - 1,91 (m, 1H), 1,89 - 1,72 (m, 1H), 1,70 - 1,56 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,1 Гц, 3H), 1,06 (d, J = 6,0 Гц, 3H)	495,3
200	N-(1-(( <i>R</i> )-4-(4-Хлор-3-(( <i>R</i> )-2-метилпирролидин-1-ил)бензил)-3-метилпиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-ил)метансульфона мид		$\delta$ 8,05 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,81 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,32 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,25 - 4,05 (m, 2H), 4,03 - 3,91 (m, 2H), 3,90 - 3,82 (m, 1H), 3,54 - 3,37 (m, 1H), 3,33 - 3,18 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,05 - 2,93 (m, 1H), 2,84 - 2,73 (m, 1H), 2,68 - 2,55 (m, 1H), 2,33 - 2,14 (m, 2H), 2,03 - 1,91 (m, 1H), 1,89 - 1,74 (m, 1H), 1,69 - 1,54 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,1 Гц, 3H), 1,06 (d, J = 6,0 Гц, 3H)	495,3

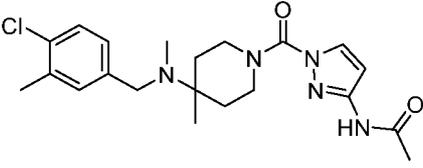
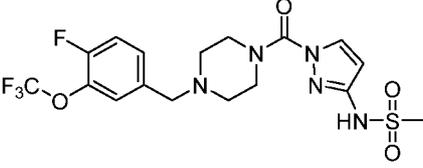
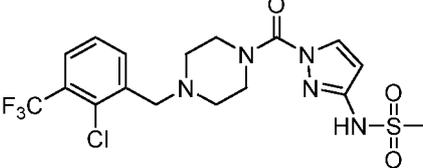
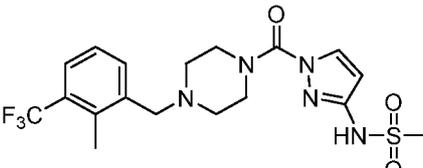
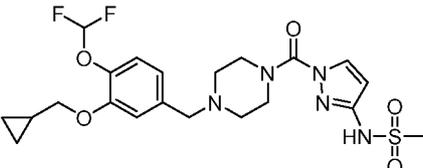
201	<p>(R)-N-(1-(4-(4-Хлор-3-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)бензил)-3-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфона мид</p>		<p>(Метанол-<i>d</i>4) <math>\delta</math> 8,15 - 8,02 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,29 - 6,20 (m, 1H), 4,40 - 4,09 (m, 2H), 4,03 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 3,52 - 3,37 (m, 1H), 3,30 - 3,20 (m, 2H), 3,20 - 3,05 (m, 7H), 2,83 - 2,75 (m, 1H), 2,68 - 2,58 (m, 1H), 2,27 (t, J = 11,5 Гц, 1H), 2,20 - 2,09 (m, 4H), 1,21 (d, J = 6,0 Гц, 3H)</p>	531,2
202	<p>(R)-N-(1-(4-(4-Хлор-3-(4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)бензил)-3-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфона мид</p>		<p><math>\delta</math> 8,06 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 7,03 - 6,94 (m, 2H), 6,32 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,26 - 4,06 (m, 2H), 4,05 - 3,93 (m, 1H), 3,55 - 3,35 (m, 3H), 3,31 - 3,17 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,81 - 2,55 (m, 4H), 2,31 - 2,10 (m, 2H), 2,04 - 1,95 (m, 2H), 1,94 - 1,79 (m, 2H), 1,19 (d, J = 6,2 Гц, 3H)</p>	563,3
203	<p>N-(1-((R)-4-(4-Хлор-3-((S)-3-фторпирролидин-1-ил)бензил)-3-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфона мид</p>		<p><math>\delta</math> 8,06 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,84 - 6,79 (m, 1H), 6,32 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 5,44 - 5,25 (m, 1H), 4,28 - 4,10 (m, 2H), 4,08 - 3,91 (m, 2H), 3,71 - 3,61 (m, 1H), 3,58 - 3,40 (m, 2H), 3,39 - 3,30 (m, 1H), 3,29 - 3,19 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,82 - 2,73 (m, 1H), 2,69 - 2,55 (m, 1H), 2,40 - 2,05 (m, 3H), 1,19 (d, J = 5,6 Гц, 3H)</p>	499,2

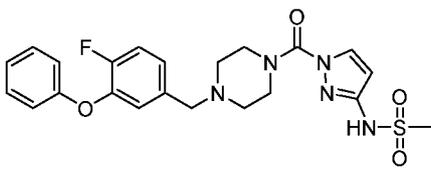
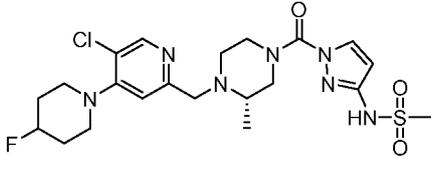
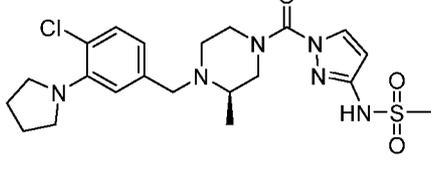
204	N-(1-(1-(4-Хлор-2-(4-фторпиперидин-1-ил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид		(Метанол- <i>d</i> 4) $\delta$ 8,06 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,09 - 7,02 (m, 1H), 6,25 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,90 - 4,70 (m, 1H), 4,69 - 4,55 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,21 - 3,10 (m, 5H), 3,09 - 3,00 (m, 2H), 2,88 - 2,75 (m, 4H), 2,14 - 1,90 (m, 8H), 1,90 - 1,78 (m, 2H), 1,61 - 1,51 (m, 2H)	553,2
205	N-(1-(1-(4-Хлор-2-(тетрагидро-1H-фуро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид		(Метанол- <i>d</i> 4) $\delta$ 8,06 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,08 - 7,00 (m, 1H), 6,26 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,70 - 4,55 (m, 2H), 4,02 - 3,91 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,71 - 3,61 (m, 2H), 3,21 - 3,05 (m, 7H), 3,01 - 2,89 (m, 4H), 2,81 - 2,71 (m, 2H), 2,03 - 1,90 (m, 4H), 1,90 - 1,79 (m, 2H), 1,62 - 1,50 (m, 2H)	563,3
206	N-(1-(4-((4-Хлор-3-(4-фторпиперидин-1-ил)бензил)(метиламино)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид		(Метанол- <i>d</i> 4) $\delta$ 8,04 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,24 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 4,90 - 4,70 (m, 1H), 4,70 - 4,47 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,25 - 3,10 (m, 5H), 3,10 - 2,90 (m, 4H), 2,84 - 2,74 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,17 - 1,90 (m, 6H), 1,80 - 1,68 (m, 2H)	527,3

207	(S)-N-(1-(2-Метил-4-((3-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамид		$\delta$ 8,03 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,74 (br, 1H), 7,63 - 7,61 (m, 2H), 7,48 - 7,44 (m, 3H), 7,41 - 7,28 (m, 3H), 6,89 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,75 (br, 1H), 4,36 - 4,32 (m, 1H), 3,55 - 3,47 (m, 2H), 3,43 - 3,37 (m, 1H), 2,88 - 2,85 (m, 1H), 2,75 - 2,72 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,39 - 2,32 (m, 1H), 2,23 - 2,13 (m, 4H), 1,44 (d, J = 6,8 Гц, 3H)	432,3
208	(R)-N-(1-(2-Метил-4-((3-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)ацетамид		$\delta$ 8,03 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,78 (br, 1H), 7,63 - 7,61 (m, 2H), 7,48 - 7,41 (m, 3H), 7,39 - 7,28 (m, 3H), 6,89 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,75 (br, 1H), 4,35 - 4,32 (m, 1H), 3,54 - 3,50 (m, 2H), 3,47 - 3,36 (m, 1H), 2,87 - 2,85 (m, 1H), 2,75 - 2,72 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,39 - 2,32 (m, 1H), 2,23 - 2,18 (m, 4H), 1,44 (d, J = 6,8 Гц, 3H)	432,2
209	N-(1-(4-((4-Хлор-3-ил)бензил)окси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфонамид		(Метанол- <i>d</i> 4) $\delta$ 8,04 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,25 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,75 - 4,74 (m, 1H), 4,58 - 4,53 (m, 2H), 4,08 (br, 2H), 3,79 - 3,75 (m, 1H), 3,62 - 3,58 (m, 2H), 3,20 - 3,15 (m, 5H), 3,01 - 2,96 (m, 2H), 2,15 - 1,98 (m, 6H), 1,80 - 1,72 (m, 2H)	514,1

210	N-(1-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-3-Фтор-4-(3-(4-фторпиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)феноксипиперидин-1-карбонил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)метансульфона мид		(Метанол- <i>d</i> 4) $\delta$ 8,10 (d, $J = 2,8$ Гц, 1 <i>H</i> ), 7,58 (d, $J = 8,8$ Гц, 1 <i>H</i> ), 7,08 (d, $J = 2,0$ Гц, 1 <i>H</i> ), 6,99 - 6,90 (m, 1 <i>H</i> ), 6,28 (d, $J = 2,8$ Гц, 1 <i>H</i> ), 4,88 - 4,80 (m, 2 <i>H</i> ), 4,79 - 4,69 (m, 1 <i>H</i> ), 4,37 - 4,20 (m, 1 <i>H</i> ), 4,20 - 4,09 (m, 1 <i>H</i> ), 4,04 - 3,91 (m, 1 <i>H</i> ), 3,91 - 3,80 (m, 1 <i>H</i> ), 3,16 (s, 3 <i>H</i> ), 3,12 - 3,02 (m, 2 <i>H</i> ), 2,90 - 2,80 (m, 2 <i>H</i> ), 2,39 - 2,26 (m, 1 <i>H</i> ), 2,12 - 2,01 (m, 1 <i>H</i> ), 2,01 - 1,84 (m, 4 <i>H</i> )	552,2
211	N-(1-(4-(4-Хлор-3-(4-цианопиперидин-1-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)метансульфона мид		$\delta$ 8,01 (s, 1 <i>H</i> ), 7,39 - 7,24 (m, 1 <i>H</i> ), 7,03 (s, 1 <i>H</i> ), 7,01 - 6,90 (m, 1 <i>H</i> ), 6,29 (s, 1 <i>H</i> ), 4,90 (s, 1 <i>H</i> ), 3,94 - 3,73 (m, 4 <i>H</i> ), 3,50 (s, 2 <i>H</i> ), 3,27 - 3,18 (m, 2 <i>H</i> ), 3,13 (s, 3 <i>H</i> ), 3,00 (s, 2 <i>H</i> ), 2,91 - 2,81 (m, 1 <i>H</i> ), 2,57 - 2,46 (m, 4 <i>H</i> ), 2,18 - 2,00 (m, 4 <i>H</i> )	506,2
212	N-(1-(4-(4-Хлор-3-фторбензил)пиперазин-1-карбонил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)метансульфона мид		$\delta$ 7,91 (s, 1 <i>H</i> ), 7,28 - 7,19 (m, 1 <i>H</i> ), 7,11 - 7,04 (m, 1 <i>H</i> ), 6,99 - 6,89 (m, 1 <i>H</i> ), 6,45 (s, 1 <i>H</i> ), 6,17 (s, 1 <i>H</i> ), 3,73 (s, 4 <i>H</i> ), 3,41 (s, 2 <i>H</i> ), 3,04 (s, 3 <i>H</i> ), 2,42 (s, 4 <i>H</i> )	416,1
213	N-(1-(4-(4-Хлор-3-изопропилпиперидин-1-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)метансульфона мид		$\delta$ 7,93 (s, 1 <i>H</i> ), 7,23 - 7,10 (m, 1 <i>H</i> ), 6,91 (s, 1 <i>H</i> ), 6,85 - 6,72 (m, 1 <i>H</i> ), 6,19 (s, 1 <i>H</i> ), 3,74 (s, 4 <i>H</i> ), 3,41 (s, 2 <i>H</i> ), 3,39 - 3,24 (m, 2 <i>H</i> ), 3,03 (s, 3 <i>H</i> ), 2,55 - 2,35 (m, 6 <i>H</i> ), 1,75 - 1,62 (m, 2 <i>H</i> ), 1,50 - 1,30 (m, 3 <i>H</i> ), 1,13 - 0,99 (m, 1 <i>H</i> ), 0,93 - 0,77 (m, 6 <i>H</i> )	523,2

214	N-(1-(4-(4-Хлор-3-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-ил)метансульфонамид		$\delta$ 7,95 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,38 (s, 2H), 6,22 (s, 1H), 3,76 (s, 4H), 3,47 (s, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,50 – 2,39 (m, 4H)	466,1
215	(R)-N-(1-(4-(4-Хлор-3-циклопентилбензил)-3-метилпиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-ил)метансульфонамид		$\delta$ 8,10 - 8,04 (m, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,19 - 7,04 (m, 1H), 7,03 - 6,79 (m, 1H), 6,36 - 6,30 (m, 1H), 4,28 - 4,06 (m, 2H), 4,03 - 3,93 (m, 1H), 3,53 - 3,35 (m, 2H), 3,32 - 3,17 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,83 - 2,70 (m, 1H), 2,68 - 2,54 (m, 1H), 2,32 - 2,18 (m, 1H), 2,17 - 2,05 (m, 2H), 1,90 - 1,67 (m, 4H), 1,60 - 1,53 (m, 2H), 1,19 (d, J = 4,8 Гц, 3H)	480,2
216	(S)-N-(1-(4-(4-Хлор-3-циклопентилбензил)-3-метилпиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-ил)метансульфонамид		$\delta$ 8,10 - 8,04 (m, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,19 - 7,04 (m, 1H), 7,03 - 6,79 (m, 1H), 6,36 - 6,30 (m, 1H), 4,28 - 4,06 (m, 2H), 4,03 - 3,93 (m, 1H), 3,53 - 3,35 (m, 2H), 3,32 - 3,17 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,83 - 2,70 (m, 1H), 2,68 - 2,54 (m, 1H), 2,32 - 2,18 (m, 1H), 2,17 - 2,05 (m, 2H), 1,90 - 1,67 (m, 4H), 1,60 - 1,53 (m, 2H), 1,19 (d, J = 3,2 Гц, 3H)	480,2

217	N-(1-(4-((4-Хлор-3-метилбензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-ил)ацетамид		$\delta$ 8,02 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,76 (br, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 2H), 6,90 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 3,97 (br, 2H), 3,79 (br, 2H), 3,51 (br, 2H), 2,39 (br, 3H), 2,20 (br, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,04 (br, 2H), 1,61 (br, 2H), 1,07 (br, 3H)	418,2
218	N-(1-(4-(4-Фтор-3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-ил)метансульфонамид		$\delta$ 7,96 (s, 1H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 7,19 - 7,14 (m, 1H), 7,12 - 7,05 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,83 - 3,70 (m, 4H), 3,44 (s, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,49 - 2,40 (m, 4H)	466,1
219	N-(1-(4-(2-Хлор-3-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-ил)метансульфонамид		$\delta$ 8,03 (s, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,43 - 7,33 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,86 (s, 4H), 3,72 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,70 - 2,54 (m, 4H)	466,1
220	N-(1-(4-(2-Метил-3-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-ил)метансульфонамид		$\delta$ 8,01 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 3,82 (s, 4H), 3,55 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,57 - 2,51 (m, 4H), 2,50 (s, 3H)	446,1
221	N-(1-(4-(3-(Циклопропилметокси)-4-(дифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-ил)метансульфонамид		$\delta$ 7,85 (s, 1H), 7,03 - 6,88 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,76 - 6,65 (m, 1H), 7,2 - 7,1, 6,50 - 6,40, 6,3 - 6,2 (m, 1H), 6,20 - 6,06 (m, 1H), 5,23 (s, 1H), 3,79 - 3,59 (m, 6H), 3,35 (s, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,37 (s, 4H), 1,23 - 1,02 (m, 1H), 0,58 - 0,44 (m, 2H), 0,28 - 0,13 (m, 2H)	500,2

222	N-(1-(4-(4-Фтор-3-феноксibenзил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфона мид		$\delta$ 8,00 (s, 1H), 7,41 – 7,31 (m, 2H), 7,21 – 7,05 (m, 4H), 7,04 – 6,94 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 3,87 – 3,70 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,60 – 2,44 (m, 4H)	474,2
223	(S)-N-(1-(4-(5-Хлор-4-(4-фторпиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфона мид		(Метанол- <i>d</i> 4) $\delta$ 8,28 (s, 1H), 8,06 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,24 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,97 - 4,78 (m, 1H), 4,33 - 4,12 (m, 2H), 4,04 - 4,01 (m, 1H), 3,49 - 3,44 (m, 2H), 3,41 - 3,35 (m, 2H), 3,29 - 3,24 (m, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,85 - 2,82 (m, 1H), 2,71 - 2,68 (m, 1H), 2,44 - 2,39 (m, 1H), 2,21 - 1,99 (m, 4H), 1,19 (d, J = 6,4 Гц, 3H)	514,3
224	(R)-N-(1-(4-(4-Хлор-3-(пирролидин-1-ил)бензил)-3-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-ил)метансульфона мид		$\delta$ 8,05 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,76 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,32 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,27 - 4,08 (m, 2H), 4,02 - 3,93 (m, 1H), 3,50 - 3,35 (m, 5H), 3,29 - 3,11 (m, 5H), 2,84 - 2,75 (m, 1H), 2,67 - 2,56 (m, 1H), 2,30 - 2,20 (m, 1H), 2,04 - 1,92 (m, 4H), 1,19 (d, J = 6,4 Гц, 3H)	481,1

## II. Биологическая оценка

### Определение характеристик белка на основе *in vitro* конкурентной активности.

[00403] Протеомы (мембранная фракция головного мозга мыши или клеточные лизаты для анализов на мышах; мембранные фракции префронтальной коры головного мозга человека или клеток РС3 для анализов с участием человека) (50 мкл, концентрация общего белка 1,0 или 2,0 мг/мл) предварительно инкубировали, используя различные концентрации

ингибиторов при 37°C. Через 30 мин. добавляли FP-Rh, или JW912, или HT-01 (1,0 мкл, 50 мкМ в DMSO) и смесь инкубировали в течение еще 30 мин. при 37°C. Реакции гасили с помощью загрузочного буфера SDS (15 мкл - 4X) и анализировали на SDS-PAGE. После визуализации геля активность серингидролазы определяли путем измерения интенсивности флуоресценции полос на геле, соответствующих MAGL и FAAH, с использованием программного обеспечения ImageJ 1.43u. Данные о IC<sub>50</sub>, полученные в процессе данного анализа, показаны в таблице 1. Все соединения в таблице 1 являлись более сильными ингибиторами MAGL, по сравнению с FAAH.

**Получение протеом головного мозга мыши, взятых после обработки мышей ингибитором.**

**[00404]** Ингибиторы вводили C57Bl/6J дикого типа посредством кормления через желудочный зонд в среде-носителе из полиэтиленгликоля. Каждое животное умерщвляли через 4 ч. после введения и протеомы головного мозга получали и анализировали и в соответствии с ранее установленными методами (См. Niphakis, M. J., et al. (2011) ACS Chem. Neurosci. and Long, J. Z., et al. Nat. Chem. Biol. 5:37-44).

**[00405]** Соединения демонстрировали активность в процессе анализов, описанных в данном документе, как указано в таблице 1.

**ТАБЛИЦА 1**

Пр им.	MAGL, % инг. 1 мкМ (челове к)	FAAH, % инг. 1 мкМ (человек )	MAGL, % инг. 1 мкМ (мышь)	FAAH, % инг. 1 мкМ (мышь)	MAGL, IC <sub>50</sub> (мкМ) (челове к)	FAAH, IC <sub>50</sub> (мкМ) (челове к)	MAGL, % инг. 5 мг/кг (мышь)	FAAH, % инг. 5 мг/кг (мышь)
1	A @ 10 мкМ	D	D	D				
2	A	D	A	D				
3	A	D	A	D				
4	A	D	A	D			D	D
5	A	D	A	D				
6	A	D	A	D				
7	A	D	A	D				
8	A	D	A	D				

Пр им.	MAGL, % инг. 1 мкМ (челове к)	FAAH, % инг. 1 мкМ (человек )	MAGL, % инг. 1 мкМ (мышь)	FAAH, % инг. 1 мкМ (мышь)	MAGL, IC <sub>50</sub> (мкМ) (челове к)	FAAH, IC <sub>50</sub> (мкМ) (челове к)	MAGL, % инг. 5 мг/кг (мышь)	FAAH, % инг. 5 мг/кг (мышь)
9	A	D	A	D				
10	B @ 10 мкМ	D	D	D				
11	A	D	A	D	***	*	C	D
12	A	D	A	D			D	D
13			A	C	***	*		
14	A	D	B	D	***	*	D	D
15	A	D	A	C				
16	A	C	A	C				
17	A	A	A	A				
18	A	A	A	A	***	**		
19	A	D	A	D				
20	A	D	A	A	***	*		
21	A	D	A	D				
22	A	B	A	A	***	**	C	C
23	A	A	A	A	***	**		
24	A	D	A	D				
25	A	D	A	D	***	*		
26	A	D	D	D				
27	D @ 10 мкМ		D	D				
28	A	A	A	A				
29	B @ 10 мкМ	D	D	D				
30	A		A	A				
31	A	D	A	D				
32	A	D	A	D			A	D

Пр им.	MAGL, % инг. 1 мкМ (челове к)	ФААН, % инг. 1 мкМ (человек )	MAGL, % инг. 1 мкМ (мышь)	ФААН, % инг. 1 мкМ (мышь)	MAGL, IC <sub>50</sub> (мкМ) (челове к)	ФААН, IC <sub>50</sub> (мкМ) (челове к)	MAGL, % инг. 5 мг/кг (мышь)	ФААН, % инг. 5 мг/кг (мышь)
33	A		A	D				
34	A	A	A	A	***	**		
35	A	D	A	D				
36			A	A				
37			A	A				
38			A	C	***	*		
39			A	B	***	*	A	D
40	C	B	C	A				
41			D	A				
42	A		A					
43	A	D	A	D	***	*		
44			A	A				
45	D @ 10 мкМ	D	D	D				
46	C @ 10 мкМ	D	D	D				
47	C @ 50 мкМ	D	D	D				
48	C @ 50 мкМ	D	D	D				
49	C	D	B	D				
50	B	D	B	A				
51	A	A	A	A	***	**		
52	A	D	A	D	***	*		
53	A @ 10 мкМ	D	D	D				
54	A	D	A	D				

Пр им.	MAGL, % инг. 1 мкМ (челове к)	ФААН, % инг. 1 мкМ (человек )	MAGL, % инг. 1 мкМ (мышь)	ФААН, % инг. 1 мкМ (мышь)	MAGL, IC <sub>50</sub> (мкМ) (челове к)	ФААН, IC <sub>50</sub> (мкМ) (челове к)	MAGL, % инг. 5 мг/кг (мышь)	ФААН, % инг. 5 мг/кг (мышь)
55	A	D	A	D				
56	A	D	A	D				
57	A	D	A	D				
58	A	D	A	D			A	D
59	A	D	A	D				
60	A	D	A	D				
61	C	D	B	D				
62	A	D	A	D				
63	A	D	A	D	***	*	C	D
64	A	D	A	D				
65	A	D	A	D				
66	A	D	A	D				
67	A	C	A	C				
68	A	D	A	D				
69	A @ 10 мкМ	D	D	D				
70	A	D	A	D				
71	A	D	A	D			A	D
72	A	D	C	B				
73	A	D	A	B				
74	A	D	A	D	***	*		
75	A	D	A	D			A	D
76	A	D	A	D			D	D
77	B	D	D	D				
78	A	D	A	D				
79	A	D	A	D			D	D

Пр им.	MAGL, % инг. 1 мкМ (челове к)	ФААН, % инг. 1 мкМ (человек )	MAGL, % инг. 1 мкМ (мышь)	ФААН, % инг. 1 мкМ (мышь)	MAGL, IC <sub>50</sub> (мкМ) (челове к)	ФААН, IC <sub>50</sub> (мкМ) (челове к)	MAGL, % инг. 5 мг/кг (мышь)	ФААН, % инг. 5 мг/кг (мышь)
80	A	D	A	D			A	D
81	A	D	B	D				
82	A	D	B	D				
83	A	D	A	D				
84	A	D	A	D				
85	A	D	A	D				
86	C	D	C	D				
87	A	D	A	D			D	D
88	A	D	A	D				
89	A	D	A	D				
90	A	D	A	D			C	D
91	A	C	A	B				
92	A	D	A	D				
93	A	D	A	D			D	D
94	A	D	A	D			A	D
95	A	D	A	D				
96	A	D	A	D			D	D
97	C	D	C	D				
98	A	D	A	D			D	D
99	A	D	A	D				
100	B	D	B	D				
101	A	D	B	D				
102	B	D	D	D				
103	A	D	A	D			D	D
104	A	D	A	D			D	D
105	A	D	A	D				

Пр им.	MAGL, % инг. 1 мкМ (челове к)	ФААН, % инг. 1 мкМ (человек )	MAGL, % инг. 1 мкМ (мышь)	ФААН, % инг. 1 мкМ (мышь)	MAGL, IC <sub>50</sub> (мкМ) (челове к)	ФААН, IC <sub>50</sub> (мкМ) (челове к)	MAGL, % инг. 5 мг/кг (мышь)	ФААН, % инг. 5 мг/кг (мышь)
106	A	D	A	D			D	D
107	A	D	A	D				
108	A	D	A	D			D	D
109	A	D	A	D				
110	A	D	A	D				
111	A	D	A	D				
112	A	C	A	A			A	A
113	A	C	A	A				
114	A	C	C	A				
115	A	C	C	A				
116	A	D	B	D				
117	A	D	A	D			B	D
118	A	D	A	D			D	D
119	A	D	A	D			A	D
120	A	D	A	D				
121	A	A	A	A	***	**		
122	A	D	A	D				
123	A	D	A	D				
124	A	D	A	D				
125	A	D	A	D			D	D
126	A	D	A	D				
127	A	D	A	D				
128	A	D	A	D				
129	A	D	A	D				
130	A	D	A	D				
131	A	A	A	A	***	*	A	A

Пр им.	MAGL, % инг. 1 мкМ (челове к)	ФААН, % инг. 1 мкМ (человек )	MAGL, % инг. 1 мкМ (мышь)	ФААН, % инг. 1 мкМ (мышь)	MAGL, IC <sub>50</sub> (мкМ) (челове к)	ФААН, IC <sub>50</sub> (мкМ) (челове к)	MAGL, % инг. 5 мг/кг (мышь)	ФААН, % инг. 5 мг/кг (мышь)
132	A	D	A	D	***	*	D	D
133	A	D	A	D			D	D
134	A	D	A	D			C	D
135	A	D	A	D			D	D
136	A	D	A	D			A	D
137	A	D	A	D			D	D
138	A	D	A	D			A	D
139	A	D	A	D	***	*	D	D
140	C	D	D	D				
141	A	D	A	D			A	D
142	A	D	A	D				
143	A	D	A	D			D	D
144	A	D	A	D				
145	A	A	A	A	***	**		
146	A	A	A	A	***	*		
147	A	D	A	D				
148	A	D	A	D			A	D
149	A	A	A	A	***	**		
150	A	C	A	D	***	*	D	D
151	A	D	A	D				
152	A @ 10 мкМ							
153	A	D	B	D				
154	A	C	A	A	***	*	B	C
155	A	D	A	A				
156	A	D	A	D			A	D

Пр им.	MAGL, % инг. 1 мкМ (челове к)	ФААН, % инг. 1 мкМ (человек )	MAGL, % инг. 1 мкМ (мышь)	ФААН, % инг. 1 мкМ (мышь)	MAGL, IC <sub>50</sub> (мкМ) (челове к)	ФААН, IC <sub>50</sub> (мкМ) (челове к)	MAGL, % инг. 5 мг/кг (мышь)	ФААН, % инг. 5 мг/кг (мышь)
157	A	D	A	D			D	D
158	A	D	A	D			D	D
159	A	D	A	D			D	D
160	B	C	D	D				
161			A	D				
162	A	D	D	D				
163	A	D	D	D				
164	A	D	D	D				
165	A @ 10 мкМ							
166	A	D	A	A				
167	A	C	A	A				
168	A	B	A	A			A	A
169	A	B	A	A			B	B
170			A	B				
171			A	B				
172			A	A	***	**		
173			A	A	***	**		
174			A	B				
175	A		A		***			
176	A		A		***		A	
177	A		A					
178	A		A		***			
179	A		A		***			
180	A		A		***			
181	A		A		***			

Пр им.	MAGL, % инг. 1 мкМ (челове к)	ФААН, % инг. 1 мкМ (человек )	MAGL, % инг. 1 мкМ (мышь)	ФААН, % инг. 1 мкМ (мышь)	MAGL, IC <sub>50</sub> (мкМ) (челове к)	ФААН, IC <sub>50</sub> (мкМ) (челове к)	MAGL, % инг. 5 мг/кг (мышь)	ФААН, % инг. 5 мг/кг (мышь)
182	A		A		***		D	
183	A		A					
184	A		A		***			
185	A		A				A	
186	A		A				A	
187	A		A		***			
188	A		A				A	
189	A		A				A	
190	A		A				D	
191	A		A					
192	A		A					
193	A		A					
194	B @ 10 мкМ		D					
195	A		A					
196	A		A					
197	A		A				D	
198	A		B					
199	A		A					
200	A		A					
201	A		A					
202	A		A					
203	A							
204	A							
205	A							
206	A							

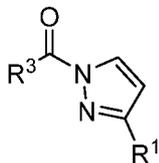
Пр им.	MAGL, % инг. 1 мкМ (челове к)	ФААН, % инг. 1 мкМ (человек )	MAGL, % инг. 1 мкМ (мышь)	ФААН, % инг. 1 мкМ (мышь)	MAGL, IC <sub>50</sub> (мкМ) (челове к)	ФААН, IC <sub>50</sub> (мкМ) (челове к)	MAGL, % инг. 5 мг/кг (мышь)	ФААН, % инг. 5 мг/кг (мышь)
207	A							
208	A				***			
209	A		A					
210	A		A					
211	A							
212	A							
213	A							
214	A							
215	A							
216	A							
217	A							
218	A							
219	A							
220	A							
221	A							
222	A							
223	A		A					
224	A		A					

\*\*\* IC<sub>50</sub> составляет менее или равняется 100 нМ; \*\* IC<sub>50</sub> составляет более 100 нМ и менее 1 мкМ; \* IC<sub>50</sub> составляет более или равняется 1 мкМ и менее или равняется 10 мкМ.

A = % ингибирования, который больше или равняется 75%; B = % ингибирования, который больше или равняется 50% и меньше 75%; C = % ингибирования, который больше или равняется 25% и меньше 50%; D = % ингибирования, который больше или равняется 0% и меньше 25%.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),



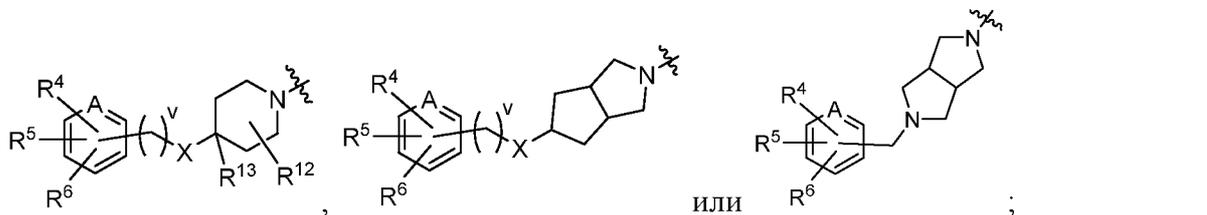
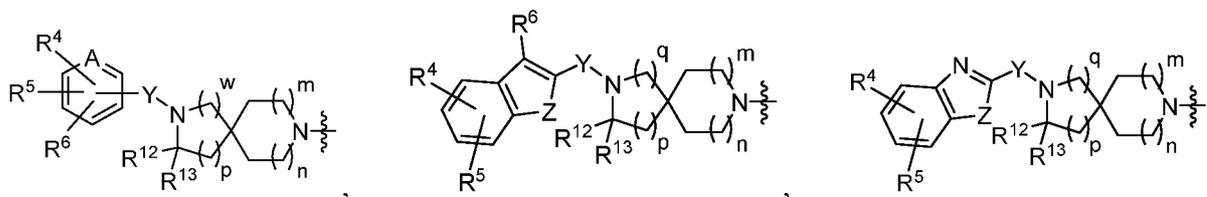
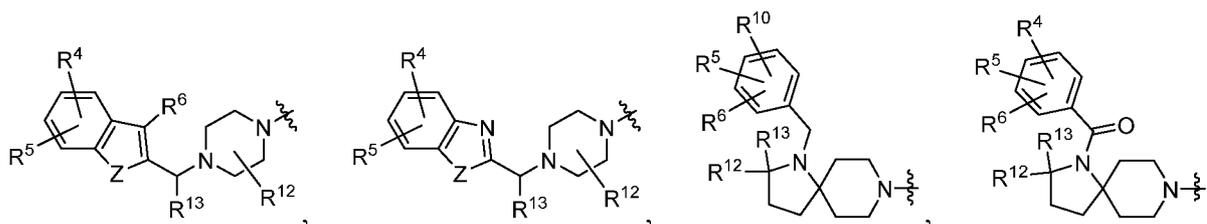
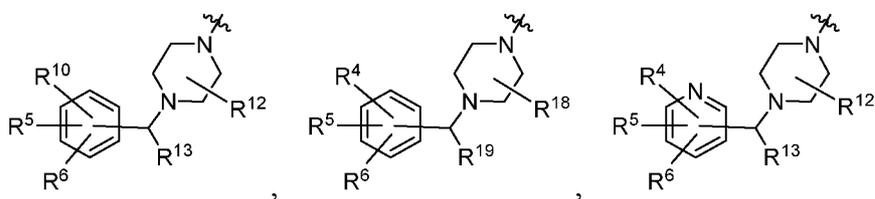
формула (I),

где

$R^1$  представляет собой  $-N(R^2)C(O)R^{15}$  или  $-N(H)SO_2R^{15}$ ;

$R^2$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил;

$R^3$  представляет собой



A представляет собой N или C(H);

X представляет собой  $-O-$ ,  $-N(R^{16})-$  или  $-CH_2N(R^{16})CH_2-$ ;

Y представляет собой  $-CH_2-$  или  $-C(O)-$ ;

Z представляет собой  $-S-$ ,  $-O-$  или  $-N(R^{20})-$ ;

R<sup>4</sup> представляет собой H, галоген, -OR<sup>7</sup>, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>алкил-ОН, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, -О-С<sub>3-8</sub>циклоалкил, -О-С<sub>3-8</sub>циклоалкил-ОН, -N(H)-C<sub>1-6</sub>алкил-CO<sub>2</sub>H, -SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -C<sub>1-6</sub>алкил-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил, где C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -C<sub>1-6</sub>алкил-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R<sup>14</sup>;

R<sup>5</sup> представляет собой H, -CN, галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси или фенил;

R<sup>6</sup> представляет собой H, галоген или C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>7</sup> представляет собой H, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил, где C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R<sup>14</sup>;

каждый R<sup>8</sup> и каждый R<sup>9</sup> независимо выбраны из H и C<sub>1-6</sub>алкила; или R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием гетероциклоалкильного кольца;

R<sup>10</sup> представляет собой -О-С<sub>1-6</sub>галогеналкил, -О-С<sub>1-6</sub>алкил-CO<sub>2</sub>H, -О-С<sub>3-8</sub>циклоалкил, -О-С<sub>3-8</sub>циклоалкил-CO<sub>2</sub>H, -N(H)-C<sub>1-6</sub>алкил-CO<sub>2</sub>H или -SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>;

R<sup>12</sup> представляет собой H, галоген или C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>13</sup> представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил;

каждый R<sup>14</sup> независимо выбран из галогена, -ОН, оксо, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, -C<sub>1-6</sub>алкил-ОН, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -C(O)-C<sub>1-6</sub>алкила, -C(O)-C<sub>1-6</sub>алкил-ОН, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкила, -N(R<sup>8</sup>)SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкила и -N(R<sup>8</sup>)C(O)-C<sub>1-6</sub>алкила;

R<sup>15</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>3-8</sub>циклоалкил;

R<sup>16</sup> представляет собой H, C<sub>1-6</sub>алкил, -C(O)-C<sub>1-6</sub>алкил или -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H;

R<sup>17</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>3-8</sub>циклоалкил;

R<sup>18</sup> и R<sup>19</sup> независимо выбраны из H и C<sub>1-6</sub>алкила, где R<sup>18</sup> и R<sup>19</sup> оба не представляют собой H;

R<sup>20</sup> представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил;

v равняется 0 или 1;

n равняется 0 или 1;

m равняется 0 или 1;

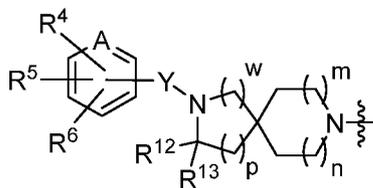
p равняется 0, 1 или 2;

q равняется 0, 1 или 2; и

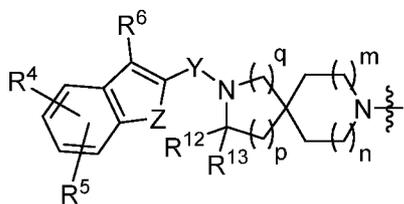
w равняется 1 или 2;

или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой

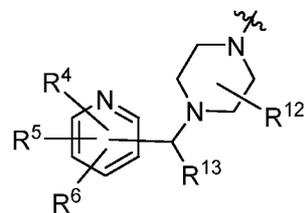


3. Соединение по п. 2 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $m$  равняется 1,  $n$  равняется 1,  $p$  равняется 1, и  $w$  равняется 1.
4. Соединение по п. 2 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $m$  равняется 0,  $n$  равняется 1,  $p$  равняется 1, и  $w$  равняется 2.
5. Соединение по п. 2 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $m$  равняется 1,  $n$  равняется 1,  $p$  равняется 0, и  $w$  равняется 1.
6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $A$  представляет собой  $C(H)$ .
7. Соединение по любому из пп. 1-5 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $A$  представляет собой  $N$ .
8. Соединение по п. 1 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой



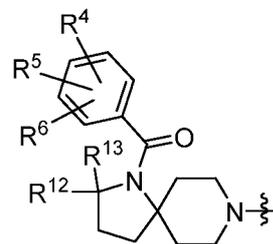
9. Соединение по п. 8 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $m$  равняется 1,  $n$  равняется 1,  $q$  равняется 1, и  $p$  равняется 1.

10. Соединение по п. 8 или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где m равняется 0, n равняется 1, q равняется 2, и r равняется 1.
11. Соединение по п. 8 или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где m равняется 1, n равняется 1, q равняется 0, и r равняется 2.
12. Соединение по п. 8 или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где m равняется 1, n равняется 1, q равняется 1, и r равняется 0.
13. Соединение по любому из пп. 8-12 или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой -S-.
14. Соединение по любому из пп. 8-12 или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой -N(H)-.
15. Соединение по любому из пп. 1-14 или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой -CH<sub>2</sub>-.
16. Соединение по любому из пп. 1-14 или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой -C(O)-.
17. Соединение по п. 1 или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или



фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>3</sup> представляет собой

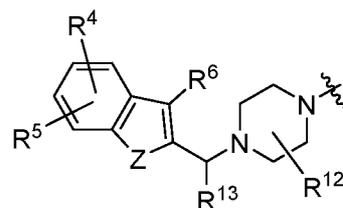
18. Соединение по п. 1 или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или



фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>3</sup> представляет собой

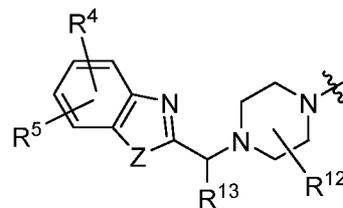
19. Соединение по любому из пп. 1-18 или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>6</sup> представляет собой H.

20. Соединение по п. 1 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или



фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой

21. Соединение по п. 1 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или



фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой

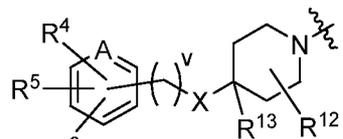
22. Соединение по п. 20 или п. 21 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *Z* представляет собой -S-.

23. Соединение по п. 20 или п. 21 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где *Z* представляет собой -N(H)-.

24. Соединение по любому из пп. 1-23 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{13}$  представляет собой H.

25. Соединение по любому из пп. 1-24 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{12}$  представляет собой H.

26. Соединение по п. 1 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или



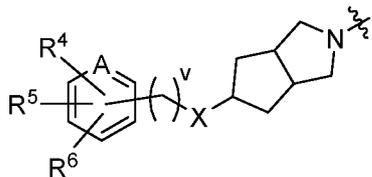
фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой

27. Соединение по п. 26 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{13}$  представляет собой H.

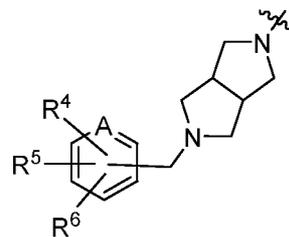
28. Соединение по п. 26 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{13}$  представляет собой -CH<sub>3</sub>.

29. Соединение по любому из пп. 26-28 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{12}$  представляет собой H.

30. Соединение по п. 1 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой

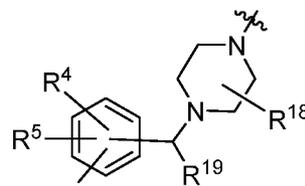


31. Соединение по любому из пп. 26-30 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $v$  равняется 0.
32. Соединение по любому из пп. 26-30 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $v$  равняется 1.
33. Соединение по любому из пп. 26-32 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $X$  представляет собой -O-.
34. Соединение по любому из пп. 26-32 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $X$  представляет собой -N(CH<sub>3</sub>)-.
35. Соединение по п. 1 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или



фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой

36. Соединение по любому из пп. 26-35 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $A$  представляет собой C(H).
37. Соединение по любому из пп. 26-35 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $A$  представляет собой N.
38. Соединение по п. 1 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или

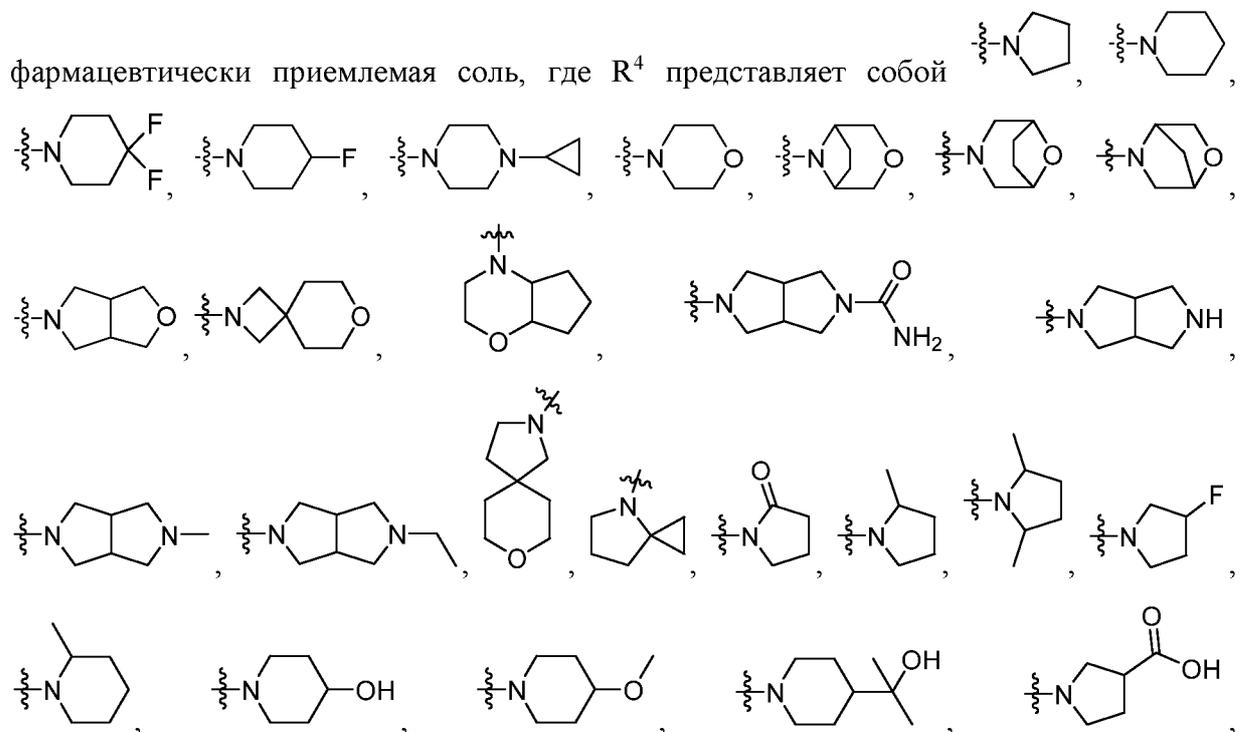


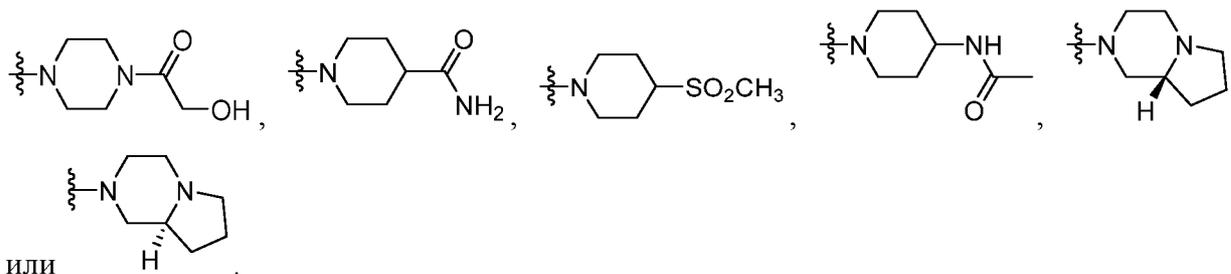
фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой

39. Соединение по п. 38 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{18}$  представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил.

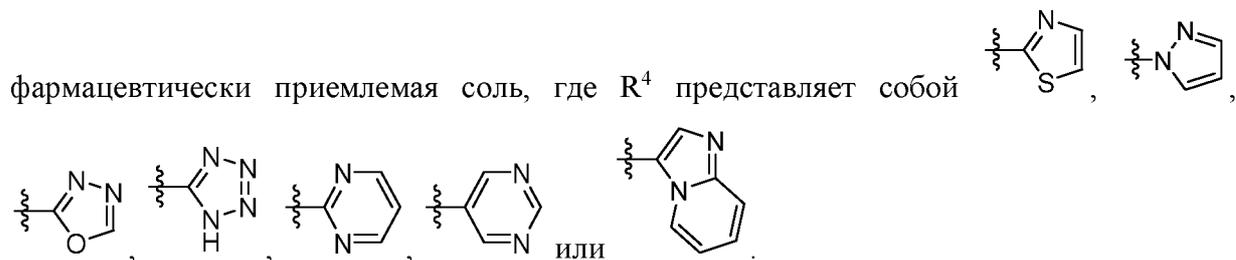
40. Соединение по п. 39 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>18</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>, и R<sup>19</sup> представляет собой H.
41. Соединение по п. 38 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>19</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил.
42. Соединение по п. 41 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>18</sup> представляет собой H, и R<sup>19</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>.
43. Соединение по любому из пп. 26-42 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>6</sup> представляет собой H.
44. Соединение по любому из пп. 1-43 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой галоген, -OR<sup>7</sup>, C<sub>1-6</sub>алкил-ОН, -N(H)-C<sub>1-6</sub>алкил-CO<sub>2</sub>H, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил, где C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R<sup>14</sup>.
45. Соединение по любому из пп. 1-44 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой галоген, -OR<sup>7</sup>, -N(H)-C<sub>1-6</sub>алкил-CO<sub>2</sub>H, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил или C<sub>1-9</sub>гетероарил, где C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил или C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R<sup>14</sup>.
46. Соединение по любому из пп. 1-45 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой галоген.
47. Соединение по п. 46 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -Cl.
48. Соединение по любому из пп. 1-45 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>галогеналкил.
49. Соединение по п. 46 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> представляет собой -CF<sub>3</sub>.

50. Соединение по любому из пп. 1-45 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-N(H)-C_{1-6}$ алкил- $CO_2H$ .
51. Соединение по любому из пп. 1-45 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-OR^7$ .
52. Соединение по п. 51 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^7$  представляет собой незамещенный  $C_3$ -циклоалкил или  $C_{6-10}$ арил, необязательно замещенный галогеном.
53. Соединение по любому из пп. 1-45 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2  $R^{14}$ .
54. Соединение по п. 53 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой незамещенный  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил.
55. Соединение по п. 53 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил, замещенный 1 или 2  $R^{14}$ .
56. Соединение по п. 53 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или

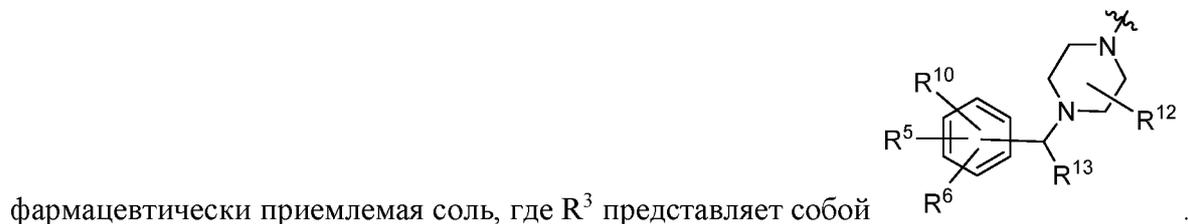




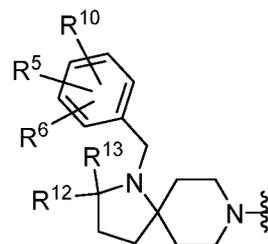
57. Соединение по любому из пп. 1-45 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, необязательно замещенный 1 или 2  $R^{14}$ .
58. Соединение по п. 57 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой незамещенный  $C_{1-9}$ гетероарил.
59. Соединение по п. 57 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{2-9}$ гетероарил, замещенный 1 или 2  $R^{14}$ .
60. Соединение по п. 57 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или



61. Соединение по любому из пп. 1-45 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-C(O)NH_2$ .
62. Соединение по п. 1 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или



63. Соединение по п. 1 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или



фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой

64. Соединение по п. 62 или п. 63 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{10}$  представляет собой  $-O-C_{1-6}$ алкил- $CO_2H$ .

65. Соединение по п. 64 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{10}$  представляет собой  $-OCH_2CO_2H$  или  $-OCH_2CH_2CH_2CO_2H$ .

66. Соединение по п. 62 или п. 63 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{10}$  представляет собой  $-N(H)-C_{1-6}$ алкил- $CO_2H$ .

67. Соединение по п. 66 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{10}$  представляет собой  $-N(H)CH_2CO_2H$ ,  $-N(H)CH_2CH_2CO_2H$  или  $-N(H)CH_2CH_2CH_2CO_2H$ .

68. Соединение по любому из пп. 62-67 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^6$  представляет собой H.

69. Соединение по любому из пп. 1-68 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой H,  $-CN$ , галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $C_{1-6}$ галогеналкокси.

70. Соединение по п. 69 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой H.

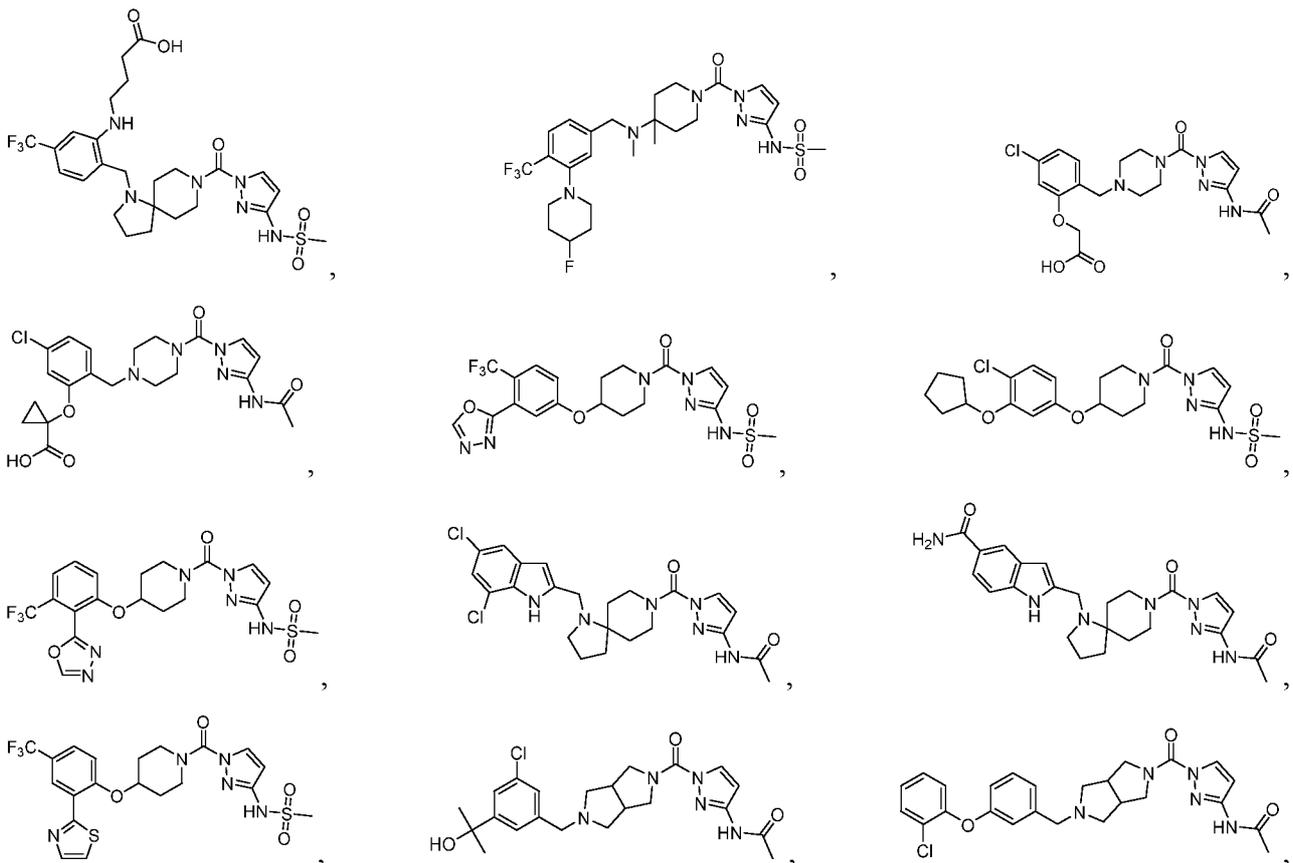
71. Соединение по п. 69 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой галоген.

72. Соединение по п. 71 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой  $-Cl$ .

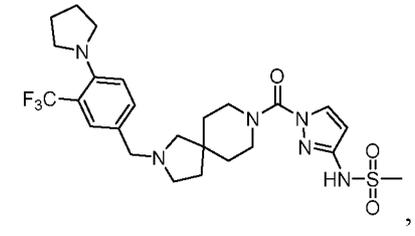
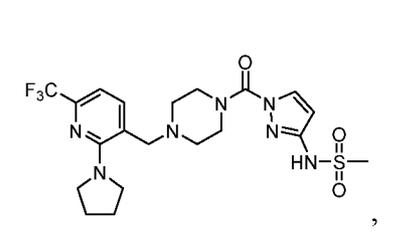
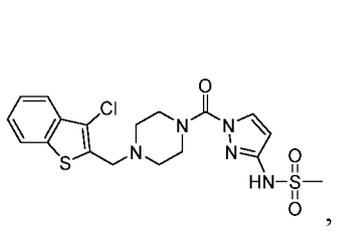
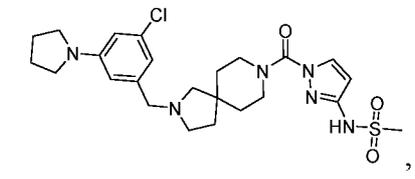
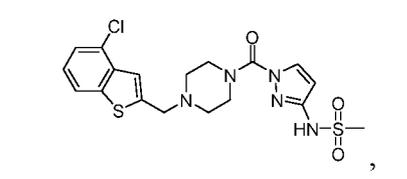
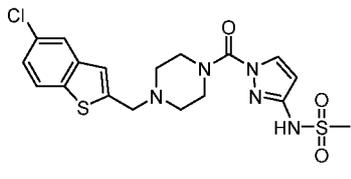
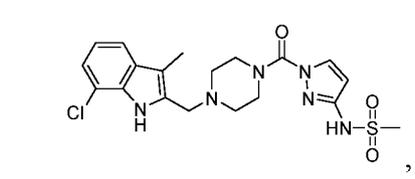
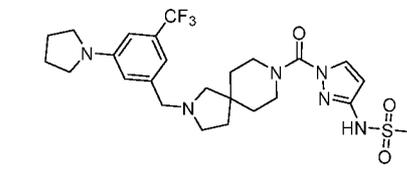
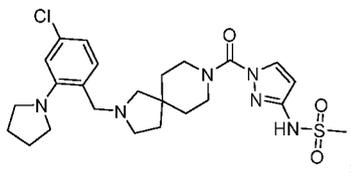
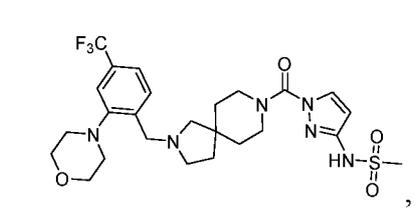
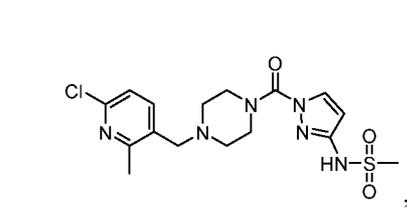
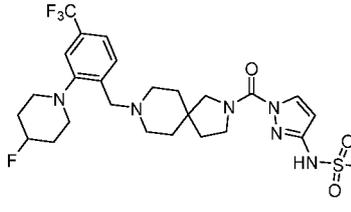
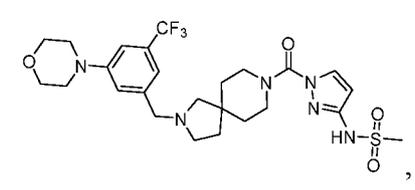
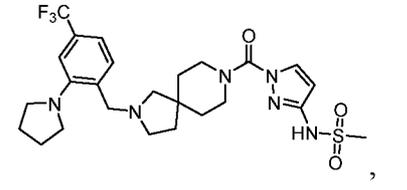
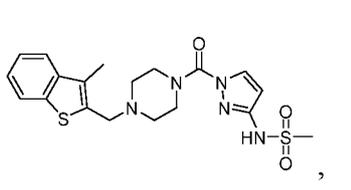
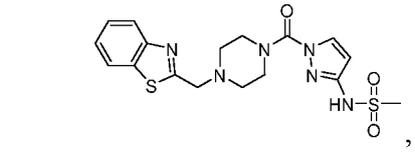
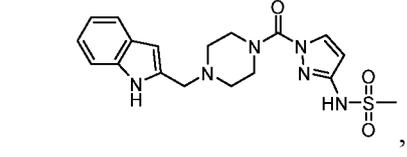
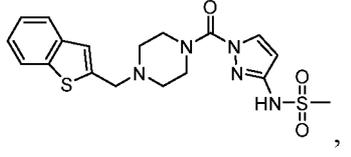
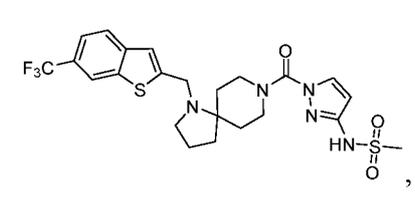
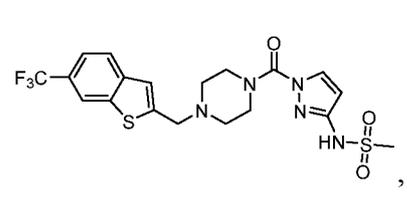
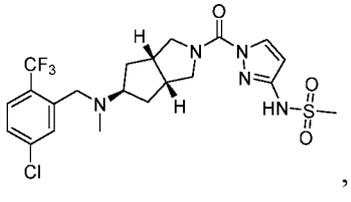
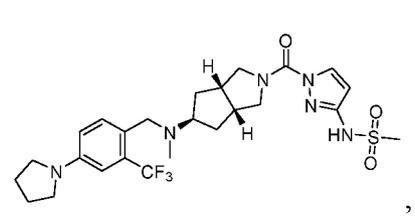
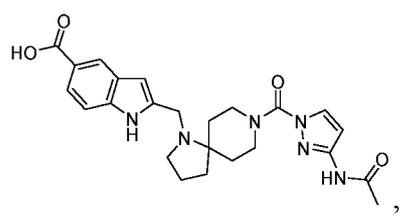
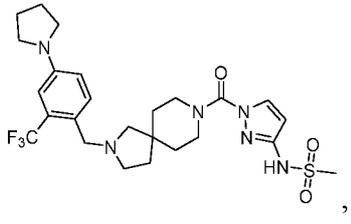
73. Соединение по п. 69 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$ галогеналкил.

74. Соединение по п. 73 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой  $-CF_3$ .

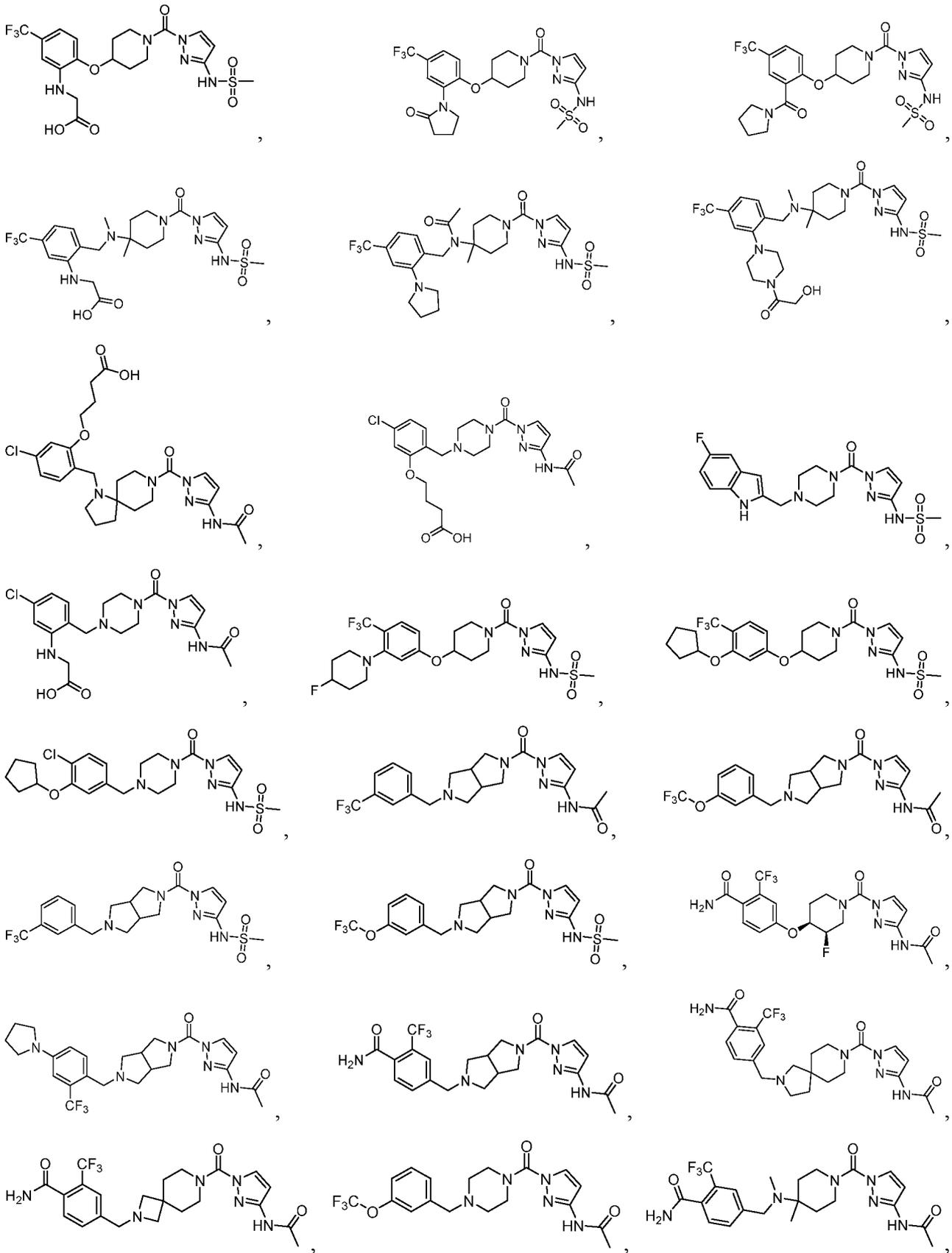
75. Соединение по любому из пп. 1-74 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(R^2)C(O)R^{15}$ .
76. Соединение по п. 75 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой H.
77. Соединение по любому из пп. 1-74 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-N(H)SO_2R^{15}$ .
78. Соединение по любому из пп. 1-77 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{15}$  представляет собой  $C_1$ -алкил.
79. Соединение по п. 78 или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{15}$  представляет собой  $-CH_3$ .
80. Соединение, выбранное из:

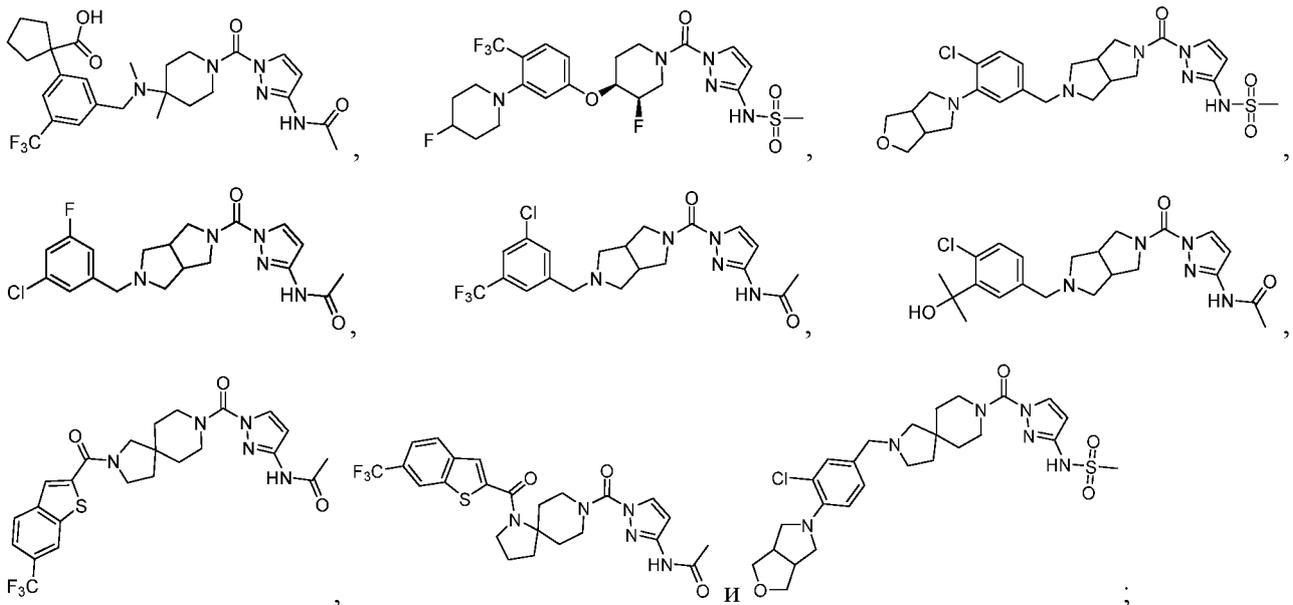






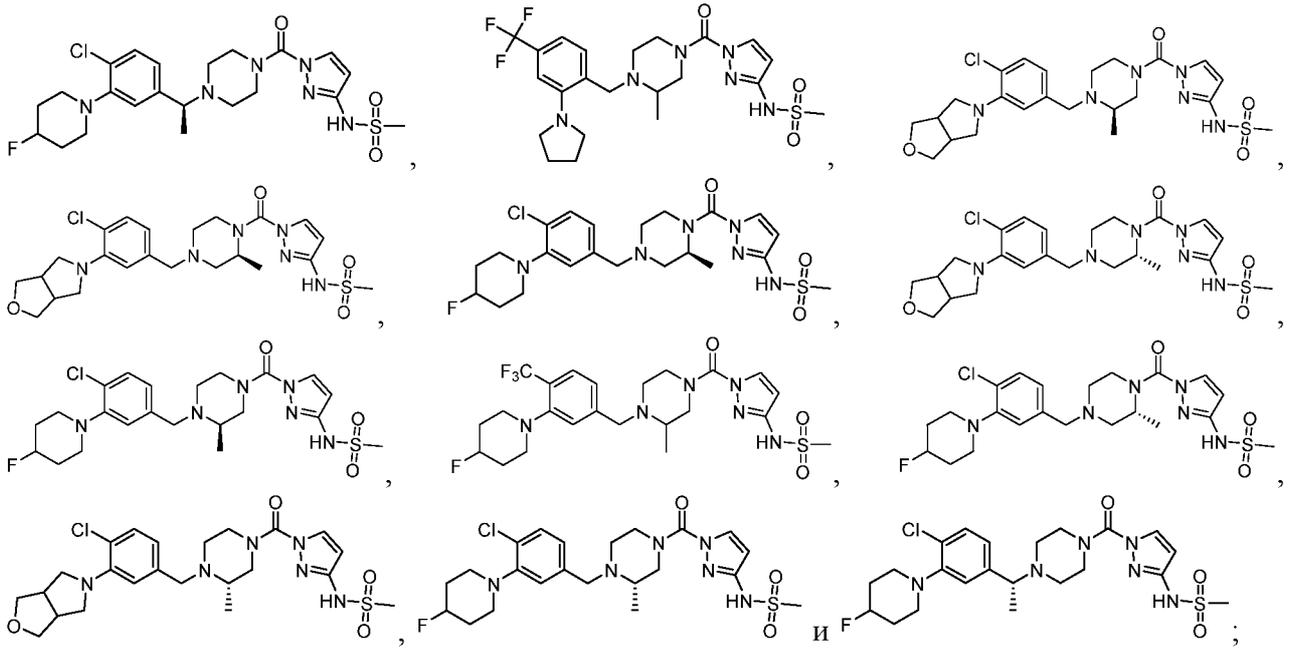






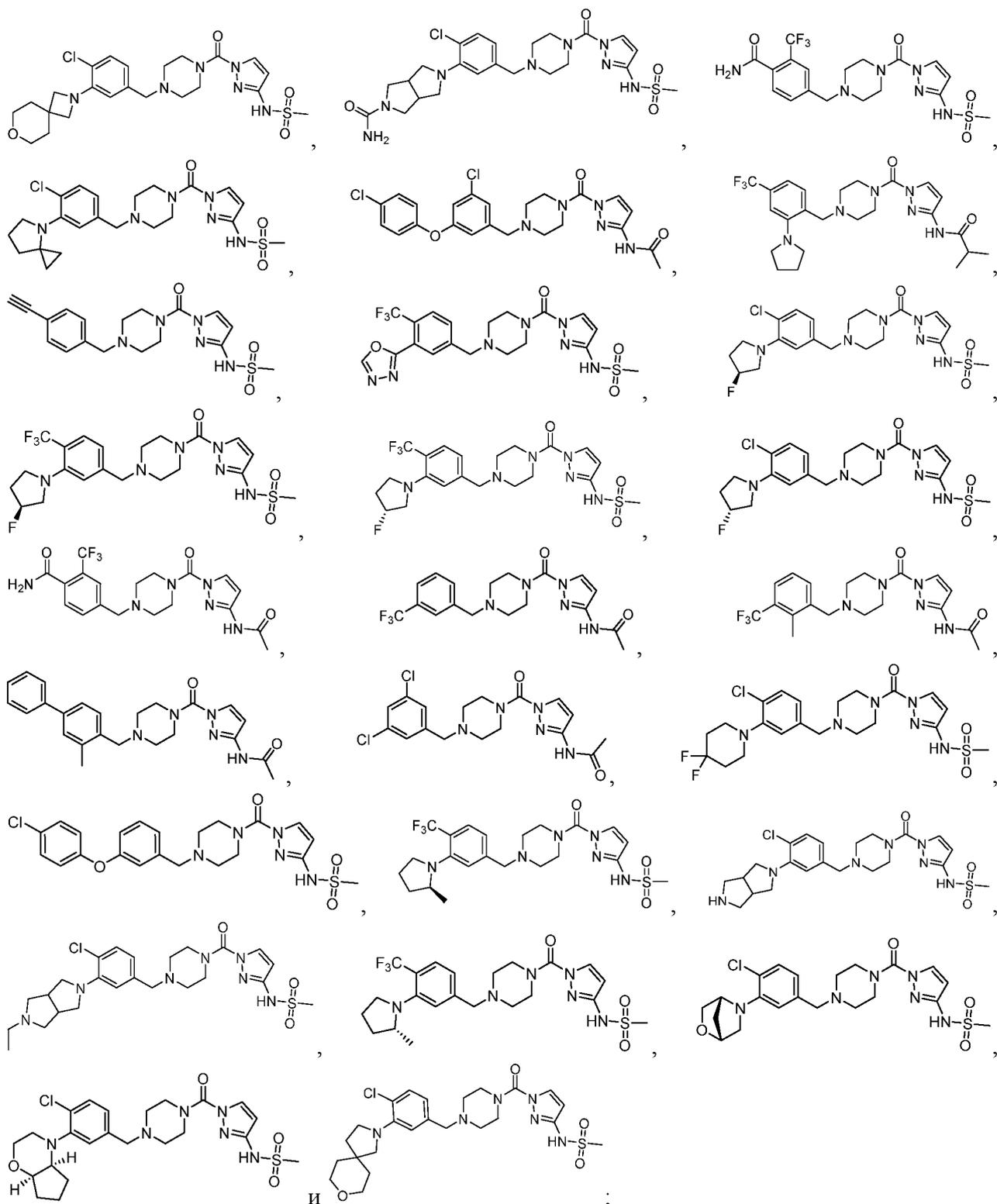
или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

81. Соединение, выбранное из:



или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

82. Соединение, выбранное из:

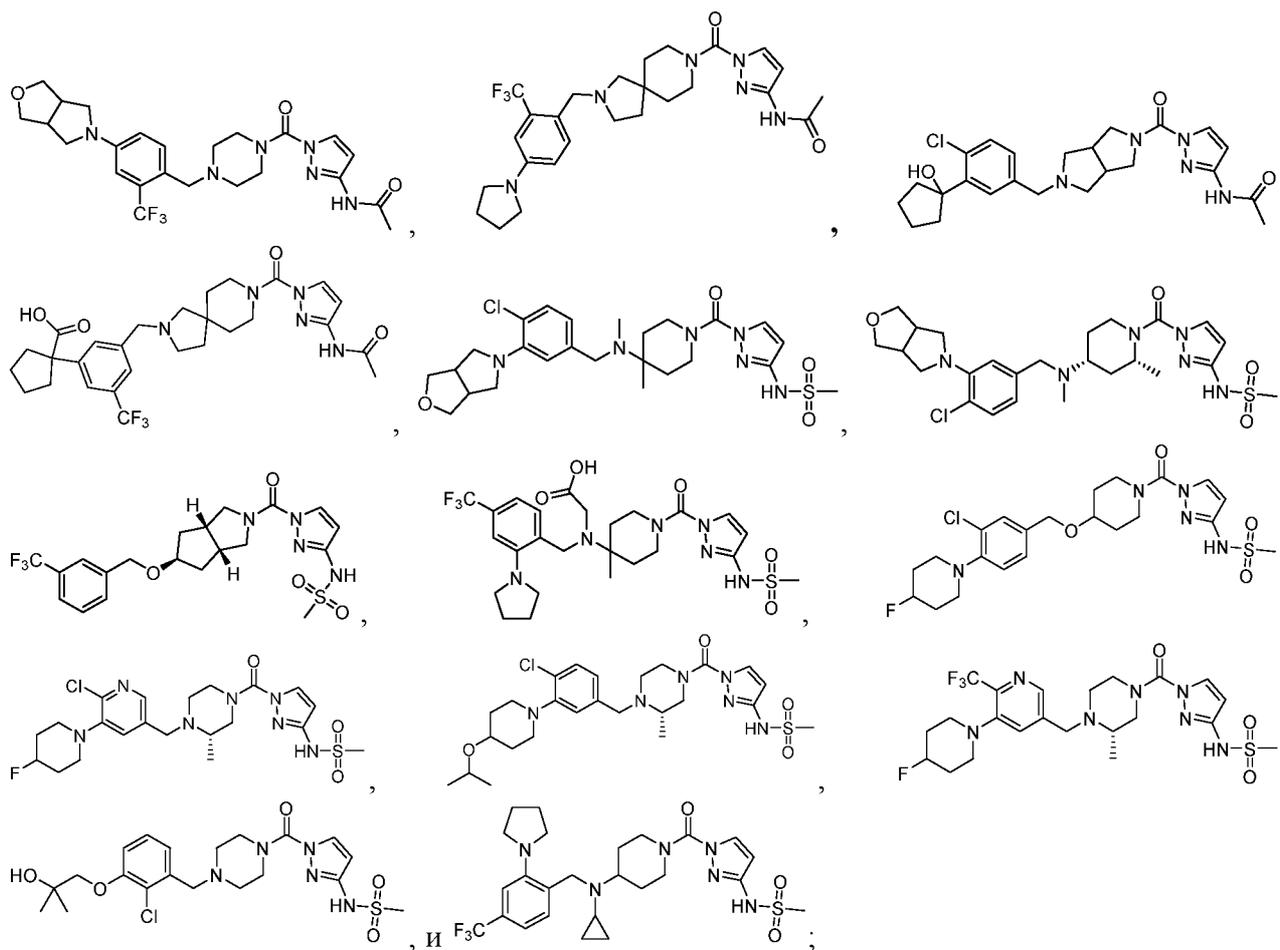


или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

83. Соединение, выбранное из:







или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

85. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-84 или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
86. Способ лечения боли у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-84 или его сольвата, гидрата, таутомера, N-оксида или фармацевтически приемлемой соли.
87. Способ по п. 86, где боль представляет собой нейропатическую боль.
88. Способ по п. 86, где боль представляет собой боль, обусловленную воспалением.
89. Способ лечения заболевания или нарушения у пациента, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-84 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где заболевание или нарушение выбрано из мигрени, эпилепсии/припадочного расстройства, нейромиеелита зрительного нерва (NMO), синдрома Туретта, хронического двигательного тикозного расстройства, хронического голосового тикозного

расстройства и боли в животе, ассоциированной с синдромом раздраженного кишечника.

90. Способ по п. 89, где заболевание или нарушение представляет собой мигрень.
91. Способ по п. 89, где заболевание или нарушение представляет собой эпилепсию/припадочное расстройство.
92. Способ по п. 89, где заболевание или нарушение представляет собой нейромиелит зрительного нерва (НМО).
93. Способ по п. 89, где заболевание или нарушение представляет собой синдром Туретта.
94. Способ по п. 89, где заболевание или нарушение представляет собой хроническое двигательное тикозное расстройство.
95. Способ по п. 89, где заболевание или нарушение представляет собой хроническое голосовое тикозное расстройство.
96. Способ по п. 89, где заболевание или нарушение представляет собой боль в животе, ассоциированную с синдромом раздраженного кишечника.