



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 94759

(13) C2

(51) МПК

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61K 31/443 (2006.01)

A61K 31/4433 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ПІРАЗОЛУ ЯК ІНГІБІТОРИ ЦИТОХРОМУ P450

1

2

(21) а200900830

(22) 25.06.2007

(24) 10.06.2011

(86) РСТ/В2007/001878, 25.06.2007

(31) 60/806,596

(32) 05.07.2006

(33) US

(31) 60/910,988

(32) 10.04.2007

(33) US

(31) 60/941,808

(32) 04.06.2007

(33) US

(46) 10.06.2011, Бюл.№ 11, 2011 р.

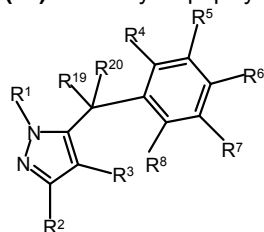
(72) ПЛАНКІН САЙМОН ПОЛ, GB/US, САТТОН  
СКОТТ ЧЕННІНГ, US, ЧЕН РОНГЛЯНГ, US

(73) ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ІНК., US

(56) WO 02/085897 A1

US 2006/009645 A1

(57) 1. Сполука формули (I)



, (I)

де:

R<sup>1</sup> є C<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкіл, -(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>t</sub>R<sup>11</sup>, -(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>t</sub>C(O)R<sup>11</sup>, -(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>t</sub>C(O)N(R<sup>13</sup>R<sup>14</sup>), -(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>t</sub>(3-10-членний гетероцикліл)-R<sup>11</sup> або -(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>t</sub>(5-9-членний гетероарил)-R<sup>11</sup>;R<sup>2</sup> є 5-9-членний гетероарил, необов'язково заміщений однією або більше R<sup>15</sup> групами;R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup> кожен незалежно вибирають з водню, галогену, C<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкілу, C<sub>2</sub>-С<sub>8</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-С<sub>8</sub>алкінілу, -(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>t</sub>(C<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкілу), -(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>t</sub>OR<sup>11</sup>, -(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>t</sub>N(R<sup>11</sup>R<sup>12</sup>), -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -C(O)R<sup>9</sup> і -C(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>;кожен R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup> незалежно вибирають з водню, C<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкілу, C<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-С<sub>10</sub>арилу, 3-10-членного гетероциклілу і 5-9-членного гетероарилу;кожен R<sup>11</sup> і R<sup>12</sup> незалежно вибирають з водню, C<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкілу, C<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкілу, C<sub>6</sub>-С<sub>10</sub>арилу, 3-10-членного гетероциклілу, 5-9-членного гетероарилу, -CN, галогену, -(CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>)<sub>t</sub>OR<sup>18</sup> і -(CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>)<sub>t</sub>C(O)R<sup>18</sup>, де кожна згадана C<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкільна, C<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкільна, C<sub>6</sub>-С<sub>10</sub>арильна, 3-10-членна гетероциклільна і 5-9-членна гетероарильна група є необов'язково заміщеною однією або більше R<sup>15</sup> групами;R<sup>13</sup> і R<sup>14</sup> незалежно вибирають з водню, C<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкілу і C<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкілу, де згадані C<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкільні і C<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкільні групи є необов'язково заміщеними однією або більше R<sup>15</sup> групами; абоR<sup>13</sup> і R<sup>14</sup>, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 3-10-членну гетероциклільну групу, необов'язково заміщену однією або більше R<sup>15</sup> групами;кожен R<sup>15</sup> незалежно вибирають з -(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>t</sub>R<sup>16</sup>, -(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>t</sub>(3-10-членного гетероциклілу), -(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>t</sub>(C<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкілу), -(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>t</sub>(5-9-членного гетероарилу), -(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>t</sub>(C<sub>6</sub>-С<sub>10</sub>арилу), -(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>t</sub>N(R<sup>16</sup>R<sup>17</sup>), -(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>t</sub>NR<sup>16</sup>C(O)R<sup>17</sup>, -(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>t</sub>OR<sup>16</sup>, -(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>t</sub>C(O)R<sup>16</sup>, -(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>t</sub>C(O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, -(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>t</sub>C(O)N(R<sup>16</sup>R<sup>17</sup>), -(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>t</sub>NR<sup>16</sup>C(O)OR<sup>17</sup>, -(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>t</sub>NR<sup>16</sup>S(O)N(R<sup>17</sup>R<sup>18</sup>), -

(13) C2

(11) 94759

(19) UA

$(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{17}\text{R}^{18})$ ,  
 $(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})\text{R}^{17}$ ,  $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{17}$ ,  
 $(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17}\text{R}^{18})$ ,  $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t(\text{галогену})$ ,  
 $(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t\text{-OR}^{16}$  і  $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ , де кожен згаданий 3-10-членний гетероцикл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ циклоалкіл, 5-9-членний гетероарил і  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ арил є необов'язково заміщеним однією або більше  $\text{R}^{16}$  групами;

кожен  $\text{R}^{16}$ ,  $\text{R}^{17}$  і  $\text{R}^{18}$  незалежно вибирають з водню,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ алкілу,  $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ циклоалкілу),  $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ арилу),  $-(\text{CH}_2)_t(5$ -9-членного гетероарилу),  $-(\text{CH}_2)_t(3$ -10-членного гетероциклілу), галогену,  $-\text{OCH}_3$  і  $-\text{OH}$ ;

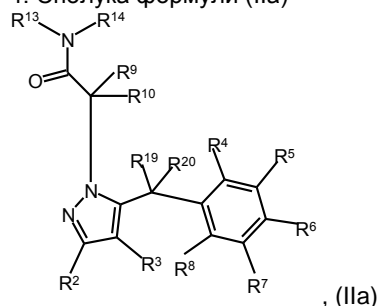
$\text{R}^{19}$  і  $\text{R}^{20}$  незалежно вибирають з водню і  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ алкілу; і

кожен  $t$  незалежно вибирають з 0, 1, 2, 3 і 4; або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

2. Сполука за пунктом 1, де  $\text{R}^{13}$  і  $\text{R}^{14}$  незалежно вибирають з водню,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ алкілу і  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ циклоалкілу, де згадані  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ алкільні і  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ циклоалкільні групи є необов'язково заміщеними однією або більше  $\text{R}^{15}$  групами, або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

3. Сполука за пунктом 1, де  $\text{R}^{13}$  і  $\text{R}^{14}$ , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 3-10-членну гетероцикліальну групу, необов'язково заміщену однією або більше  $\text{R}^{15}$  групами, або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

4. Сполука формули (IIa)



де:

$\text{R}^2$  є 5-9-членний гетероарил, необов'язково заміщений однією або більше  $\text{R}^{11}$  групами;

$\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  і  $\text{R}^8$  кожен незалежно вибирають з водню, галогену,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ алкілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_8$ алкенілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_8$ алкінілу,  $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t(\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ циклоалкілу),  $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t\text{OR}^{11}$ ,  $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t\text{N}(\text{R}^{11}\text{R}^{12})$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$  і  $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^9$ ;

кожен  $\text{R}^9$  і  $\text{R}^{10}$  незалежно вибирають з водню,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ алкілу,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ циклоалкілу,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ арилу, 3-10-членного гетероциклілу і 5-9-членного гетероарилу;

кожен  $\text{R}^{11}$  і  $\text{R}^{12}$  незалежно вибирають з водню,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ алкілу,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ циклоалкілу,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ арилу, 3-10-членного гетероциклілу, 5-9-членного гетероарилу,  $-\text{CN}$ , галогену,  $-(\text{CR}^{16}\text{R}^{17})_t\text{OR}^{18}$  і  $-(\text{CR}^{16}\text{R}^{17})_t\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ , де кожна згадана  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ алкільна,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ циклоалкільна,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ арильна, 3-10-членна гетероцикліальна і 5-9-членна гетероарильна група є необов'язково заміщеною однією або більше  $\text{R}^{15}$  групами;

$\text{R}^{13}$  і  $\text{R}^{14}$  незалежно вибирають з водню,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ алкілу і  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ циклоалкілу, де згадані  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ алкільні і  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ циклоалкільні групи є необов'яз-

ково заміщеними однією або більше  $\text{R}^{15}$  групами; або  $\text{R}^{13}$  і  $\text{R}^{14}$ , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 3-10-членну гетероцикліальну групу, необов'язково заміщену однією або більше  $\text{R}^{15}$  групами;

кожен  $\text{R}^{15}$  незалежно вибирають з  $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t\text{R}^{16}$ ,  $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t(3$ -10-членного гетероциклілу),  $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t(\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ циклоалкілу),  $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t(5$ -9-членного гетероарилу),  $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t(\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ арилу),  $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t\text{N}(\text{R}^{16}\text{R}^{17})$ ,  $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ ,  $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t\text{OR}^{16}$ ,  $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ ,  $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ ,  $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16}\text{R}^{17})$ ,  $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$ ,  $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17}\text{R}^{18})$ ,  $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{17}\text{R}^{18})$ ,  $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})\text{R}^{17}$ ,  $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{17}$ ,  $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17}\text{R}^{18})$ ,  $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t(\text{галогену})$ ,  $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t\text{-OR}^{16}$  і  $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ , де кожен згаданий 3-10-членний гетероцикл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ циклоалкіл, 5-9-членний гетероарил і  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ арил є необов'язково заміщеним однією або більше  $\text{R}^{16}$  групами;

кожен  $\text{R}^{16}$ ,  $\text{R}^{17}$  і  $\text{R}^{18}$  незалежно вибирають з водню,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ алкілу,  $-(\text{CH}_2)_t\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ циклоалкілу),  $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ арилу),  $-(\text{CH}_2)_t(5$ -9-членного гетероарилу),  $-(\text{CH}_2)_t(3$ -10-членного гетероциклілу), галогену,  $-\text{OCH}_3$  і  $-\text{OH}$ ;

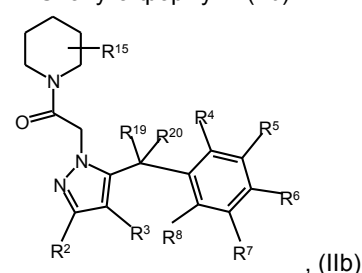
$\text{R}^{19}$  і  $\text{R}^{20}$  незалежно вибирають з водню і  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ алкілу; і

кожен  $t$  незалежно вибирають з 0, 1, 2, 3 і 4; або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

5. Сполука за пунктом 4, де  $\text{R}^{13}$  і  $\text{R}^{14}$  незалежно вибирають з водню,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ алкілу і  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ циклоалкілу, де згадані  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ алкільні і  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ циклоалкільні групи є необов'язково заміщеними однією або більше  $\text{R}^{15}$  групами, або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

6. Сполука за пунктом 4, де  $\text{R}^{13}$  і  $\text{R}^{14}$ , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 3-10-членну гетероцикліальну групу необов'язково заміщену однією або більше  $\text{R}^{15}$  групами, або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

7. Сполука формули (IIb)



де:

$\text{R}^2$  є 5-9-членний гетероарил, необов'язково заміщений однією або більше  $\text{R}^{11}$  групами;

$\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  і  $\text{R}^8$  кожен незалежно вибирають з водню, галогену,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ алкілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_8$ алкенілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_8$ алкінілу,  $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t(\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ циклоалкілу),  $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t\text{OR}^{11}$ ,  $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_t\text{N}(\text{R}^{11}\text{R}^{12})$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$  і  $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^9$ ;

кожен  $\text{R}^9$  і  $\text{R}^{10}$  незалежно вибирають з водню,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ алкілу,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ циклоалкілу,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ арилу, 3-10-

членного гетероциклілу і 5-9-членного гетероари-лу;  
кожен  $R^{11}$  і  $R^{12}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1$ - $C_8$ алкілу,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{10}$ арилу, 3-10-членного гетероциклілу, 5-9-членного гетероари-лу,  $-CN$ , галогену,  $-(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$  і  $-(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$ , де кожна згадана  $C_1$ - $C_8$ алкільна,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкільна,  $C_6$ - $C_{10}$ арильна, 3-10-членна гетероциклільна і 5-9-членна гетероарильна група є необов'язково заміщеною однією або більше  $R^{15}$  групами;

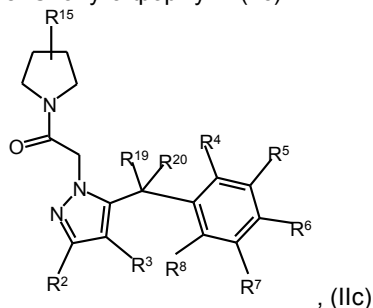
кожен  $R^{15}$  незалежно вибирають з  $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_t(3\text{-}10\text{-членного гетероциклілу})$ ,  $-(CR^9R^{10})_t(C_3\text{-}C_8\text{циклоалкілу})$ ,  $-(CR^9R^{10})_t(5\text{-}9\text{-членного гетероарилилу})$ ,  $-(CR^9R^{10})_t(C_6\text{-}C_{10}\text{арилилу})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$ ,  $-(CR^9R^{10})_t(галогену)$ ,  $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$  і  $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$ , де кожен згаданий 3-10-членний гетероцикліл,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкіл, 5-9-членний гетероарил і  $C_6$ - $C_{10}$ арил є необов'язково заміщеним однією або більше  $R^{16}$  групами;

кожен  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  і  $R^{18}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1$ - $C_8$ алкілу,  $-(CH_2)_t(C_3\text{-}C_8\text{циклоалкілу})$ ,  $-(CH_2)_t(C_6\text{-}C_{10}\text{арилилу})$ ,  $-(CH_2)_t(5\text{-}9\text{-членного гетероарилилу})$ ,  $-(CH_2)_t(3\text{-}10\text{-членного гетероциклілу})$ , галогену,  $-OCH_3$  і  $-OH$ ;

$R^{19}$  і  $R^{20}$  незалежно вибирають з водню і  $C_1$ - $C_8$ алкілу; і

кожен  $t$  незалежно вибирають з 0, 1, 2, 3 і 4; або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

8. Сполука формули (IIc)



де:

$R^2$  є 5-9-членний гетероарил, необов'язково заміщений однією або більше  $R^{11}$  групами;

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  і  $R^8$  кожен незалежно вибирають з водню, галогену,  $C_1$ - $C_8$ алкілу,  $C_2$ - $C_8$ алкенілу,  $C_2$ - $C_8$ алкінілу,  $-(CR^9R^{10})_t(C_3\text{-}C_8\text{циклоалкілу})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tOR^{11}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-C(O)R^9$  і  $-C(O)_2R^9$ ;

кожен  $R^9$  і  $R^{10}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1$ - $C_8$ алкілу,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{10}$ арилу, 3-10-членного гетероциклілу і 5-9-членного гетероари-лу;

кожен  $R^{11}$  і  $R^{12}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1$ - $C_8$ алкілу,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{10}$ арилу, 3-10-членного гетероциклілу, 5-9-членного гетероари-лу,  $-CN$ , галогену,  $-(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$  і  $-(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$ , де кожна згадана  $C_1$ - $C_8$ алкільна,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкільна,  $C_6$ - $C_{10}$ арильна, 3-10-членна гетероциклільна і 5-9-членна гетероарильна група є необов'язково заміщеною однією або більше  $R^{15}$  групами;

$-(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$ , де кожна згадана  $C_1$ - $C_8$ алкільна,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкільна,  $C_6$ - $C_{10}$ арильна, 3-10-членна гетероциклільна і 5-9-членна гетероарильна група є необов'язково заміщеною однією або більше  $R^{15}$  групами;

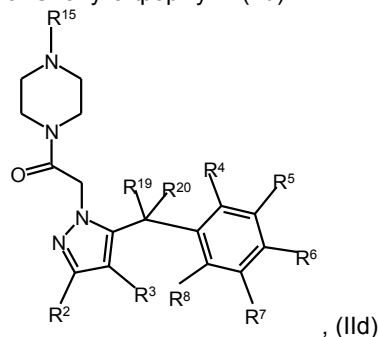
кожен  $R^{15}$  незалежно вибирають з  $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_t(3\text{-}10\text{-членного гетероциклілу})$ ,  $-(CR^9R^{10})_t(C_3\text{-}C_8\text{циклоалкілу})$ ,  $-(CR^9R^{10})_t(5\text{-}9\text{-членного гетероарилилу})$ ,  $-(CR^9R^{10})_t(C_6\text{-}C_{10}\text{арилилу})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$ ,  $-(CR^9R^{10})_t(галогену)$ ,  $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$  і  $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$ , де кожен згаданий 3-10-членний гетероцикліл,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкіл, 5-9-членний гетероарил і  $C_6$ - $C_{10}$ арил є необов'язково заміщеним однією або більше  $R^{16}$  групами;

кожен  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  і  $R^{18}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1$ - $C_8$ алкілу,  $-(CH_2)_t(C_3\text{-}C_8\text{циклоалкілу})$ ,  $-(CH_2)_t(C_6\text{-}C_{10}\text{арилилу})$ ,  $-(CH_2)_t(5\text{-}9\text{-членного гетероарилилу})$ ,  $-(CH_2)_t(3\text{-}10\text{-членного гетероциклілу})$ , галогену,  $-OCH_3$  і  $-OH$ ;

$R^{19}$  і  $R^{20}$  незалежно вибирають з водню і  $C_1$ - $C_8$ алкілу; і

кожен  $t$  незалежно вибирають з 0, 1, 2, 3 і 4; або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

9. Сполука формули (IId)



де:

$R^2$  є 5-9-членний гетероарил, необов'язково заміщений однією або більше  $R^{11}$  групами;

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  і  $R^8$  кожен незалежно вибирають з водню, галогену,  $C_1$ - $C_8$ алкілу,  $C_2$ - $C_8$ алкенілу,  $C_2$ - $C_8$ алкінілу,  $-(CR^9R^{10})_t(C_3\text{-}C_8\text{циклоалкілу})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tOR^{11}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-C(O)R^9$  і  $-C(O)_2R^9$ ;

кожен  $R^9$  і  $R^{10}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1$ - $C_8$ алкілу,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{10}$ арилу, 3-10-членного гетероциклілу і 5-9-членного гетероари-лу;

кожен  $R^{11}$  і  $R^{12}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1$ - $C_8$ алкілу,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{10}$ арилу, 3-10-членного гетероциклілу, 5-9-членного гетероари-лу,  $-CN$ , галогену,  $-(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$  і  $-(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$ , де кожна згадана  $C_1$ - $C_8$ алкільна,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкільна,  $C_6$ - $C_{10}$ арильна, 3-10-членна гетероциклільна і 5-9-членна гетероарильна група є необов'язково заміщеною однією або більше  $R^{15}$  групами;

кожен  $R^{15}$  незалежно вибирають з  $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_t(3-10\text{-членного гетероциклілу})$ ,  $-(CR^9R^{10})_t(C_3-C_8\text{циклоалкілу})$ ,  $-(CR^9R^{10})_t(5-9\text{-членного гетероарила})$ ,  $-(CR^9R^{10})_t(C_6-C_{10}\text{арила})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$ ,  $-(CR^9R^{10})_t(\text{галогену})$ ,  $-(CR^9R^{10})_t-OR^{16}$  і  $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$ , де кожен згаданий 3-10-членний гетероцикліл,  $C_3-C_8$ циклоалкіл, 5-9-членний гетероарил і  $C_6-C_{10}$ арил є необов'язково заміщеним однією або більше  $R^{16}$  групами;

кожен  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  і  $R^{18}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1-C_8$ алкілу,  $-(CH_2)_t(C_3-C_8\text{циклоалкілу})$ ,  $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}\text{арила})$ ,  $-(CH_2)_t(5-9\text{-членного гетероарила})$ ,  $-(CH_2)_t(3-10\text{-членного гетероциклілу})$ , галогену,  $-OCH_3$  і  $-OH$ ;

$R^{19}$  і  $R^{20}$  незалежно вибирають з водню і  $C_1-C_8$ алкілу; і

кожен  $t$  незалежно вибирають з 0, 1, 2, 3 і 4; або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

10. Сполука за будь-яким з пунктів 1-9, де  $R^2$  вибирають з піридилу, піразолілу, піримідинілу і імідазолілу, або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

11. Сполука за пунктом 10, де  $R^2$  вибирають з 2-піридинілу, 3-піридинілу, 4-піридинілу, 4-піразолілу, 3-піримідинілу і 4-імідазолілу, або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

12. Сполука за пунктом 11, де  $R^2$  є 4-піридинілом, або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

13. Сполука за будь-яким з пунктів 1-12, де  $R^3$  є водень, або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

14. Сполука за будь-яким з пунктів 1-13, де  $R^{19}$  і  $R^{20}$  є водень, або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

15. Фармацевтична композиція, що містить ефективну кількість принаймні однієї сполуки за будь-яким з пунктів 1-14 або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату і фармацевтично прийнятий носій.

16. Спосіб інгібування метаболізму у ссавця першої сполуки, яка метаболізується цитохромом P450, що включає введення згаданому ссавцю згаданої першої сполуки і ефективної кількості другої сполуки, де згадану другу сполуку вибирають з сполуки за будь-яким з пунктів 1-14 або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату.

17. Спосіб покращення фармакокінетики у ссавця першої сполуки, що включає введення згаданому ссавцю згаданої першої сполуки і ефективної кількості другої сполуки, де згадану другу сполуку вибирають з сполуки за будь-яким з пунктів 1-14 або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату.

18. Застосування першої сполуки і другої сполуки при одержанні медикаменту для лікування ВІЛ-інфекції у ВІЛ-інфікованого ссавця, де згадану першу сполуку вибирають з сполуки за будь-яким з пунктів 1-14 або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату і згаданою другою сполукою є проти-ВІЛ сполука.

19. Застосування першої сполуки і другої сполуки при одержанні медикаменту для покращення фармакокінетики згаданої другої сполуки у ссавця, де згадану першу сполуку вибирають з сполуки за будь-яким з пунктів 1-14 або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату і згадана друга сполука метаболізується цитохромом P450.

20. Застосування першої сполуки при одержанні медикаменту для покращення фармакокінетики у ссавця другої сполуки, де згадану першу сполуку вибирають з сполуки за будь-яким з пунктів 1-14 і згадана друга сполука метаболізується цитохромом P450.

Пріоритет цієї заявки заявлений по заявці Сполучених Штатів № 60/806,596, що подана 5 липня 2006, по заявці Сполучених Штатів № 60/910,988, що подана 10 квітня 2007 і по заявці Сполучених Штатів № 60/941,808, що подана 4 червня 2007, всі з яких включені сюди як посилання у всій їх повноті.

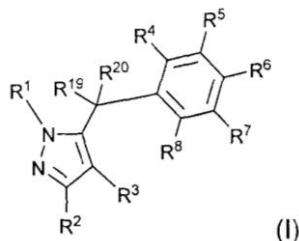
Система ферменту цитохрому P450 (CYP450) відповідає за біотрансформацію лікарських засобів з активної форми у неактивні метаболіти, що легко виводяться тілом. Крім того, швидкий метаболізм деяких лікарських засобів системою ферменту CYP450 може значною мірою змінювати їх фармакокінетичний (ФК) профіль і може призводити до субтерапевтичних рівнів в плазмі цих лікарських засобів з часом. В галузі протиінфекційної терапії, такої як лікування вірусних інфекцій, таких як вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), такі субтерапевтичні рівні лікарського засобу в плазмі можуть призводити до підвищення стійкості до вірусу.

Ритонавір (RTV) є інгібітором ВІЛ протеази (ІП), що продається на ринку, і який завдяки його здатності інгібувати фермент цитохром P450 3A4 також використовується для "підсилення" фармакокінетичної дії багатьох протиретровірусних лікарських засобів. Однак, RTV пов'язують із значними клінічними гастроінтестинальними і метаболічними побічними ефектами, що включають нудоту, блювоту, діарею і дисліпідемію. Введення низьких доз сполуки з сильною противірусною активністю також може сприяти вибору штамів ВІЛ стійких до лікарського засобу. Новий інгібітор CYP3A4 здатен підсилити противірусну ефективність RTV, але позбавлений противірусної активності і значних побічних ефектів буде забезпечувати значні переваги і терапевтичну цінність при лікуванні страждань обумовлених ВІЛ. Представлений винахід описує сполуки, що корисні при інгібуванні системи ферменту CYP450, і можуть використовуватись для підсилення фармакокінетичної дії лікарських засобів, з якими вони вво-



дяться, включаючи протиретровірусні. Також описуються фармацевтичні рецептури, що містять такі сполуки, способи їх одержання і способи їх застосування.

В одному з втілень, представлений винахід забезпечує сполуки формули (I),



(I)

де:

$R^1$  є  $C_1$ - $C_8$  алкіл,  $-(CR^9R^{10})_tR^{11}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{11}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{13}R^{14})$ ,  $-(CR^9R^{10})_t$ -(3-10 членний гетероциклі)- $R^{11}$  або  $-(CR^9R^{10})_t$ -(5-9 членний гетероарил)- $R^{11}$ ;

$R^2$  є 5-9 членний гетероарил, необов'язково заміщений однією або більше  $R^{11}$  груп;

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  і  $R^8$  кожен незалежно вибирають з водню, гало,  $C_1$ - $C_8$  алкілу,  $C_2$ - $C_8$  алкенілу,  $C_2$ - $C_8$  алкінілу,  $-(CR^9R^{10})_t(C_3$ - $C_8$  циклоалкіл),  $-(CR^9R^{10})_tOR^{11}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-C(O)R^9$  і  $-C(O)_2R^9$ ;

кожен  $R^9$  і  $R^{10}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1$ - $C_8$  алкілу,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{10}$  арилу, 3-10 членного гетероциклілу і 5-9 членного гетероарилу;

кожен  $R^{11}$  і  $R^{12}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1$ - $C_8$  алкілу,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{10}$  арилу, 3-10 членного гетероциклілу, 5-9 членного гетероарилу,  $-CN$ , гало,  $-(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$  і  $-(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$ , де кожна згадана  $C_1$ - $C_8$  алкільна,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкільна,  $C_6$ - $C_{10}$  арильна, 3-10 членна гетероциклільна і 5-9 членна гетероарильна групи є необов'язково заміщеною однією або більше  $R^{15}$  груп;

$R^{13}$  і  $R^{14}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1$ - $C_8$  алкілу і  $C_3$ - $C_8$  циклоалкілу, де згадані  $C_1$ - $C_8$  алкільні і  $C_3$ - $C_8$  циклоалкільні групи є необов'язково заміщеними однією або більше  $R^{15}$  груп; або

$R^{13}$  і  $R^{14}$ , разом з атомом азоту до якого вони приєднані, утворюють 3-10 членну гетероциклільную групу необов'язково заміщену однією або більше  $R^{15}$  груп;

кожен  $R^{15}$  незалежно вибирають з  $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_t$ -(3-10 членний гетероциклі),  $-(CR^9R^{10})_t(C_3$ - $C_8$  циклоалкіл),  $-(CR^9R^{10})_t$ -(5-9 членний гетероарил),  $-(CR^9R^{10})_t(C_6$ - $C_{10}$  арил),  $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$ ,  $-(CR^9R^{10})_t$ (гало),  $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$  і  $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$ , де кожен згаданий 3-10 членний гетероцикліл,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл, 5-9 членний гетероарил і  $C_6$ - $C_{10}$  арил є необов'язково заміщеним однією або більше  $R^{16}$  груп;

кожен  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  і  $R^{18}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1$ - $C_8$  алкілу,  $-(CH_2)_t(C_3$ - $C_8$  циклоалкіл),  $-(CH_2)_t(C_6$ - $C_{10}$  арил),  $-(CH_2)_t$ -(5-9 членний гетероарил),  $-(CH_2)_t$ -(3-10 членний гетероциклі), гало,  $-OCH_3$  і  $-OH$ ;

$R^{19}$  і  $R^{20}$  незалежно вибирають з водню і  $C_1$ - $C_8$  алкілу; і

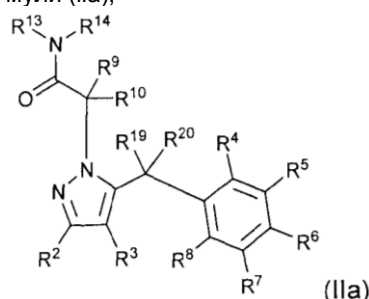
кожен  $t$  незалежно вибирають з 0, 1, 2, 3 і 4; або

їх фармацевтично прийнятну сіль або сольват.

В іншому втіленні забезпечуються сполуки формули (I), де  $R^{13}$  і  $R^{14}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1$ - $C_8$  алкілу і  $C_3$ - $C_8$  циклоалкілу, де згадані  $C_1$ - $C_8$  алкільні і  $C_3$ - $C_8$  циклоалкільні групи є необов'язково заміщеними однією або більше  $R^{15}$  груп.

В ще одному іншому втіленні забезпечуються сполуки формули (I), де  $R^{13}$  і  $R^{14}$ , разом з атомом азоту до якого вони приєднані, утворюють 3-10 членну гетероциклільную групу необов'язково заміщену однією або більше  $R^{15}$  груп.

Наступне втілення забезпечує сполуки формули (IIa),



(IIa)

де:

$R^2$  є 5-9 членний гетероарил, необов'язково заміщений однією або більше  $R^{11}$  груп;

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  і  $R^8$  кожен незалежно вибирають з водню, гало,  $C_1$ - $C_8$  алкілу,  $C_2$ - $C_8$  алкенілу,  $C_2$ - $C_8$  алкінілу,  $-(CR^9R^{10})_t(C_3$ - $C_8$  циклоалкіл),  $-(CR^9R^{10})_tOR^{11}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-C(O)R^9$  і  $-C(O)_2R^9$ ;

кожен  $R^9$  і  $R^{10}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1$ - $C_8$  алкілу,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{10}$  арилу, 3-10 членного гетероциклілу і 5-9 членного гетероарилу;

кожен  $R^{11}$  і  $R^{12}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1$ - $C_8$  алкілу,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{10}$  арилу, 3-10 членного гетероциклілу, 5-9 членного гетероарилу,  $-CN$ , гало,  $-(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$  і  $-(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$ , де кожна згадана  $C_1$ - $C_8$  алкільна,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкільна,  $C_6$ - $C_{10}$  арильна, 3-10 членна гетероциклільна і 5-9 членна гетероарильна групи є необов'язково заміщеною однією або більше  $R^{15}$  груп;

$R^{13}$  і  $R^{14}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1$ - $C_8$  алкілу і  $C_3$ - $C_8$  циклоалкілу, де згадані  $C_1$ - $C_8$  алкільні і  $C_3$ - $C_8$  циклоалкільні групи є необов'язково заміщеними однією або більше  $R^{15}$  груп; або

$R^{13}$  і  $R^{14}$ , разом з атомом азоту до якого вони приєднані, утворюють 3-10 членну гетероциклільную групу необов'язково заміщену однією або більше  $R^{15}$  груп;

кожен  $R^{15}$  незалежно вибирають з  $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_t$ -(3-10 членний гетероциклі),  $-(CR^9R^{10})_t(C_3$ - $C_8$  циклоалкіл),  $-(CR^9R^{10})_t$ -(5-9 членний гетероарил),  $-(CR^9R^{10})_t(C_6$ - $C_{10}$  арил),  $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$ ,  $-(CR^9R^{10})_t$ (гало),  $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$  і  $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$ , де кожен згаданий 3-10 членний гетероцикліл,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл, 5-9 членний гетероарил і  $C_6$ - $C_{10}$  арил є необов'язково заміщеним однією або більше  $R^{16}$  груп;

кожен  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  і  $R^{18}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1$ - $C_8$  алкілу,  $-(CH_2)_t(C_3$ - $C_8$  циклоалкіл),  $-(CH_2)_t(C_6$ - $C_{10}$  арил),  $-(CH_2)_t$ -(5-9 членний гетероарил),  $-(CH_2)_t$ -(3-10 членний гетероциклі), гало,  $-OCH_3$  і  $-OH$ ;

кожен  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  і  $R^{18}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1$ - $C_8$  алкілу,  $-(CH_2)_i(C_3$ - $C_8$  циклоалкіл),  $-(CH_2)_i(C_6$ - $C_{10}$  арил),  $-(CH_2)_i$  5-9 членний гетероа-

рил),  $-(CH_2)_t(3-10 \text{ членний гетероцикліл})$ , гало,  $-OCH_3$  і  $-OH$ ;

$R^{19}$  і  $R^{20}$  є водень, і

кожен  $t$  незалежно вибирають з 0, 1, 2, 3 і 4, або

їх фармацевтично прийнятну сіль або сольват.

Також забезпечуються сполуки формули (IIb),

де

$R^2$  є піридил, піразоліл, піримідиніл і імідазоліл, необов'язково заміщений однією або більше  $R^{11}$  груп,

$R^3$  є водень,

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^7$  і  $R^8$  є водень,

$R^6$  є гало,

кожен  $R^9$  і  $R^{10}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1$ - $C_8$  алкілу,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{10}$  арилу, 3-10 членного гетероциклілу і 5-9 членного гетероари-лу;

$R^{11}$  вибирають з водню,  $C_1$ - $C_8$  алкілу,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{10}$  арилу, 3-10 членного гетероциклілу, 5-9 членного гетероарилу,  $-CN$ , гало,  $-(CR^9R^{10})_tOR^{18}$  і  $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{18}$ , де кожна згадана  $C_1$ - $C_8$  алкільна,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкільна,  $C_6$ - $C_{10}$  арильна, 3-10 членна гетероциклільна і 5-9 членна гетероарильна групи є необов'язково заміщеною однією або більше  $R^{15}$  груп;

кожен  $R^{15}$  незалежно вибирають з  $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_t(3-10 \text{ членний гетероцикліл})$ ,  $-(CR^9R^{10})_t(C_3-C_8 \text{ циклоалкіл})$ ,  $-(CR^9R^{10})_t(5-9 \text{ членний гетероарил})$ ,  $-(CR^9R^{10})_t(C_6-C_{10} \text{ арил})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$ ,  $-(CR^9R^{10})_t(гало)$ ,  $-(CR^9R^{10})_t-OR^{16}$  і  $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$ , де кожен згаданий 3-10 членний гетероцикліл,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл, 5-9 членний гетероарил і  $C_6$ - $C_{10}$  арил є необов'язково заміщеним однією або більше  $R^{16}$  груп;

кожен  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  і  $R^{18}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1$ - $C_8$  алкілу,  $-(CH_2)_t(C_3-C_8 \text{ циклоалкіл})$ ,  $-(CH_2)_t(C_6-C_{10} \text{ арил})$ ,  $-(CH_2)_t(5-9 \text{ членний гетероарил})$ ,  $-(CH_2)_t(3-10 \text{ членний гетероцикліл})$ , гало,  $-OCH_3$  і  $-OH$ ;

$R^{19}$  і  $R^{20}$  є водень; і

кожен  $t$  незалежно вибирають з 0, 1, 2, 3 і 4;

або

їх фармацевтично прийнятну сіль або сольват.

В іншому втіленні забезпечуються сполуки формули (IIb), де:

$R^2$  є піридил;

$R^3$  є водень;

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^7$  і  $R^8$  є водень;

$R^6$  є гало;

кожен  $R^9$  і  $R^{10}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1$ - $C_8$  алкілу,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{10}$  арилу, 3-10 членного гетероциклілу і 5-9 членного гетероари-лу;

$R^{15}$  незалежно вибирають з  $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_t(3-10 \text{ членний гетероцикліл})$ ,  $-(CR^9R^{10})_t(C_3-C_8 \text{ циклоалкіл})$ ,  $-(CR^9R^{10})_t(5-9 \text{ членний гетероарил})$ ,  $-(CR^9R^{10})_t(C_6-C_{10} \text{ арил})$ ,

$-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$ ,  $-(CR^9R^{10})_t(гало)$ ,  $-(CR^9R^{10})_t-OR^{16}$  і  $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$ , де кожен згаданий 3-10 членний гетероцикліл,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл, 5-9 членний гетероарил і  $C_6$ - $C_{10}$  арил є необов'язково заміщеним однією або більше  $R^{16}$  груп;

кожен  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  і  $R^{18}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1$ - $C_8$  алкілу,  $-(CH_2)_t(C_3-C_8 \text{ циклоалкіл})$ ,  $-(CH_2)_t(C_6-C_{10} \text{ арил})$ ,  $-(CH_2)_t(5-9 \text{ членний гетероарил})$ ,  $-(CH_2)_t(3-10 \text{ членний гетероцикліл})$ , гало,  $-OCH_3$  і  $-OH$ ;

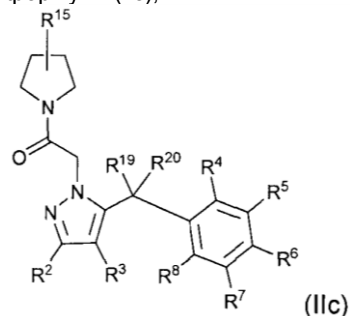
$R^{19}$  і  $R^{20}$  є водень; і

кожен  $t$  незалежно вибирають з 0, 1, 2, 3 і 4;

або

їх фармацевтично прийнятну сіль або сольват.

В іншому втіленні забезпечуються сполуки формули (IIc),



де:

$R^2$  є 5-9 членний гетероарил, необов'язково заміщений однією або більше  $R^{11}$  груп;

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  і  $R^8$  кожен незалежно вибирають з водню, гало,  $C_1$ - $C_8$  алкілу,  $C_2$ - $C_8$  алкенілу,  $C_2$ - $C_8$  алкінілу,  $-(CR^9R^{10})_t(C_3-C_8 \text{ циклоалкіл})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tOR^{11}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-C(O)R^9$  і  $-C(O)_2R^9$ ;

кожен  $R^9$  і  $R^{10}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1$ - $C_8$  алкілу,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{10}$  арилу, 3-10 членного гетероциклілу і 5-9 членного гетероари-лу;

кожен  $R^{11}$  і  $R^{12}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1$ - $C_8$  алкілу,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{10}$  арилу, 3-10 членного гетероциклілу, 5-9 членного гетероарилу,  $-CN$ , гало,  $-(CR^9R^{10})_tOR^{18}$  і  $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{18}$ , де кожна згадана  $C_1$ - $C_8$  алкільна,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкільна,  $C_6$ - $C_{10}$  арильна, 3-10 членна гетероциклільна і 5-9 членна гетероарильна групи є необов'язково заміщеною однією або більше  $R^{15}$  груп;

кожен  $R^{15}$  незалежно вибирають з  $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_t(3-10 \text{ членний гетероцикліл})$ ,  $-(CR^9R^{10})_t(C_3-C_8 \text{ циклоалкіл})$ ,  $-(CR^9R^{10})_t(5-9 \text{ членний гетероарил})$ ,  $-(CR^9R^{10})_t(C_6-C_{10} \text{ арил})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$ ,

кожен  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  і  $R^{18}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1$ - $C_8$  алкілу,  $-(CH_2)_i(C_3$ - $C_8$  циклоалкіл),  $-(CH_2)_i(C_6$ - $C_{10}$  арил),  $-(CH_2)_i(5$ - $9$  членний гетероа-

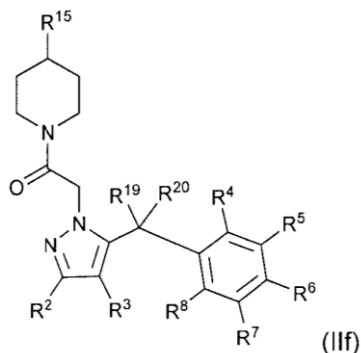
рил),  $-(CH_2)_t$  (3-10 членний гетероциклі), гало,  $-OCH_3$  і  $-OH$ ;

$R^{19}$  і  $R^{20}$  незалежно вибирають з водню і  $C_1-C_8$  алкілу, і

кожен  $t$  незалежно вибирають з 0, 1, 2, 3 і 4, або

їх фармацевтично прийнятну сіль або сольват.

Також тут забезпечуються сполуки формули (Ilf),



де

$R^2$  є 5-9 членний гетероарил, необов'язково заміщений однією або більше  $R^{11}$  груп;

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  і  $R^8$  кожен незалежно вибирають з водню, гало,  $C_1-C_8$  алкілу,  $C_2-C_8$  алкенілу,  $C_2-C_8$  алкінілу,  $-(CR^9R^{10})_t$  ( $C_3-C_8$  циклоалкіл),  $-(CR^9R^{10})_tOR^{11}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-C(O)R^9$  і  $-C(O)_2R^9$ ;

кожен  $R^9$  і  $R^{10}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1-C_8$  алкілу,  $C_3-C_8$  циклоалкілу,  $C_6-C_{10}$  арилу, 3-10 членного гетероциклілу і 5-9 членного гетероарилу кожен  $R^{11}$  і  $R^{12}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1-C_8$  алкілу,  $C_3-C_8$  циклоалкілу,  $C_6-C_{10}$  арилу, 3-10 членного гетероциклілу, 5-9 членного гетероарилу,  $-CN$ , гало,  $-(CR^{16}R^{17})_t$ ,  $OR^{18}$  і  $-(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$ , де кожна згадана  $C_1-C_8$  алкільна,  $C_3-C_8$  циклоалкільна,  $C_6-C_{10}$  арильна, 3-10 членна гетероциклільна і 5-9 членна гетероарильна групи є необов'язково заміщеною однією або більше  $R^{15}$  груп;

кожен  $R^{15}$  незалежно вибирають з  $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_t(3-10$  членний гетероциклі),  $-(CR^9R^{10})_t(C_3-C_8$  циклоалкіл),  $-(CR^9R^{10})_t(5-9$  членний гетероарил),  $-(CR^9R^{10})_t(C_6-C_{10}$  арил),  $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$ ,  $-(CR^9R^{10})_t$  (гало),  $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$  і  $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$ , де кожен згаданий 3-10 членний гетероцикліл,  $C_3-C_8$  циклоалкіл, 5-9 членний гетероарил і  $C_6-C_{10}$  арил є необов'язково заміщеним однією або більше  $R^{16}$  груп;

кожен  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  і  $R^{18}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1-C_8$  алкілу,  $-(CH_2)_t$  ( $C_3-C_8$  циклоалкіл),  $-(CH_2)_t$  ( $C_6-C_{10}$  арил),  $-(CH_2)_t$  (5-9 членний гетероарил),  $-(CH_2)_t$  (3-10 членний гетероциклі), гало,  $-OCH_3$  і  $-OH$ ;

$R^{19}$  і  $R^{20}$  незалежно вибирають з водню і  $C_1-C_8$  алкілу; і

кожен  $t$  незалежно вибирають з 0, 1, 2, 3 і 4; або

їх фармацевтично прийнятну сіль або сольват.

Також тут забезпечуються сполуки формули (Ilf), де:

$R^2$  є 5-9 членний гетероарил, необов'язково заміщений однією або більше  $R^{11}$  груп;

$R^3$  є водень;

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  і  $R^8$  кожен незалежно вибирають з водню, гало,  $C_1-C_8$  алкілу,  $C_2-C_8$  алкенілу,  $C_2-C_8$  алкінілу,  $-(CR^9R^{10})_t$  ( $C_3-C_8$  циклоалкіл),  $-(CR^9R^{10})_tOR^{11}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-C(O)R^9$  і  $-C(O)_2R^9$ ;

кожен  $R^9$  і  $R^{10}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1-C_8$  алкілу,  $C_3-C_8$  циклоалкілу,  $C_6-C_{10}$  арилу, 3-10 членного гетероциклілу і 5-9 членного гетероарилу;

кожен  $R^{11}$  і  $R^{12}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1-C_8$  алкілу,  $C_3-C_8$  циклоалкілу,  $C_6-C_{10}$  арилу, 3-10 членного гетероциклілу, 5-9 членного гетероарилу,  $-CN$ , гало,  $-(CR^{16}R^{17})_t$ ,  $OR^{18}$  і  $-(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$ , де кожна згадана  $C_1-C_8$  алкільна,  $C_3-C_8$  циклоалкільна,  $C_6-C_{10}$  арильна, 3-10 членна гетероциклільна і 5-9 членна гетероарильна групи є необов'язково заміщеною однією або більше  $R^{15}$  груп;

кожен  $R^{15}$  незалежно вибирають з  $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_t(3-10$  членний гетероциклі),  $-(CR^9R^{10})_t(C_3-C_8$  циклоалкіл),  $-(CR^9R^{10})_t(5-9$  членний гетероарил),  $-(CR^9R^{10})_t(C_6-C_{10}$  арил),  $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$ ,  $-(CR^9R^{10})_t$  (гало),  $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$  і  $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$ , де кожен згаданий 3-10 членний гетероцикліл,  $C_3-C_8$  циклоалкіл, 5-9 членний гетероарил і  $C_6-C_{10}$  арил є необов'язково заміщеним однією або більше  $R^{16}$  груп;

кожен  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  і  $R^{18}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1-C_8$  алкілу,  $-(CH_2)_t$  ( $C_3-C_8$  циклоалкіл),  $-(CH_2)_t$  ( $C_6-C_{10}$  арил),  $-(CH_2)_t$  (5-9 членний гетероарил),  $-(CH_2)_t$  (3-10 членний гетероциклі), гало,  $-OCH_3$  і  $-OH$ ;

$R^{19}$  і  $R^{20}$  є водень; і

кожен  $t$  незалежно вибирають з 0, 1, 2, 3 і 4; або

їх фармацевтично прийнятну сіль або сольват.

Також забезпечуються сполуки формули (Ilf),

де:

$R^2$  є піридил, піразоліл, піримідиніл і імідазоліл, необов'язково заміщений однією або більше  $R^{11}$  груп;

$R^3$  є водень;

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^7$  і  $R^8$  є водень;

$R^5$  є гало;

кожен  $R^9$  і  $R^{10}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1-C_8$  алкілу,  $C_3-C_8$  циклоалкілу,  $C_6-C_{10}$  арилу, 3-10 членного гетероциклілу і 5-9 членного гетероарилу;

$R^{11}$  вибирають з водню,  $C_1-C_8$  алкілу,  $C_3-C_8$  циклоалкілу,  $C_6-C_{10}$  арилу, 3-10 членного гетероциклілу, 5-9 членного гетероарилу,  $-CN$ , гало, -

$(\text{CR}^{16}\text{R}^{17})_t\text{OR}^{18}$  і  $-(\text{CR}^{16}\text{R}^{17})_t\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ , де кожна згадана  $\text{C}_1\text{-C}_8$  алкільна,  $\text{C}_3\text{-C}_8$  циклоалкільна,  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  арильна, 3-10 членна гетероциклільна і 5-9 членна гетероарильна групи є необов'язково заміщеною однією або більше  $\text{R}^{15}$  груп;

кожен  $\text{R}^{15}$  незалежно вибирають з -  $(\text{CR}^{9}\text{R}^{10})_t\text{R}^{16}$ ,  $-(\text{CR}^{9}\text{R}^{10})_t(3\text{-}10\text{ членний гетероцикліл})$ ,  $-(\text{CR}^{9}\text{R}^{10})_t(\text{C}_3\text{-C}_8\text{ циклоалкіл})$ ,  $-(\text{CR}^{9}\text{R}^{10})_t(5\text{-}9\text{ членний гетероарил})$ ,  $-(\text{CR}^{9}\text{R}^{10})_t(\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{ арил})$ ,  $-(\text{CR}^{9}\text{R}^{10})_t\text{N}(\text{R}^{16}\text{R}^{17})$ ,  $-(\text{CR}^{9}\text{R}^{10})_t\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ ,  $-(\text{CR}^{9}\text{R}^{10})_t\text{OR}^{16}$ ,  $-(\text{CR}^{9}\text{R}^{10})_t\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ ,  $-(\text{CR}^{9}\text{R}^{10})_t\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ ,  $-(\text{CR}^{9}\text{R}^{10})_t\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16}\text{R}^{17})$ ,  $-(\text{CR}^{9}\text{R}^{10})_t\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$ ,  $-(\text{CR}^{9}\text{R}^{10})_t\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17}\text{R}^{18})$ ,  $-(\text{CR}^{9}\text{R}^{10})_t\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{17}\text{R}^{18})$ ,  $-(\text{CR}^{9}\text{R}^{10})_t\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})\text{R}^{17}$ ,  $-(\text{CR}^{9}\text{R}^{10})_t\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{17}$ ,  $-(\text{CR}^{9}\text{R}^{10})_t\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17}\text{R}^{18})$ ,  $-(\text{CR}^{9}\text{R}^{10})_t(\text{гало})$ ,  $-(\text{CR}^{9}\text{R}^{10})_t\text{OR}^{16}$  і  $-(\text{CR}^{9}\text{R}^{10})_t\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ , де кожен згаданий 3-10 членний гетероцикліл,  $\text{C}_3\text{-C}_8$  циклоалкіл, 5-9 членний гетероарил і  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  арил є необов'язково заміщеним однією або більше  $\text{R}^{16}$  груп;

кожен  $\text{R}^{16}$ ,  $\text{R}^{17}$  і  $\text{R}^{18}$  незалежно вибирають з водню,  $\text{C}_1\text{-C}_8$  алкілу,  $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_3\text{-C}_8\text{ циклоалкіл})$ ,  $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{ арил})$ ,  $-(\text{CH}_2)_t(5\text{-}9\text{ членний гетероарил})$ ,  $-(\text{CH}_2)_t(3\text{-}10\text{ членний гетероцикліл})$ , гало,  $-\text{OCH}_3$  і  $-\text{OH}$ ;

$\text{R}^{19}$  і  $\text{R}^{20}$  є водень; і

кожен  $t$  незалежно вибирають з 0, 1, 2, 3 і 4; або

їх фармацевтично прийнятну сіль або сольват.

В іншому втіленні забезпечуються сполуки формули (Ilf), де:

$\text{R}^2$  є піридил;

$\text{R}^3$  є водень;

$\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^7$  і  $\text{R}^8$  є водень;

$\text{R}^6$  є гало;

кожен  $\text{R}^9$  і  $\text{R}^{10}$  незалежно вибирають з водню,  $\text{C}_1\text{-C}_8$  алкілу,  $\text{C}_3\text{-C}_8$  циклоалкілу,  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  арилу, 3-10 членного гетероциклілу і 5-9 членного гетероарилу;

$\text{R}^{15}$  незалежно вибирають з  $-(\text{CR}^{9}\text{R}^{10})_t\text{R}^{16}$ ,  $-(\text{CR}^{9}\text{R}^{10})_t(3\text{-}10\text{ членний гетероцикліл})$ ,  $-(\text{CR}^{9}\text{R}^{10})_t(\text{C}_3\text{-C}_8\text{ циклоалкіл})$ ,  $-(\text{CR}^{9}\text{R}^{10})_t(5\text{-}9\text{ членний гетероарил})$ ,  $-(\text{CR}^{9}\text{R}^{10})_t(\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{ арил})$ ,  $-(\text{CR}^{9}\text{R}^{10})_t\text{N}(\text{R}^{16}\text{R}^{17})$ ,  $-(\text{CR}^{9}\text{R}^{10})_t\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ ,  $-(\text{CR}^{9}\text{R}^{10})_t\text{OR}^{16}$ ,  $-(\text{CR}^{9}\text{R}^{10})_t\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ ,  $-(\text{CR}^{9}\text{R}^{10})_t\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ ,  $-(\text{CR}^{9}\text{R}^{10})_t\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16}\text{R}^{17})$ ,  $-(\text{CR}^{9}\text{R}^{10})_t\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$ ,  $-(\text{CR}^{9}\text{R}^{10})_t\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17}\text{R}^{18})$ ,  $-(\text{CR}^{9}\text{R}^{10})_t\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{17}\text{R}^{18})$ ,  $-(\text{CR}^{9}\text{R}^{10})_t\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})\text{R}^{17}$ ,  $-(\text{CR}^{9}\text{R}^{10})_t\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{17}$ ,  $-(\text{CR}^{9}\text{R}^{10})_t\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17}\text{R}^{18})$ ,  $-(\text{CR}^{9}\text{R}^{10})_t(\text{гало})$ ,  $-(\text{CR}^{9}\text{R}^{10})_t\text{OR}^{16}$  і  $-(\text{CR}^{9}\text{R}^{10})_t\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ , де кожен згаданий 3-10 членний гетероцикліл,  $\text{C}_3\text{-C}_8$  циклоалкіл, 5-9 членний гетероарил і  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  арил є необов'язково заміщеним однією або більше  $\text{R}^{16}$  груп;

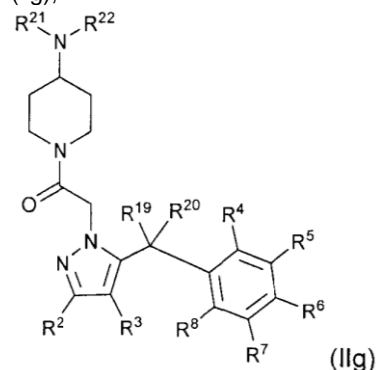
кожен  $\text{R}^{16}$ ,  $\text{R}^{17}$  і  $\text{R}^{18}$  незалежно вибирають з водню,  $\text{C}_1\text{-C}_8$  алкілу,  $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_3\text{-C}_8\text{ циклоалкіл})$ ,  $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{ арил})$ ,  $-(\text{CH}_2)_t(5\text{-}9\text{ членний гетероарил})$ ,  $-(\text{CH}_2)_t(3\text{-}10\text{ членний гетероцикліл})$ , гало,  $-\text{OCH}_3$  і  $-\text{OH}$ ;

$\text{R}^{19}$  і  $\text{R}^{20}$  є водень; і

кожен  $t$  незалежно вибирають з 0, 1, 2, 3 і 4; або

їх фармацевтично прийнятну сіль або сольват.

Також тут забезпечуються сполуки формули (IIg),



де:

$\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^{19}$  і  $\text{R}^{20}$  є такими як визначено для сполук формули (Mb);  $\text{R}^{21}$  є водень або  $\text{C}_1\text{-C}_8$  алкіл;

$\text{R}^{22}$  вибирають з водень,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{23}$ ,  $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{23}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{23}\text{R}^{24})$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{23}\text{R}^{24})$  і  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{23}\text{R}^{24})$ ; і

кожен  $\text{R}^{23}$  і  $\text{R}^{24}$  незалежно вибирають з водню і  $\text{C}_1\text{-C}_8$  алкілу; або

їх фармацевтично прийнятну сіль або сольват.

В ще одному іншому втіленні забезпечуються сполуки формули (IIg), де:

$\text{R}^2$  є піридил;

$\text{R}^3$  є водень;

$\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^7$  і  $\text{R}^8$  є водень;

$\text{R}^6$  є гало;

$\text{R}^{19}$  і  $\text{R}^{20}$  є водень;

$\text{R}^{21}$  є водень або  $\text{C}_1\text{-C}_8$  алкіл;

$\text{R}^{22}$  вибирають з водень,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{23}$ ,  $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{23}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{23}\text{R}^{24})$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{23}\text{R}^{24})$  і  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{23}\text{R}^{24})$ ; і

кожен  $\text{R}^{23}$  і  $\text{R}^{24}$  незалежно вибирають з водню і  $\text{C}_1\text{-C}_8$  алкілу; або

їх фармацевтично прийнятну сіль або сольват.

Наступне втілення забезпечує сполуки формули (IIg), де:

$\text{R}^2$  є піридил;

$\text{R}^3$  є водень;

$\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^7$  і  $\text{R}^8$  є водень;

$\text{R}^6$  є фтор;

$\text{R}^{19}$  і  $\text{R}^{20}$  є водень;

$\text{R}^{21}$  є водень або  $\text{C}_1\text{-C}_8$  алкіл;

$\text{R}^{22}$  вибирають з водень,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{23}$ ,  $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{23}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{23}\text{R}^{24})$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{23}\text{R}^{24})$  і  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{23}\text{R}^{24})$ ; і

кожен  $\text{R}^{23}$  і  $\text{R}^{24}$  незалежно вибирають з водню і  $\text{C}_1\text{-C}_8$  алкілу; або

їх фармацевтично прийнятну сіль або сольват.

Наступне втілення забезпечує сполуки формули (IIg), де:

$\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^{19}$  і  $\text{R}^{20}$  є такими як визначено для сполуки формули (IIb); і

$\text{R}^{21}$  і  $\text{R}^{22}$ , разом з атомом азоту до якого вони приєднані, утворюють 3-10-членну гетероциклільну групу; або

їх фармацевтично прийнятну сіль або сольват.

Інше втілення забезпечує сполуки формули (IIg), де:

$\text{R}^2$  є піридил;

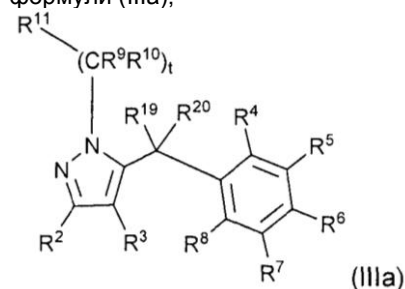
$\text{R}^3$  є водень;

$R^4, R^5, R^7$  і  $R^8$  є водень;  
 $R^6$  є гало;  
 $R^{19}$  і  $R^{20}$  є водень; і  
 $R^{21}$  і  $R^{22}$ , разом з атомом азоту до якого вони приєднані, утворюють 3-10-членну гетероциклічну групу; або

їх фармацевтично прийнятну сіль або сольват.  
 Інше втілення забезпечує сполуки формули (IIg), де:

$R^2$  є піридил;  
 $R^3$  є водень,  $R^4, R^5, R^7$  і  $R^8$  є водень,  $R^6$  є фтор,  
 $R^{19}$  і  $R^{20}$  є водень, і  
 $R^{21}$  і  $R^{22}$ , разом з атомом азоту до якого вони приєднані, утворюють 3-10-членну гетероциклічну групу; або

їх фармацевтично прийнятну сіль або сольват.  
 Ще одне наступне втілення забезпечує сполуки формули (IIIa),



$R^2$  є 5-9 членний гетероарил, необов'язково заміщений однією або більше  $R^{11}$  груп;

$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$  і  $R^8$  кожен незалежно вибирають з водню, гало,  $C_1$ - $C_8$  алкілу,  $C_2$ - $C_8$  алкенілу,  $C_2$ - $C_8$  алкінілу,  $-(CR^9R^{10})_t(C_3$ - $C_8$  циклоалкіл),  $-(CR^9R^{10})_tOR^{11}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-C(O)R^9$  і  $-C(O)_2R^9$ .

кожен  $R^9$  і  $R^{10}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1$ - $C_8$  алкілу,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{10}$  арилу, 3-10 членного гетероциклілу і 5-9 членного гетероари-лу;

кожен  $R^{11}$  і  $R^{12}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1$ - $C_8$  алкілу,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{10}$  арилу, 3-10 членного гетероциклілу, 5-9 членного гетероари-лу,  $-CN$ , гало,  $-(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$  і  $-(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$ , де кожна згадана  $C_1$ - $C_8$  алкільна,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкільна,  $C_6$ - $C_{10}$  арильна, 3-10 членна гетероциклільна і 5-9 членна гетероарильна групи є необов'язково заміщеною однією або більше  $R^{15}$  груп;

кожен  $R^{15}$  незалежно вибирають з  $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_t(3$ -10 членний гетероцикліл),  $-(CR^9R^{10})_t(C_3$ - $C_8$  циклоалкіл),  $-(CR^9R^{10})_t(5$ -9 членний гетероарил),  $-(CR^9R^{10})_t(C_6$ - $C_{10}$  арил),  $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$ ,  $-(CR^9R^{10})_t(гало)$ ,  $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$  і  $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$ , де кожен згаданий 3-10 членний гетероцикліл,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл 5-9 членний гетероарил і  $C_6$ - $C_{10}$  арил є необов'язково заміщеним однією або більше  $R^{16}$  груп;

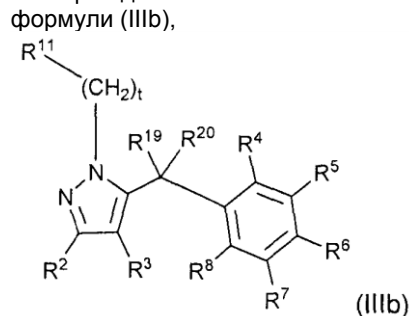
кожен  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  і  $R^{18}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1$ - $C_8$  алкілу,  $-(CH_2)_t(C_3$ - $C_8$  циклоалкіл),

$(CH_2)_t(C_6$ - $C_{10}$  арил),  $-(CH_2)_t(5$ -9 членний гетероарил),  $-(CH_2)_t(3$ -10 членний гетероцикліл), гало,  $-OCH_3$  і  $-OH$ ;

$R^{19}$  і  $R^{20}$  незалежно вибирають з водню і  $C_1$ - $C_8$  алкілу, і

кожен  $t$  незалежно вибирають з 0, 1, 2, 3 і 4; або

їх фармацевтично прийнятну сіль або сольват.  
 Ще одне інше втілення забезпечує сполуки формули (IIIb),



$R^2$  є 5-9 членний гетероарил, необов'язково заміщений однією або більше  $R^{11}$  груп;

$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$  і  $R^8$  кожен незалежно вибирають з водню, гало,  $C_1$ - $C_8$  алкілу,  $C_2$ - $C_8$  алкенілу,  $C_2$ - $C_8$  алкінілу,  $-(CR^9R^{10})_t(C_3$ - $C_8$  циклоалкіл),  $-(CR^9R^{10})_tOR^{11}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-C(O)R^9$  і  $-C(O)_2R^9$ .

кожен  $R^9$  і  $R^{10}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1$ - $C_8$  алкілу,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{10}$  арилу, 3-10 членного гетероциклілу і 5-9 членного гетероари-лу;

кожен  $R^{11}$  і  $R^{12}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1$ - $C_8$  алкілу,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{10}$  арилу, 3-10 членного гетероциклілу, 5-9 членного гетероари-лу,  $-CN$ , гало,  $-(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$  і  $-(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$ , де кожна згадана  $C_1$ - $C_8$  алкільна,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкільна,  $C_6$ - $C_{10}$  арильна, 3-10 членна гетероциклільна і 5-9 членна гетероарильна групи є необов'язково заміщеною однією або більше  $R^{15}$  груп;

кожен  $R^{15}$  незалежно вибирають з  $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_t(3$ -10 членний гетероцикліл),  $-(CR^9R^{10})_t(C_3$ - $C_8$  циклоалкіл),  $-(CR^9R^{10})_t(5$ -9 членний гетероарил),  $-(CR^9R^{10})_t(C_6$ - $C_{10}$  арил),  $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$ ,  $-(CR^9R^{10})_t(гало)$ ,  $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$  і  $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$ , де кожен згаданий 3-10 членний гетероцикліл,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл, 5-9 членний гетероарил і  $C_6$ - $C_{10}$  арил є необов'язково заміщеним однією або більше  $R^{15}$  груп;

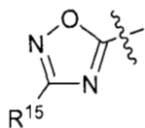
кожен  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  і  $R^{18}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1$ - $C_8$  алкілу,  $-(CH_2)_t(C_3$ - $C_8$  циклоалкіл),  $-(CH_2)_t(C_6$ - $C_{10}$  арил),  $-(CH_2)_t(5$ -9 членний гетероарил),  $-(CH_2)_t(3$ -10 членний гетероцикліл), гало,  $-OCH_3$  і  $-OH$ ;

$R^{19}$  і  $R^{20}$  незалежно вибирають з водню і  $C_1$ - $C_8$  алкілу; і

кожен  $t$  незалежно вибирають з 0, 1, 2, 3 і 4; або

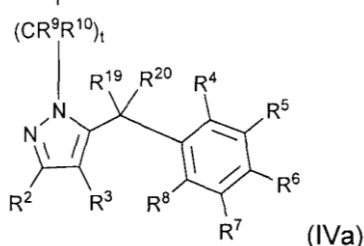
їх фармацевтично прийнятну сіль або сольват.

Інше втілення забезпечує сполуки формули (IIIb), де  $R^{11}$  є 5-9 членний гетероарил, де згаданий гетероарил необов'язково заміщений однією або більше  $R^{15}$  груп. В одному з втілень, в сполуках формули (IIIb),  $R^{11}$  є 5-членний гетероарил, де згаданий гетероарил необов'язково заміщений однією або більше  $R^{15}$  груп. Наступне втілення забезпечує сполуки формули (IIIb), де  $R^{11}$  є



В іншому втіленні забезпечуються сполуки формули (IVa),

(3-10 membered heterocyclyl)- $R^{11}$



де:

$R^2$  є 5-9 членний гетероарил, необов'язково заміщений однією або більше  $R^{11}$  груп;

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  і  $R^8$  кожен незалежно вибирають з водню, гало,  $C_1$ - $C_8$  алкілу,  $C_2$ - $C_8$  алкенілу,  $C_2$ - $C_8$  алкінілу,  $-(CR^9R^{10})_t(C_3$ - $C_8$  циклоалкіл),  $-(CR^9R^{10})_tOR^{11}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-C(O)R^9$  і  $-C(O)_2R^9$ ;

кожен  $R^9$  і  $R^{10}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1$ - $C_8$  алкілу,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{10}$  арилу, 3-10 членного гетероциклілу і 5-9 членного гетероарилу;

кожен  $R^{11}$  і  $R^{12}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1$ - $C_8$  алкілу,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{10}$  арилу, 3-10 членного гетероциклілу, 5-9 членного гетероарилу,  $-CN$ , гало,  $-(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$  і  $-(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$ , де кожна згадана  $C_1$ - $C_8$  алкільна,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкільна,  $C_6$ - $C_{10}$  арильна, 3-10 членна гетероциклільна і 5-9 членна гетероарильна групи є необов'язково заміщеною однією або більше  $R^{15}$  груп;

кожен  $R^{15}$  незалежно вибирають з  $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_t(3$ -10 членний гетероцикліл),  $-(CR^9R^{10})_t(C_3$ - $C_8$  циклоалкіл),  $-(CR^9R^{10})_t(5$ -9 членний гетероарил),  $-(CR^9R^{10})_t(C_6$ - $C_{10}$  арил),  $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$ ,  $-(CR^9R^{10})_t(гало)$ ,  $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$  і  $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$ , де кожен згаданий 3-10 членний гетероцикліл,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл, 5-9 членний гетероарил і  $C_6$ - $C_{10}$  арил є необов'язково заміщеним однією або більше  $R^{16}$  груп;

кожен  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  і  $R^{18}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1$ - $C_8$  алкілу,  $-(CH_2)_t(C_3$ - $C_8$  циклоалкіл),  $-(CH_2)_t(C_6$ - $C_{10}$  арил),  $-(CH_2)_t(5$ -9 членний гетероа-

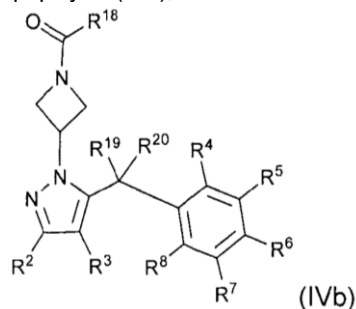
рил),  $-(CH_2)_t(3$ -10 членний гетероцикліл), гало,  $-OCH_3$  і  $-OH$ ;

$R^{19}$  і  $R^{20}$  незалежно вибирають з водню і  $C_1$ - $C_8$  алкілу; і

кожен  $t$  незалежно вибирають з 0, 1, 2, 3 і 4; або

їх фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

Ще одне інше втілення забезпечує сполуки формули (IVb),



де:

$R^2$  є 5-9 членний гетероарил, необов'язково заміщений однією або більше  $R^{11}$  груп;

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  і  $R^8$  кожен незалежно вибирають з водню, гало,  $C_1$ - $C_8$  алкілу,  $C_2$ - $C_8$  алкенілу,  $C_2$ - $C_8$  алкінілу,  $-(CR^9R^{10})_t(C_3$ - $C_8$  циклоалкіл),  $-(CR^9R^{10})_tOR^{11}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-C(O)R^9$  і  $-C(O)_2R^9$ ;

кожен  $R^9$  і  $R^{10}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1$ - $C_8$  алкілу,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{10}$  арилу, 3-10 членного гетероциклілу і 5-9 членного гетероарилу;

кожен  $R^{11}$  і  $R^{12}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1$ - $C_8$  алкілу,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкілу,  $C_6$ - $C_{10}$  арилу, 3-10 членного гетероциклілу, 5-9 членного гетероарилу,  $-CN$ , гало,  $-(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$  і  $-(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$ , де кожна згадана  $C_1$ - $C_8$  алкільна,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкільна,  $C_6$ - $C_{10}$  арильна, 3-10 членна гетероциклільна і 5-9 членна гетероарильна групи є необов'язково заміщеною однією або більше  $R^{15}$  груп;

кожен  $R^{15}$  незалежно вибирають з  $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_t(3$ -10 членний гетероцикліл),  $-(CR^9R^{10})_t(C_3$ - $C_8$  циклоалкіл),  $-(CR^9R^{10})_t(5$ -9 членний гетероарил),  $-(CR^9R^{10})_t(C_6$ - $C_{10}$  арил),  $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$ ,  $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$ ,  $-(CR^9R^{10})_t(гало)$ ,  $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$  і  $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$ , де кожен згаданий 3-10 членний гетероцикліл,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл, 5-9 членний гетероарил і  $C_6$ - $C_{10}$  арил є необов'язково заміщеним однією або більше  $R^{16}$  груп;

кожен  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  і  $R^{18}$  незалежно вибирають з водню,  $C_1$ - $C_8$  алкілу,  $-(CH_2)_t(C_3$ - $C_8$  циклоалкіл),  $-(CH_2)_t(C_6$ - $C_{10}$  арил),  $-(CH_2)_t(5$ -9 членний гетероарил),  $-(CH_2)_t(3$ -10 членний гетероцикліл), гало,  $-OCH_3$  і  $-OH$ ;

$R^{19}$  і  $R^{20}$  незалежно вибирають з водню і  $C_1$ - $C_8$  алкілу; і

кожен  $t$  незалежно вибирають з 0, 1, 2, 3 і 4; або



їх фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

В іншому втіленні забезпечуються будь-які сполуки формули (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIf), (IIg), (IIla), (IIlb), (IVa) або (IVb), де  $R^2$  вибирають з піридилу, піразолілу, піримідинілу і імідазолілу. Також забезпечуються будь-які сполуки (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIf), (IIla), (IIlb), (IVa) або (IVb), де  $R^2$  вибирають з 2-піридинілу, 3-піридинілу, 4-піридинілу, 4-піразолілу, 3-піримідинілу і 4-імідазолілу. В іншому втіленні забезпечуються будь-які сполуки формули (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIf), (IIg), (IIla), (IIlb), (IVa) або (IVb), де  $R^2$  є 4-піридиніл.

Наступне втілення забезпечує будь-які сполуки формули (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIf), (IIg), (IIla), (IIlb), (IVa) або (IVb), де  $R^3$  є водень.

В ще одному іншому втіленні забезпечуються будь-які сполуки формули (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIf), (IIg), (IIla), (IIlb), (IVa) або (IVb), де  $R^{19}$  і  $R^{20}$  є водень.

Також тут забезпечуються будь-які сполуки формули (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIf), (IIg), (IIla), (IIlb), (IVa) або (IVb), де  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^7$  і  $R^8$  є водень і  $R^6$  є гало. Також забезпечуються будь-які сполуки формули (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIf), (IIg), (IIla), (IIlb), (IVa) або (IVb), де  $R^6$  є хлор або фтор, інше втілення забезпечує будь-які сполуки формули (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIf), (IIg), (IIla), (IIlb), (IVa) або (IVb), де  $R^6$  є фтор.

Наступне втілення забезпечує сполуки, що вибирають з наступного переліку:

4-[5-(4-фторбензил)-1-(2-метоксиетил)-1Н-піразол-3-іл]піридин;

1-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]пропан-2-ол;

N-циклобутил-2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетамід;

N-(1,1-диметил-2-морфолін-4-ілетил)-2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетамід;

2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]-N-(2-морфолін-4-ілетил)ацетамід;

2-(4-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил)піперазин-1-іл)піримідин;

N-(2-аміно-2-метилпропіл)-2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетамід;

2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]-N-ізопропілацетамід;

4-(5-(4-фторбензил)-1-[(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил]-1Н-піразол-3-іл)піридин;

2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетамід;

1-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил]-4-метилпіперазин;

1-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил)піперазин;

2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]-N-[(2R)-2-гідроксипропіл]ацетамід;

2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]-N-[(2S)-2-гідроксипропіл]ацетамід;

(3R)-1-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил)піролідін-3-амін;

4-[5-(4-фторбензил)-1-(1-пропіонілазетидин-3-іл)-1Н-піразол-3-іл]піридин;

4-(3-[3-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл]-3-оксопропіл)морфолін;

2-[(3-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл)карбоніл]піримідин;

5-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]метил]-1,2,4-оксадіазол-3-карбоксамід;

4-(5-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]метил]-1,2,4-оксадіазол-3-іл)морфолін;

N-[2-(ацетиламіно)-2-метилпропіл]-2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетамід;

(3R)-1-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил]-N,N-диметилпіролідін-3-амін;

(3S)-1-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил]-N,N-диметилпіролідін-3-амін;

1-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил]-N-метилпіролідін-3-амін;

[(2R)-1-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил)піролідін-2-іл]метанол;

1-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил)піперазин-3-ол;

[(2S)-1-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил)піролідін-2-іл]метанол;

2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]-N-(2-піразин-2-ілетил)ацетамід;

N-[(1-етил-1Н-імідазол-2-іл)метил]-2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетамід;

N-[(5-етил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метил]-2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетамід;

2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]-N-[(5-фторпіримідин-2-іл)метил]ацетамід;

2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]-N-(1-метил-2-піразин-2-ілетил)ацетамід;

2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]-N-(транс-4-гідроксициклогексил)-N-метилацетамід;

(1R,2S)-2-[(5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил)аміно]циклопентанкарбоксамід;

2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]-N-[1-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)етил]ацетамід;

2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]-N-[(3-метилізоксазол-5-іл)метил]ацетамід;

2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]-N-[(1-метил-1Н-імідазол-2-іл)метил]ацетамід;

2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]-N-[(5-метилізоксазол-3-іл)метил]ацетамід;

N-[(1,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)метил]-2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетамід;

2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]-N-[(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил]ацетамід;

2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]-N-[2-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил]ацетамід;

1-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил]-4-

[метил(пропіл)аміно]піперазин-4-карбоксамід;

N-(1,1-діоксидотетрагідро-3-тієніл)-2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетамід;  
 2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]-N-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]ацетамід;  
 2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]-N-(цис-4-гідроксициклогексил)ацетамід;  
 2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]-N-(транс-4-гідроксициклогексил)ацетамід;  
 4-[5-(4-фторбензил)-1-[2-оксо-2-(4-піридин-2-іл)піперазин-1-іл]етил]-1Н-піразол-3-іл]піримідин;  
 1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил]азетидин-3-ол;  
 N-(1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил]піролідин-3-іл)-N-метилацетамід;  
 N-[(3R)-1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил]піролідин-3-іл]ацетамід;  
 N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил}піперидин-4-іл)пропанамід;  
 N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил}піперидин-4-іл)етансульфонамід;  
 4-[(3R)-1-{5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил]піролідин-3-іл]морфолін;  
 N-(1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил]піперидин-4-іл)-2-метилпропанамід,  
 метил (1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил]піперидин-4-іл)карбамат,  
 1-етил-3-(1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил]піперидин-4-іл)сечовина,  
 1-(1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил]піперидин-4-іл)-3-метилсечовина,  
 2-(4-[[5-(4-фторбензил)-3-(1Н-імідазол-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піримідин,  
 N-(1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил]піперидин-4-іл)-N-метилацетамід,  
 N-(1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил]піперидин-4-іл)-N-метилетансульфонамід,  
 2-[5-(4-фторбензил)-3-(1Н-імідазол-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-N-ізопропілацетамід,  
 ізопропіл (1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил]піперидин-4-іл)метилкарбамат,  
 етил (1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил]піперидин-4-іл)метилкарбамат,  
 етил (1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил]піперидин-4-іл)карбамат,  
 3-етил-1-(1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил]піперидин-4-іл)-1-метилсечовина,  
 ізопропіл (1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил]піперидин-4-іл)карбамат,  
 1-(1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил]піперидин-4-іл)-1,3-диметилсечовина,  
 3-(1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил]піперидин-4-іл)-1,3-оксазолідин-2-он,

N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-(1Н-імідазол-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]ацетил}піперидин-4-іл)метансульфонамід,  
 4-[1-{2-[4-(1,1-діоксидізотіазолідин-2-іл)піперидин-1-іл]-2-оксоетил}-5-(4-фторбензил)-1Н-піразол-3-іл]піридин,  
 4-(1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил]азетидин-3-іл)морфолін,  
 N-(1-[[5-(4-фторбензил)-3-(1Н-імідазол-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]ацетил]піперидин-4-іл)-N-метилацетамід,  
 2-[5-(4-фторбензил)-3-(1Н-імідазол-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-N-(транс-4-гідроксициклогексил)-N-метилацетамід;  
 метил (1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил]азетидин-3-іл)карбамат;  
 N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил]азетидин-3-іл)метансульфонамід;  
 1-(1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил]азетидин-3-іл)-3-метилсечовина;  
 N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил]азетидин-3-іл)ацетамід;  
 метил (1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил]піролідин-3-іл)метилкарбамат;  
 1-(1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил]піролідин-3-іл)-1,3-диметилсечовина;  
 метил [(3S)-1-{5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил]піролідин-3-іл]карбамат;  
 1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил]-4-[2-(метилсульфоніл)етил]піперазин;  
 4-[5-(4-фторбензил)-1-{2-[3-(метилсульфоніл)піролідин-1-іл]-2-оксоетил}-1Н-піразол-3-іл]піридин; і  
 N-(1,1-диметил-2-морфолін-4-ілетил)-2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетамід; або  
 їх фармацевтично прийнятну сіль.  
 В іншому втіленні забезпечуються сполуки, що вибирають з наступного переліку:  
 1-(1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил]піперидин-4-іл)піролідин-2-он;  
 4-(5-(4-фторбензил)-1-{2-[4-(метилсульфоніл)піперидин-1-іл]-2-оксоетил}-1Н-піразол-3-іл)піридин;  
 1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил]-N-метил піперидин-4-амін;  
 1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил]піперидин-4-амін;  
 1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил]-N-ізопропілпіперидин-4-амін;  
 N-(1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил]піперидин-4-іл)-N-метилпропанамід;  
 N-(1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил]піперидин-4-іл)-N,2-диметилпропанамід;  
 N-(1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил]піперидин-4-іл)-N-метилциклобутанкарбоксамід;

N-(1-{[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл]-1H-піразол-1-іл}ацетил)піперидин-4-іл)-N-метилциклопропанкарбоксамід;

N-(1-{[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл]-1H-піразол-1-іл}ацетил)піперидин-4-іл)-N-метилметансульфонамід;

метил (1-{[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл]-1H-піразол-1-іл}ацетил)піперидин-4-іл)метилкарбамат;

N-(1-{[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл]-1H-піразол-1-іл}ацетил)піперидин-4-іл)-N'-ізопропіл-N-метилсечовина;

N-(1-{[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл]-1H-піразол-1-іл}aMe™n)іперnflMH-4-m)-/V-ізопропілсечовина;

N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл]-1H-піразол-1-іл}ацетил)піперидин-4-іл)циклобутанкарбоксамід;

N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл]-1H-піразол-1-іл}ацетил)піперидин-4-іл)метансульфонамід;

1-{[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл]-1H-піразол-1-іл}ацетил)піперидин-3-ол;

1-{[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл]-1H-піразол-1-іл}ацетил)-4-[метил(пропіл)аміно]піперидин-4-карбоксамід;

N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл]-1H-піразол-1-іл}ацетил)піперидин-4-іл)пропанамід;

N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл]-1H-піразол-1-іл}ацетил)піперидин-4-іл)етансульфонамід;

N-(1-{[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл]-1H-піразол-1-іл}ацетил)піперидин-4-іл)-2-метилпропанамід;

метил (1-{[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл]-1H-піразол-1-іл}ацетил)піперидин-4-іл)карбамат;

1-етил-3-(1-{[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл]-1H-піразол-1-іл}ацетил)піперидин-4-іл)сечовина;

1-(1-{[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл]-1H-піразол-1-іл}ацетил)піперидин-4-іл)-3-метилсечовина;

N-(1-{[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл]-1H-піразол-1-іл}ацетил)піперидин-4-іл)-N-метилацетамід;

N-(1-{[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл]-1H-піразол-1-іл}ацетил)піперидин-4-іл)-N-метилетансульфонамід;

ізопропіл (1-{[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл]-1H-піразол-1-іл}ацетил)піперидин-4-іл)метилкарбамат;

етил (1-{[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл]-1H-піразол-1-іл}ацетил)піперидин-4-іл)метилкарбамат;

етил (1-{[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл]-1H-піразол-1-іл}ацетил)піперидин-4-іл)карбамат;

3-етил-1-(1-{[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл]-1H-піразол-1-іл}ацетил)піперидин-4-іл)-1-метилсечовина;

ізопропіл (1-{[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл]-1H-піразол-1-іл}ацетил)піперидин-4-іл)карбамат;

1-(1-{[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл]-1H-піразол-1-іл}ацетил)піперидин-4-іл)-1,3-диметилсечовина;

3-(1-{[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл]-1H-піразол-1-іл}ацетил)піперидин-4-іл)-1,3-оксазолідин-2-он;

N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-(1H-імідазол-4-іл)-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-іл)метансульфонамід;

4-[1-{2-[4-(1,1-діоксидоізотіазолідин-2-іл)піперидин-1-іл]-2-оксоетил]-5-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]піридин і

N-(1-{[5-(4-фторбензил)-3-(1H-імідазол-4-іл)-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-іл)-N-метилацетамід, або їх фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

В іншому втіленні забезпечуються сполуки, що вибирають з:

1-ацетил-4-{[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл]-1H-піразол-1-іл}ацетил)піперазину, 2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл]-1H-піразол-1-іл)-N-(цис-4-гідроксициклогексил)-N-метилацетамід; 1'-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл]-1H-піразол-1-іл]ацетил)-1,4'-біпіперидин-2-ону; і 4-(1-{[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл]-1H-піразол-1-іл}ацетил)піперидин-4-іл)морфоліну; або їх фармацевтично прийнятної солі або сольвату.

В ще одному іншому втіленні забезпечуються сполуки, що вибирають з:

N-(1-{[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл]-1H-піразол-1-іл}ацетил)піперидин-4-іл)-N-метилацетамід; N-(1-{[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл]-1H-піразол-1-іл}ацетил)піперидин-4-іл)-N-метилпропанамід; N-(1-{[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл]-1H-піразол-1-іл}ацетил)піперидин-4-іл)-N,2-диметилпропанамід; 4-[1-{2-[4-(1,1-діоксидоізотіазолідин-2-іл)піперидин-1-іл]-2-оксоетил]-5-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]піридину; і N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл]-1H-піразол-1-іл}ацетил)піперидин-4-іл)метансульфонамід; або їх фармацевтично прийнятної солі або сольвату. В ще одному іншому втіленні забезпечується сполука N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл]-1H-піразол-1-іл}ацетил)піперидин-4-іл)метансульфонамід або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

Також забезпечуються фармацевтично прийнятні солі сполук включених сюди, де такі солі вибирають з мезилату і фосфату або їх фармацевтично прийнятних сольватів. В іншому втіленні забезпечуються фармацевтично прийнятні солі сполук включених сюди, де такі солі вибирають з мезилату або їх фармацевтично прийнятних сольватів. Також забезпечуються фармацевтично прийнятні солі N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл]-1H-піразол-1-іл}ацетил)піперидин-4-іл)метансульфонамід, де такі солі вибирають з мезилату і фосфату. В іншому втіленні забезпечується мезилатна сіль N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл]-1H-піразол-1-іл}ацетил)піперидин-4-іл)метансульфонамід. В ще одному втіленні забезпечується гідрат і безводна форма мезилатної солі N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл]-1H-піразол-1-іл}ацетил)піперидин-4-іл)метансульфонамід. Також включеною сюди є фосфатна сіль. N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл]-1H-піразол-1-іл}ацетил)піперидин-4-іл)метансульфонамід.

Також тут забезпечуються тверді форми будь-яким сполук включених сюди або їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати, що включають

Також включено в не кристалічна форма мезилатної солі N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил}піперидин-4-іл)метансульфонамід, що має характеристичні

піки в порошковій рентгенограмі, виражені в градусах два-тета,  $19,46 \pm 0,05$ ,  $15,03 \pm 0,05$  і  $21,70 \pm 0,05$ .

Наступне втілення забезпечує кристалічну форму мезилатної солі N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил}піперидин-4-іл)метансульфонаміду, що має характеристичний пік в порошковій рентгенограмі, виражений в градусах два-тета, приблизно при 18,78. Також забезпечується кристалічна форма мезилатної солі N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил}піперидин-4-іл)метансульфонаміду, що має характеристичні піки в порошковій рентгенограмі, виражені в градусах два-тета, приблизно при 18,78 і приблизно при 20,15. Також забезпечується кристалічна форма мезилатної солі N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил}піперидин-4-іл)метансульфонаміду, що має характеристичні піки в порошковій рентгенограмі, виражені в градусах два-тета, приблизно при 18,78, приблизно при 20,15 і приблизно при 16,51. Наступне втілення забезпечує кристалічну форму мезилатної солі N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил}піперидин-4-іл)метансульфонаміду, що має характеристичний пік в порошковій рентгенограмі, виражений в градусах два-тета,  $18,78 \pm 0,05$ . Також забезпечується кристалічна форма мезилатної солі N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил}піперидин-4-іл)метансульфонаміду, що має характеристичні піки в порошковій рентгенограмі, виражені в градусах два-тета,  $18,78 \pm 0,05$ ,  $20,15 \pm 0,05$  і  $16,51 \pm 0,05$ .

Також забезпечується кристалічна форма мезилатної солі N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил}піперидин-4-іл)метансульфонаміду, що має температуру плавлення від приблизно  $197^{\circ}\text{C}$  до приблизно  $201^{\circ}\text{C}$ .

Наступне втілення забезпечує кристалічну форму фосфатної солі N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил}піперидин-4-іл)метансульфонаміду, що має характеристичний пік в порошковій рентгенограмі, виражений в градусах два-тета, приблизно при 20,68. Також включеною є кристалічна форма фосфатної солі N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил}піперидин-4-іл)метансульфонаміду, що має характеристичні піки в порошковій рентгенограмі, виражені в градусах два-тета, приблизно при 20,68 і приблизно при 18,33. Також включеною є кристалічна форма фосфатної солі N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил}піперидин-4-іл)метансульфонаміду, що має характеристичні піки в порошковій рентгенограмі, виражені в градусах два-тета, приблизно при 20,68, приблизно при 18,33 і приблизно при 19,43. Наступне втілення забезпечує кристалічну форму фосфатної солі N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил}піперидин-4-іл)метансульфонаміду, що має характеристичний пік в порошковій рентгенограмі, виражений в градусах два-тета,  $20,68 \pm 0,05$ . Також включеною є кристалічна форма фосфатної солі N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил}піперидин-4-іл)метансульфонаміду, що має характеристичні піки в порошковій рентгенограмі, виражені в градусах два-тета,  $20,68 \pm 0,05$ ,  $18,33 \pm 0,05$  і  $19,43 \pm 0,05$ .

Також забезпечується кристалічна форма фосфатної солі N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил}піперидин-4-іл)метансульфонаміду, що має характеристичні піки в порошковій рентгенограмі, виражені в градусах два-тета,  $20,68 \pm 0,05$ ,  $18,33 \pm 0,05$  і  $19,43 \pm 0,05$ .

Також забезпечується кристалічна форма фосфатної солі N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил}піперидин-4-іл)метансульфонаміду, що має температуру плавлення від приблизно  $213^{\circ}\text{C}$  до  $220^{\circ}\text{C}$ .

В інших втіленнях забезпечуються фармацевтичні композиції, що містять ефективну кількість принаймні, однієї з будь-яких сполук формули (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIf), (IIg), (IIIa), (IIIb), (IVa) або (IVb) і фармацевтично прийнятний носій.

Представлений винахід також забезпечує фармацевтичні композиції, що містять ефективну кількість принаймні однієї сполуки формули (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIf), (IIg), (III), (IIIb), (IVa) або (IVb) і фармацевтично прийнятний носій. Також забезпечується тут такі фармацевтичні композиції, що додатково містять ефективну кількість принаймні однієї додаткової сполуки, що метаболізується цитохром P450. Також забезпечуються такі фармацевтичні композиції, де згаданою принаймні однією додатковою сполукою є 6-циклопентил-6-[2-(2,6-діетилпіридин-4-іл)етил]-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он або її фармацевтично прийнятна сіль.

Також забезпечуються такі фармацевтичні композиції, де згаданою принаймні однією додатковою сполукою є проти-ВІЛ сполука. Також забезпечуються такі фармацевтичні композиції, де згаданою принаймні однією додатковою сполукою є інгібітор ВІЛ протеази. В ще одному іншому втіленні забезпечуються такі фармацевтичні композиції, де згадану принаймні одну додаткову сполуку вибирають з ампренавіру, CGP-73547, CGP-61755, DMP-450, нелфінавіру, ритонавіру, саквінавіру, інвіразу, лопінавіру, TMC-126, атазанавіру, палінавіру, GS-3333, KN 1-413, KNI-272, LG-71350, CGP-61755, PD 173606, PD 177298, PD 178390, PD 178392, U-140690, ABT-378, DMP-450, AG-1776, MK-944, VX-478, індинавіру, типранавіру, дуранавіру, DPC-681, DPC-684, (4R)-N-аліл-3-[(2S,3S)-2-гідрокси-3-[(3-гідрокси-2-метилбензоїл)аміно]-4-фенілбутаноїл]-5,5-диметил-1,3-тіазолідин-4-карбоксаміду і кальцію фосампренавіру. Ще одне інше втілення забезпечує такі фармацевтичні композиції, де згадану принаймні одну додаткову сполуку вибирають з ампренавіру, нелфінавіру, ритонавіру, саквінавіру, інвіразу, лопінавіру, атазанавіру, палінавіру, індинавіру, типранавіру,

дуранавіру, (4R)-N-аліл-3-((2S,3S)-2-гідрокси-3-((3-гідрокси-2-метилбензоїл)аміно)-4-фенілбутаноїл)-5,5-диметил-1,3-тіазолідин-4-карбоксаміду і кальцію фосампренавіру. Інше втілення забезпечує такі фармацевтичні композиції, де згадану принаймні однією додатковою сполукою є (4R)-N-аліл-3-((2S,3S)-2-гідрокси-3-((3-гідрокси-2-метилбензоїл)аміно)-4-фенілбутаноїл)-5,5-диметил-1,3-тіазолідин-4-карбоксамід.

Ще одне інше втілення забезпечує такі фармацевтичні композиції, що містять принаймні одну сполуку формули (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIf), (IIg), (IIIa), (IIIb), (IVa) або (IVb) і проти-ВІЛ сполуку, як комбіновану рецептуру для одночасного, окремого або послідовного введення ВІЛ-інфікованому ссавцю для лікування ВІЛ у згаданого ссавця.

Ще одне інше втілення забезпечує фармацевтичні композиції, що містять ефективну кількість (N-((1S)-3-[3-ізопропіл-5-метил-4H-1,2,4-триазол-4-іл]-оксо-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)-1-фенілпропіл)-4,4-дифторциклогексанкарбоксамід), етил 1-ендо-[8-((3S)-3-(ацетиламіно)-3-(3-фторфеніл)пропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилат або N-((1S)-3-[3-ендо-(5-ізобутирил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)-1-(3-фторфеніл)пропіл]ацетамід), принаймні одну сполуку формули (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIf), (IIg), (IIIa), (IIIb), (IVa) або (IVb) і фармацевтично прийнятний носій. Ще одне інше втілення забезпечує такі фармацевтичні композиції, що містять ефективну кількість (N-((1S)-3-[3-ізопропіл-5-метил-4H-1,2,4-триазол-4-іл]-оксо-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)-1-фенілпропіл)-4,4-дифторциклогексанкарбоксаміду), принаймні одну сполуку формули (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIf), (IIg), (IIIa), (IIIb), (IVa) або (IVb) і фармацевтично прийнятний носій.

Наступне втілення забезпечує способи інгібування метаболізму у ссавців першої сполуки, метаболізується цитохромом P450, що включає введення згаданому ссавцю згаданої першої сполуки і ефективної кількості другої сполуки, де згадану другу сполуку вибирають з сполук формули (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIf), (IIg), (IIIa), (IIIb), (IVa) або (IVb). Також забезпечуються такі способи, де згадану першою сполукою є проти-ВІЛ сполука. Також забезпечуються такі способи, де згадану проти-ВІЛ сполукою є інгібітор ВІЛ протеази. В ще одному іншому втіленні забезпечуються такі способи, де згаданий інгібітор ВІЛ протеази вибирають з ампренавіру, CGP-73547, CGP-61755, DMP-450, нелфінавіру, ритонавіру, саквінавіру, інвіразу, лопінавіру, TMC-126, атазанавіру, палінавіру, GS-3333, KN 1-413, KNI-272, LG-71350, CGP-61755, PD 173606, PD 177298, PD 178390, PD 178392, U-140690, ABT-378, DMP-450, AG-1776, MK-944, VX-478, індинавіру, типранавіру, дуранавіру, DPC-681, DPC-684, (4R)-N-аліл-3-((2S,3S)-2-гідрокси-3-((3-гідрокси-2-метилбензоїл)аміно)-4-фенілбутаноїл)-5,5-диметил-1,3-тіазолідин-4-карбоксаміду і кальцію фосампренавіру. В ще одному наступному втіленні забезпечуються такі способи, де згаданий інгібітор ВІЛ протеази вибирають з ампренавіру,

нелфінавіру, ритонавіру, саквінавіру, інвіразу, лопінавіру, атазанавіру, палінавіру, індинавіру, типранавіру, дуранавіру, (4R)-N-аліл-3-((2S,3S)-2-гідрокси-3-((3-гідрокси-2-метилбензоїл)аміно)-4-фенілбутаноїл)-5,5-диметил-1,3-тіазолідин-4-карбоксаміду і кальцію фосампренавіру. Також включеними є такі способи, де згаданим інгібітором ВІЛ протеази є (4R)-N-аліл-3-((2S,3S)-2-гідрокси-3-((3-гідрокси-2-метилбензоїл)аміно)-4-фенілбутаноїл)-5,5-диметил-1,3-тіазолідин-4-карбоксамід.

Також забезпечуються способи інгібування метаболізму у ссавців першою сполукою, що метаболізується цитохромом P450, що включає введення згаданому ссавцю згаданої першої сполуки і ефективної кількості другої сполуки, де згадану першою сполукою є 6-циклопентил-6-[2-(2,6-діетилпіридин-4-іл)етил]-3-((5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил)-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он або й фармацевтично прийнятна сіль і другою сполукою є будь-яка сполука формули (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIf), (IIg), (IIIa), (IIIb), (IVa) або (IVb).

Також включеними сюди є способи інгібування метаболізму у ссавців першою сполукою, що метаболізується цитохромом P450, що включає введення згаданому ссавцю згаданої першої сполуки і ефективної кількості другої сполуки, де згадану першою сполукою є (N-((1S)-3-[3-ізопропіл-5-метил-4H-1,2,4-триазол-4-іл]-оксо-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)-1-фенілпропіл)-4,4-дифторциклогексанкарбоксамід), етил 1-ендо-[8-((3S)-3-(ацетиламіно)-3-(3-фторфеніл)пропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилат або N-((1S)-3-[3-ендо-(5-ізобутирил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)-1-(3-фторфеніл)пропіл]ацетамід) і згадану другу сполукою є будь-яка сполука формули (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIf), (IIg), (IIIa), (IIIb), (IVa) або (IVb). Також тут забезпечуються такі способи, де згадану першою сполукою є (N-((1S)-3-[3-ізопропіл-5-метил-4H-1,2,4-триазол-4-іл]-оксо-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)-1-фенілпропіл)-4,4-дифторциклогексанкарбоксамід).

В іншому втіленні забезпечуються способи поліпшення фармакокінетики у ссавця першою сполукою, що включає введення згаданому ссавцю згаданої першої сполуки і ефективної кількості другої сполуки, де згадану другу сполуку вибирають з сполук формули (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIf), (IIg), (IIIa), (IIIb), (IVa) або (IVb). Також включеними сюди є такі способи, де згадану першою сполукою є 6-циклопентил-6-[2-(2,6-діетилпіридин-4-іл)етил]-3-((5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил)-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он або її фармацевтично прийнятна сіль. Наступне втілення забезпечує такі способи, де згадану першою сполукою є (N-((1S)-3-[3-ізопропіл-5-метил-4H-1,2,4-триазол-4-іл]-оксо-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)-1-фенілпропіл)-4,4-дифторциклогексанкарбоксамід) етил 1-ендо-[8-((3S)-3-(ацетиламіно)-3-(3-фторфеніл)пропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-метил-4,5,6,7-

тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилат або N-((1S)-3-[3-ендо-(5-Ізобутирил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-(3-фторфеніл)пропіл)ацетамід). Також включеними сюди є такі способи, де згаданою першою сполукою є (N-((1S)-3-[3-ізопропіл-5-метил-4H-1,2,4-триазол-4-іл]-окзо-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)-1-фенілпропіл)-4,4-дифторциклогексанкарбоксамід).

Також включеними сюди є способи поліпшення фармакокінетики у ссавця першою сполукою, що включає введення згаданому ссавцю згаданої першої сполуки і ефективної кількості другої сполуки, де згаданою першою сполукою є проти-ВІЛ сполука і де згадану другу сполуку вибирають з сполук формули (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIf), (IIg), (IIla), (IIlb), (IVa) або (IVb). Також включеними сюди є такі способи, де згаданою проти-ВІЛ сполукою є інгібітор ВІЛ протеази. В іншому втіленні забезпечуються такі способи, де згаданий інгібітор ВІЛ протеази вибирають з ампренавіру, CGP-73547, CGP-61755, DMP-450, нелфінавіру, ритонавіру, саквінавіру, інвіразу, лопінавіру, TMC-126, атазанавіру, палінавіру, GS-3333, KN 1-413, KNI-272, LG-71350, CGP-61755, PD 173606, PD 177298, PD 178390, PD 178392, U-140690, ABT-378, DMP-450, AG-1776, MK-944, VX-478, індинавіру, типранавіру, дуранавіру, DPC-681, DPC-684, (4R)-N-аліл-3-((2S,3S)-2-гідрокси-3-((3-гідрокси-2-метилбензоіл)аміно)-4-фенілбутаноіл)-5,5-диметил-1,3-тіазолідин-4-карбоксаміду і кальцію фосампренавіру. Також включеними є такі способи, де згаданий інгібітор ВІЛ протеази вибирають з ампренавіру, нелфінавіру, ритонавіру, саквінавіру, інвіразу, лопінавіру, атазанавіру, палінавіру, індинавіру, типранавіру, дуранавіру, (4R)-N-аліл-3-((2S,3S)-2-гідрокси-3-((3-гідрокси-2-метилбензоіл)аміно)-4-фенілбутаноіл)-5,5-диметил-1,3-тіазолідин-4-карбоксамід і кальцію фосампренавіру. Також включеними є такі способи, де згаданим інгібітором ВІЛ протеази є (4R)-N-аліл-3-((2S,3S)-2-гідрокси-3-((3-гідрокси-2-метилбензоіл)аміно)-4-фенілбутаноіл)-5,5-диметил-1,3-тіазолідин-4-карбоксамід. Наступне втілення забезпечує будь-який із згаданих вище способів, де введення згаданої першої і другої сполуки відбувається послідовно або де введення згаданої першої і другої сполуки відбувається одночасно.

Інше втілення забезпечує способи лікування ВІЛ у ВІЛ-інфікованого ссавця, що включає введення згаданому ссавцю ефективної кількості першої сполуки і ефективної кількості другої сполуки, де згаданою першою сполукою є проти-ВІЛ сполука і згадану другу сполуку вибирають з сполук формули (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIf), (IIg), (IIla), (IIlb), (IVa) або (IVb). інше втілення забезпечує такі способи, де згаданою першою сполукою є (N-((1S)-3-[3-ізопропіл-5-метил-4H-1,2,4-триазол-4-іл]-окзо-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)-1-фенілпропіл)-4,4-дифторциклогексанкарбоксамід), етил 1-ендо-{8-[(3S)-3-(ацетиламіно)-3-(3-фторфеніл)пропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилат або N-((1S)-3-[3-ендо-(5-Ізобутирил-

2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-(3-фторфеніл)пропіл)ацетамід). В ще одному іншому втіленні забезпечуються такі способи, де згаданою першою сполукою є (N-((1S)-3-[3-ізопропіл-5-метил-4H-1,2,4-триазол-4-іл]-окзо-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)-1-фенілпропіл)-4,4-дифторциклогексанкарбоксамід). Наступне втілення забезпечує такі способи, де згаданою першою сполукою є інгібітор ВІЛ протеази. Наступне втілення забезпечує такі способи, де згадану першу сполуку вибирають з ампренавіру, CGP-73547, CGP-61755, DMP-450, нелфінавіру, ритонавіру, саквінавіру, інвіразу, лопінавіру, TMC-126, атазанавіру, палінавіру, GS-3333, KN 1-413, KNI-272, LG-71350, CGP-61755, PD 173606, PD 177298, PD 178390, PD 178392, U-140690, ABT-378, DMP-450, AG-1776, MK-944, VX-478, індинавіру, типранавіру, дуранавіру, DPC-681, DPC-684, (4R)-N-аліл-3-((2S,3S)-2-гідрокси-3-((3-гідрокси-2-метилбензоіл)аміно)-4-фенілбутаноіл)-5,5-диметил-1,3-тіазолідин-4-карбоксаміду і кальцію фосампренавіру. Ще одне інше втілення забезпечує такі способи, де згадану першу сполуку вибирають з ампренавіру, нелфінавіру, ритонавіру, саквінавіру, інвіразу, лопінавіру, атазанавіру, палінавіру, індинавіру, типранавіру, дуранавіру, (4R)-N-аліл-3-((2S,3S)-2-гідрокси-3-((3-гідрокси-2-метилбензоіл)аміно)-4-фенілбутаноіл)-5,5-диметил-1,3-тіазолідин-4-карбоксаміду і кальцію фосампренавіру. Додатково тут забезпечуються такі способи, де згаданою першою сполукою є (4R)-N-аліл-3-((2S,3S)-2-гідрокси-3-((3-гідрокси-2-метилбензоіл)аміно)-4-фенілбутаноіл)-5,5-диметил-1,3-тіазолідин-4-карбоксамід. Наступне втілення забезпечує будь-який із згаданих вище способів, де введення згаданої першої і другої сполуки відбувається послідовно або де введення згаданої першої і другої сполуки відбувається одночасно.

Також забезпечуються тут способи інгібування реплікації ВІЛ у ВІЛ-інфікованого ссавця, що включає введення згаданому ссавцю ефективної кількості першої сполуки і ефективної кількості другої сполуки, де згаданою першою сполукою є сполука, що інгібує ВІЛ реплікацію і згадану другу сполуку вибирають з сполук формули (I), (IIa) (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIf), (IIg), (IIla), (IIlb), (IVa) або (IVb). Також забезпечуються такі способи, де згаданою першою сполукою є (N-((1S)-3-[3-ізопропіл-5-метил-4H-1,2,4-триазол-4-іл]-окзо-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)-1-фенілпропіл)-4,4-дифторциклогексанкарбоксамід), етил 1-ендо-{8-[(3S)-3-(ацетиламіно)-3-(3-фторфеніл)пропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилат або N-((1S)-3-[3-ендо-(5-Ізобутирил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-(3-фторфеніл)пропіл)ацетамід). Також включеними є такі способи, де згаданою першою сполукою є (N-((1S)-3-[3-ізопропіл-5-метил-4H-1,2,4-триазол-4-іл]-окзо-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)-1-фенілпропіл)-4,4-дифторциклогексанкарбоксамід). В ще одному іншому втіленні забезпечуються такі способи, де

згаданою першою сполукою є інгібітор ВІЛ протеази, інше втілення забезпечує такі способи, де згадану першу сполуку вибирають з ампренавіру, CGP-73547, CGP-61755, DMP-450, нелфінавіру, ритонавіру, саквінавіру, інвіразу, лопінавіру, TMC-126, атазанавіру, палінавіру, GS-3333, KN 1-413, KNI-272, LG-71350, CGP-61755, PD 173606, PD 177298, PD 178390, PD 178392, U-140690, ABT-378, DMP-450, AG-1776, MK-944, VX-478, індинавіру, типранавіру, дуранавіру, DPC-681, DPC-684, (4R)-N-аліл-3-((2S,3S)-2-гідрокси-3-((3-гідрокси-2-метилбензоїл)аміно)-4-фенілбутаноїл)-5,5-диметил-1,3-тіазолідин-4-карбоксаміду і кальцію фосампренавіру. Також включеними є такі способи, де згадану першу сполуку вибирають з ампренавіру, нелфінавіру, ритонавіру, саквінавіру, інвіразу, лопінавіру, атазанавіру, палінавіру, індинавіру, типранавіру, дуранавіру, (4R)-N-аліл-3-((2S,3S)-2-гідрокси-3-((3-гідрокси-2-метилбензоїл)аміно)-4-фенілбутаноїл)-5,5-диметил-1,3-тіазолідин-4-карбоксаміду і кальцію фосампренавіру. Ще одне інше втілення забезпечує такі способи, де згаданою першою сполукою є (4R)-N-аліл-3-((2S,3S)-2-гідрокси-3-((3-гідрокси-2-метилбензоїл)аміно)-4-фенілбутаноїл)-5,5-диметил-1,3-тіазолідин-4-карбоксамід. Також включеними є будь-які такі способи, де введення згаданої першої і другої сполуки відбувається послідовно або де введення згаданої першої і другої сполуки відбувається одночасно.

Наступне втілення забезпечує застосування першої сполуки і другої сполуки при одержанні медикаменту для лікування ВІЛ інфекції у ВІЛ-інфікованого ссавця, де згадану першу сполуку вибирають з сполук формули (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), (If), (Ilg), (IIla), (IIlb), (IVa) або (IVb) і згаданою другою сполукою є проти-ВІЛ сполука, інше втілення включає такі застосування, де згаданою другою сполукою є (N-((1S)-3-[3-ізопропіл-5-метил-4H-1,2,4-триазол-4-іл]-окзо-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)-1-фенілпропіл)-4,4-дифторциклогексанкарбоксамід), етил 1-ендо-{8-[(3S)-3-(ацетиламіно)-3-(3-фторфеніл)пропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилат або N-((1S)-3-[3-ендо-(5-ізобутирил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-(3-фторфеніл)пропіл)ацетамід). Також включеними сюди є такі застосування, де згаданою другою сполукою є (N-((1S)-3-[3-ізопропіл-5-метил-4H-1,2,4-триазол-4-іл]-окзо-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)-1-фенілпропіл)-4,4-дифторциклогексанкарбоксамід). Додатково включеними є такі застосування, де згаданою другою сполукою є інгібітор ВІЛ протеази. Також включеними є такі застосування, де згадану другу сполуку вибирають з ампренавіру, CGP-73547, CGP-61755, DMP-450, нелфінавіру, ритонавіру, саквінавіру, інвіразу, лопінавіру, TMC-126, атазанавіру, палінавіру, GS-3333, KN 1-413, KNI-272, LG-71350, CGP-61755, PD 173606, PD 177298, PD 178390, PD 178392, U-140690, ABT-378, DMP-450, AG-1776, MK-944, VX-478, індинавіру, типранавіру, дуранавіру, DPC-681, DPC-684, (4R)-N-аліл-3-((2S,3S)-2-

гідрокси-3-((3-гідрокси-2-метилбензоїл)аміно)-4-фенілбутаноїл)-5,5-диметил-1,3-тіазолідин-4-карбоксаміду і кальцію фосампренавіру. Також тут забезпечуються такі застосування, де згадану другу сполуку вибирають з ампренавіру, нелфінавіру, ритонавіру, саквінавіру, інвіразу, лопінавіру, атазанавіру, палінавіру, індинавіру, типранавіру, дуранавіру, (4R)-N-аліл-3-((2S,3S)-2-гідрокси-3-((3-гідрокси-2-метилбензоїл)аміно)-4-фенілбутаноїл)-5,5-диметил-1,3-тіазолідин-4-карбоксаміду і кальцію фосампренавіру. В ще одному іншому втіленні забезпечуються такі застосування, де згаданою другою сполукою є (4R)-N-аліл-3-((2S,3S)-2-гідрокси-3-((3-гідрокси-2-метилбензоїл)аміно)-4-фенілбутаноїл)-5,5-диметил-1,3-тіазолідин-4-карбоксамід.

Інше втілення включене сюди забезпечує застосування першої сполуки і другої сполуки при одержанні медикаменту для покращення фармакокінетики згаданої другої сполуки у ссавця, де згадану першу сполуку вибирають з сполук формули (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), (If), (Ilg), (IIla), (IIlb), (IVa) або (IVb) і згадана друга сполука метаболізується цитохромом P450. Також тут забезпечуються такі застосування, де згаданою другою сполукою є (N-((1S)-3-[3-ізопропіл-5-метил-4H-1,2,4-триазол-4-іл]-окзо-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)-1-фенілпропіл)-4,4-дифторциклогексанкарбоксамід), етил 1-ендо-{8-[(3S)-3-(ацетиламіно)-3-(3-фторфеніл)пропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилат або N-((1S)-3-[3-ендо-(5-ізобутирил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-(3-фторфеніл)пропіл)ацетамід). Наступне втілення забезпечує такі застосування, де згаданою другою сполукою є (N-((1S)-3-[3-ізопропіл-5-метил-4H-1,2,4-триазол-4-іл]-окзо-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)-1-фенілпропіл)-4,4-дифторциклогексанкарбоксамід). Інше втілення забезпечує такі застосування, де згаданою другою сполукою є проти-ВІЛ сполука. Також включеними є такі застосування, де другою сполукою є інгібітор ВІЛ протеази. Також забезпечуються такі застосування, де згадану другу сполуку вибирають з ампренавіру, CGP-73547, CGP-61755, DMP-450, нелфінавіру, ритонавіру, саквінавіру, інвіразу, лопінавіру, TMC-126, атазанавіру, палінавіру, GS-3333, KN 1-413, KNI-272, LG-71350, CGP-61755, PD 173606, PD 177298, PD 178390, PD 178392, U-140690, ABT-378, DMP-450, AG-1776, MK-944, VX-478, індинавіру, типранавіру, дуранавіру, DPC-681, DPC-684, (4R)-N-аліл-3-((2S,3S)-2-гідрокси-3-((3-гідрокси-2-метилбензоїл)аміно)-4-фенілбутаноїл)-5,5-диметил-1,3-тіазолідин-4-карбоксаміду і кальцію фосампренавіру. Наступне втілення забезпечує



такі застосування, де згаданою другою сполукою є (4R)-N-аліл-3-((2S,3S)-2-гідрокси-3-((3-гідрокси-2-метилбензоїл)аміно)-4-фенілбутаноїл)-5,5-диметил-1,3-тіазолідин-4-карбоксамід.

Також забезпечуються будь-які медикаменти описані тут, де згаданий медикамент призначений для одночасного, окремого або послідовного введення ВІЛ-інфікованому ссавцю для лікування ВІЛ.

В іншому втіленні забезпечуються будь-які описані вище способи або застосування, де ферментом цитохром P450 є 3A4 ізоформа.

Як тут використовується, терміни "включає" і "містить" використовуються в їх вільному необмеженому значенні.

Як тут використовується, термін "ВІЛ" означає Вірус імунodefіциту Людини. Термін "ВІЛ інтеграза," як тут використовується, означає інтегразу Вірусу Імунodefіциту Людини.

Термін "C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкіл," як тут використовується, означає насичені моновалентні вуглеводневі радикали, що мають нерозгалужену або розгалужену будову і містять від 1 до 8 атомів. Прикладами таких груп є, але не обмежується, метил, етил, пропіл, ізо-пропіл, н-бутил, ізо-бутил і трет-бутил.

Термін "C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> алкеніл", як тут використовується, якщо не вказано інше, включає алкільні замісники, що мають принаймні один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок, де алкіл є таким як визначено вище і включає E і Z ізомери згаданого алкенільного замісника і має від 2 до 8 атомів вуглецю.

Термін "C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> алкініл", як тут використовується, якщо не вказано інше, включає алкільні замісники, що мають принаймні один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок, де алкіл є таким як визначено вище і має від 2 до 8 атомів вуглецю.

Термін "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкіл" означає насичене, моноциклічне, конденсоване або спіро, поліциклічне кільце, що має загалом від 3 до 8 кільцевих атомів вуглецю. Прикладами таких груп є, але не обмежується, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклопентеніл, циклогексил, циклогептил і адамантил.

Термін "C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил", як тут використовується, означає групу похідну від ароматичного вуглеводню, що містить від 6 до 10 атомів вуглецю. Прикладами таких груп є, але не обмежується, феніл або нафтил. Терміни "Ph" і "феніл," як тут використовується, означає -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> групу. Термін "бензил," як тут використовується, означає -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> групу.

Термін "3-10 членний гетероцикліл" як тут використовується, означає неароматичну, моноциклічну, біциклічну, трициклічну або тетрациклічну групу, що загалом має від 3 до 10 атомів в його кільцевій системі і містить від 1 до 9 атомів вуглецю і від одного до чотирьох гетероатомів, кожен незалежно вибирають з O, S і N і, за умови, що кільце згаданої групи не містить два сусідні атоми O або два сусідні атоми S. Крім того, такі 3-10 членні гетероциклільні групи можуть включати поліциклічні, спіроциклічні системи. Також, такі групи можуть бути необов'язково бензоконденсованими. Крім того, такі 3-10 членні гетероциклільні групи можуть містити оксозамісник на будь-якому доступному атомі, що буде давати стабільну спо-

луку. Наприклад, така група може містити оксоатом по доступному атому вуглецю або атому азоту. Така група може містити більше ніж один оксозамісник, якщо хімічно можливо. Крім того, зрозуміло, що коли така C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> гетероциклільна група містить атом сірки, згаданий атом сірки може бути окисленим одним або двома атомами кисню даючи або сульфоксид, або сульфон. Прикладом 4-членної гетероциклічної групи є азетидиніл (похідне від азетидину). Прикладом 5-членної гетероциклічної групи є тіазоліл і прикладом 10 членної гетероциклічної групи є хінолініл. Додатковими прикладами таких C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> гетероциклільних груп є, але не обмежується, піролідиніл, тетрагідрофураніл, дигідрофураніл, тетрагідротієніл, тетрагідропіраніл, дигідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, піперидино, морфоліно, тіоморфоліно, тіоксаніл, піперазиніл, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, гомопіперидиніл, оксепаніл, тієпаніл, оксазепаніл, діазепініл, тіазепініл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, 2-піролініл, 3-піролініл, індолініл, 2H-піраніл, 4H-піраніл, діоксаніл, 1,3-діоксоланіл, піразолініл, дітіаніл, дітіоланіл, дигідропіраніл, дигідротієніл, дигідрофураніл, піразолідиніл, імідазолініл, імідазолідиніл, 3-азабіцикло[3.1.0]гексаніл, 3-азабіцикло[4.1.0]гептаніл, 3H-індоліл і хінолізиніл.

Термін "5-9 членний гетероарил", як тут використовується, означає ароматичну гетероциклічну групу, що загалом має від 5 до 9 атомів в її кільцевій системі і містить від 1 до 8 атомів вуглецю і від одного до чотирьох гетероатомів, кожен незалежно вибирають з O, S і N і, за умови, що кільце згаданої групи не містить два сусідні атоми O або два сусідні атоми S. Гетероциклічними групами є бензоконденсовані циклічні системи. Прикладами ароматичних гетероциклічних груп є піридиніл, імідазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, піримідиніл, піразоліл, тριαзоліл, піразиніл, тетразоліл, фурил, тієніл, ізоксазоліл, тіазоліл, оксазоліл, ізотіазоліл, піроліл, хінолініл, ізохінолініл, індоліл, бензімідазоліл, бензофураніл, цинолініл, індазоліл, індолізиніл, фталазиніл, піридазиніл, тριαзиніл, ізоіндоліл, птеридиніл, пуриніл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, фуразаніл, бензофуразаніл, бензотіофеніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, хіназолініл, хіноксалініл, нафтиридиніл і фуропіридиніл. Гетероарильні групи можуть бути C-приєднаними або N-приєднаними, коли таке можливо. Наприклад, група похідна від піролу може бути пірол-1-ілом (N-приєднана) або пірол-3-ілом (C-приєднана). Крім того, група похідна від імідазолу може бути імідазол-1-ілом (N-приєднана) або імідазол-3-ілом (C-приєднана).

Терміни "галоген" і "гало," як тут використовується, означає фтор, хлор, бром або йод.

Термін "заміщений" означає, що певна група або замісник несе один або більше замісників. Термін "незаміщений," означає, що певна група не несе замісників. Термін "необов'язково заміщений" означає, що певна група є незаміщеною або заміщеною одним або більше замісників. Зрозуміло, що в сполуках представленого винаходу, коли група згадується як "незаміщена" або є "заміщеною" декількома групами, тоді буде заповнюватись валентності всіх атомів у сполуці, валентності, що залишилися на такій групі, заповнюються воднем.

Наприклад, якщо  $C_6$  арильна група, також тут називається "феніл", заміщена одним додатковим замісником, фахівцю в цій галузі буде зрозуміло, що така група має 4 відкриті положення, зо залишились на атомах вуглецю  $C_6$  арильного кільця (6 початкових положень, мінус одне до якого приєднаний залишок сполуки представленого винаходу, мінус додатковий замісник, залишається 4). В таких випадках, 4 атоми вуглецю, що залишились, є зв'язаними з одним атомом водню для заповнення їх валентностей. Аналогічно, якщо  $C_6$  арильна група в представлених сполуках згадується як "дизаміщена," фахівцю в цій галузі буде зрозуміло, що це означає, що  $C_6$  арил має 3 атомів вуглецю, які є незаміщеними. Ці три незаміщені атоми вуглецю є зв'язаними з одним атомом водню для заповнення їх валентностей.

Термін "сольват", як тут використовується, означає фармацевтично прийнятний сольват сполуки представленого винаходу, що зберігає біологічну ефективність такої сполуки. Прикладами сольватів є, але не обмежується, сполуки винаходу у комбінації з водою, ізопропанолом, етанолом, метанолом, диметилсульфоксидом (ДМСО), етилацетатом, оцтовою кислотою, етаноламіном або і сумішами. Особливо розглядається, що в представленому винаході одна молекула розчинника може бути зв'язаною з одною молекулою сполуки представленого винаходу, такий як гідрат. Крім того, спеціально розглядається, що в представленому винаході більше ніж одна молекула розчинника може бути зв'язаною з одною молекулою сполуки представленого винаходу, такий як дигідрат. Крім того, спеціально розглядається, що в представленому винаході менше ніж одна молекула розчинника може бути зв'язаною з одною молекулою сполуки представленого винаходу, такий як гемігідрат. Крім того, сольвати представленого винаходу розглядаються як сольвати сполук представленого винаходу, що зберігають біологічну ефективність негідратованої форми сполуки.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль", як тут використовується, означає сіль сполуки представленого винаходу, що зберігає біологічну ефективність вільних кислот і основ певного похідного і що не є біологічно або іншим чином небажаною.

Терміни "кількість, що інгібує цитохром P450" і "кількість, що інгібує активність ферменту цитохром P450," як тут використовується, стосується кількості сполуки необхідної для зменшення активності ферментів цитохром P450 або особливо ізоформи ферменту цитохром P450 в присутності такої сполуки. Певну сполуку, що зменшує активність ферменту цитохрому P450 і кількість такої сполуки необхідної для цього може визначити за способами відомими середньому фахівцю в цій галузі і способами описаними тут.

Термін "інгібування", як тут використовується, стосується зменшення активності ферменту або ферментів цитохром P450 використовуючи агент, що здатен зменшувати таку активність або *in vitro*, або *in vivo* після введення ссавцю, такому як людина. Таке інгібування може мати місце завдяки безпосередньому інгібуванню ферменту або ферментів цитохром P450. Крім того, активність таких

ферментів цитохром P450 може бути зменшена в присутності такої сполуки, коли таке безпосереднє зв'язування ферменту і сполуку не має місця. Крім того, таке інгібування може бути конкурентним, неконкурентним або внеконкурентним, як описано в T.F. Woolf, Handbook of Drug Metabolism, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999. Таке інгібування може бути визначене використовуючи *in vitro* або *in vivo* системи або комбінації обох, використовуючи способи відомі середньому фахівцю в цій галузі.

Як тут використовується, термін "біодоступність" стосується системної доступності даної кількості хімічної сполуки, що вводиться ссавцю. Біодоступність можна оцінити шляхом вимірювання площини під кривою (ППК) або максимальної концентрації в сироватці або плазмі ( $C_{max}$ ) незміненої форми сполуки після введення сполуки ссавцю. ППК означає площу піку під кривою графіку концентрації сполуки в сироватці або плазмі вздовж ординати (Y-вісь) до часу вздовж абсциси (X-вісь). Загалом, ППК для певної сполуки можна розрахувати використовуючи способи відомі середньому фахівцю в цій галузі і як описано в G.S. Banker, Modern Pharmaceuticals, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, v. 72, Marcel Dekker, New York, Inc., 1996. Значення  $C_{max}$  визначається як максимальна концентрація сполуки, що досягається в сироватці або плазмі ссавця після введення сполуки ссавцю. Значення  $C_{max}$  певної сполуки можна виміряти використовуючи способи відомі середньому фахівцю в цій галузі. Фраза "збільшення біодоступності", як тут використовується, означає, що системна доступність першої сполуки, виміряної як ППК або  $C_{max}$ , у ссавця є більшою, коли вводиться разом з сполукою представленого винаходу, ніж коли таке спільне введення не має місця.

Термін "покращення фармакокінетики у ссавця" сполуки, як тут використовується, означає збільшення загальної дії на ссавця певної сполуки. Термін "дія", як тут використовується, стосується концентрації певної сполуки в плазмі ссавця, як виміряно протягом періоду часу. Збільшення дії на ссавця певної сполуки можна виміряти шляхом введення спочатку сполуки ссавцю в прийнятній формі і у відсутності введення сполуки винаходу, включаючи сполуки формули (I), (IIa) (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIf), (IIg), (IIIa), (IIIb), (IVa) або (IVb), відбір зразків плазми у визначений час і вимірювання кількості сполуки в плазмі використовуючи прийнятну аналітичну методику, таку як рідинна хроматографія або рідинна хроматографія/маспектроскопія. Потім повторювали те ж саме дослідження, за винятком того, що сполуку представленого винаходу, включаючи сполуки формули (I), (IIa) (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIf), (IIg), (IIIa), (IIIb), (IVa) або (IVb), вводили разом з певною сполукою. Визначали кількість певної сполуки присутньої в плазмі в певний час і концентрацію і час даних з всіх зразків переносили на графік. Розраховували площу під цією кривою і одержували дію на ссавця певної сполуки. Різниця в площинах під кривою в присутності і відсутності сполуки представленого винаходу, включаючи сполуки формули (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIf), (IIg), (IIIa), (IIIb), (IVa) або (IVb),

забезпечує значення збільшення дії певної сполуки в плазмі ссавця. Терміни "дія", "площа під кривою", і "площа під кривою концентрація/час" мають такі ж самі значення і можуть бути використані по черзі далі.

Терміни "введення", "призначення" і "дозування", як тут використовується стосується вивільнення сполуки або і фармацевтично прийнятної солі або сольвату або фармацевтичної композиції, що містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, ссавцю, так що сполука абсорбується в сироватку або плазму ссавця.

Терміни "спільне введення", як тут використовується, стосується введення комбінації першої сполуки і сполуки представленого винаходу або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату. Таке введення може бути здійснено так, що перша сполука і сполука представленого винаходу є частиною тієї ж самої композиції або частиною тієї ж самої одиничної дозованої форми. Спільне введення також включає введення першої сполуки і сполуки представленого винаходу окремо, але як частину того ж самого терапевтичного режиму. Для двох компонентів, якщо вводяться окремо, нема необхідності вводити по суті в той же самий час, хоча вони можуть бути введенні одночасно, якщо це бажано. Таким чином, спільне введення включає, наприклад, введення першої сполуки і сполуки представленого винаходу, як окремих доз або дозованих форм, але в той же самий час. Спільне введення також включає окреме введення в різний час і в будь-якому порядку.

Термін "фармацевтично прийнятна рецептура", як тут використовується, означає комбінацію сполуки винаходу або й фармацевтично прийнятної солі або сольвату і носій, розріджувач, і/або наповнювачі, що є сумісними із сполукою представленого винаходу і не шкідливі для їх реципієнта. Фармацевтичні рецептури можна одержати за методами відомими середньому фахівцю в цій галузі. Наприклад, сполуки представленого винаходу можна сформулювати із звичайними наповнювачами, розріджувачами або носіями і сформувати у таблетки, капсули і т.і. Прикладами наповнювачів, розріджувачів і носіїв, що є придатними для таких рецептур є наступні наповнювачі, такі як крохмаль, цукри, маніт і похідні кремнію, зв'язувальні агенти, такі як карбоксиметилцелюлоза і інші похідні целюлози, алпнати, желатин і полівінілпіролідон, зволожувальні агенти, такі як гліцерин, дезінтегрувальні агенти, такі як повідон, крохмальгліколят натрію, натрій карбоксиметилцелюлоза, агар, карбонат кальцію і бікарбонат натрію, агенти для уповільнення розчинення, такі як парафін, уповільнювачі ресорбції, такі як четвертинні амонієві сполуки, поверхнево-активні агенти, такі як ацетиловий спирт, моностеарат гліцерину, адсорбційні носи, такі як каолін і бентоніт, і змащувальні агенти, такі як тальк, стеарат кальцію і магнію і тверді полі етиленгліколі. Кінцеві фармацевтичні форми можуть бути пігулками, таблетками, порошками, лозенгами, саше, облатками або стерильними запакованими порошками і т.і., в залежності від типу використовуваного наповнювача. Крім того, спеціально планується, що фарма-

цевтично прийнятні рецептури представленого винаходу можуть містити більше ніж один активний інгредієнт. Наприклад, такі рецептури можуть містити більше ніж одну сполуку згідно з представленим винаходом. Альтернативно, такі рецептури можуть містити одну або більше сполук представленого винаходу і один або більше додаткових проти-ВІЛ агентів.

Термін "інгібування реплікації ВІЛ" означає ініціювання реплікації вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) в клітині. Така клітина може бути присутня *in vitro* або вона може бути присутня *in vivo*, таку як клітина ссавця, такого як людина. Таке інгібування може бути здійснюватись шляхом введення сполуки представленого винаходу або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, в клітину, таку як клітина ссавця, в ВІЛ-інпбувальній кількості. Якість інгібування ВІЛ реплікації в клітині, такої як клітина ссавця, можна виміряти використовуючи способи відомі середньому фахівцю в цій галузі. Наприклад, кількість сполуки винаходу може бути введена ссавцю або окремо, або як частина фармацевтично прийнятної рецептури. Потім у ссавця може бути відібраний зразок крові і може бути визначена кількість вірусу ВІЛ у зразку використовуючи способи відомі середньому фахівцю в цій галузі. Зменшення кількості вірусу ВІЛ у зразку порівняно із кількістю знайденою у крові перед введенням сполуки винаходу буде відображати інгібування реплікації вірусу ВІЛ у ссавця. Введення сполуки винаходу в клітину, таку як у ссавця, може бути у формі одиничної дози або ряду доз У випадку більше ніж однієї дози, дози можуть бути введенні за один день або вони можуть вводитись більше ніж один день.

Терміни "проти-ВІЛ сполуку" і "ВІЛ-інпбувальний агент," як тут використовується, означає сполуку або комбінацію сполук здатних інгібувати реплікацію ВІЛ в клітині, такої як клітина ссавця. Така сполука може інгібувати реплікацію ВІЛ будь-яким механізмом відомим середньому фахівцю в цій галузі.

Терміни "кількість, що інгібує вірус імунодефіциту людини", "ВІЛ-інпбувальна кількість" і "кількість, що інгібує реплікацію ВІЛ", як тут використовується, стосується кількості проти-ВІЛ сполуки або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, що необхідна для інгібування реплікації вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) *in vivo*, такої як у ссавця або *in vitro*. Кількість такої сполуки необхідна для викликання такого інгібування може бути визначена без надмірних зусиль використовуючи способи описані тут і відомі середньому фахівцю в цій галузі.

Терміни "терапевтично ефективна кількість" або "ефективна кількість", як тут використовується, означає кількість сполуки представленого винаходу або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, що, коли вводиться ссавцю, що потребує такого лікування, є достатньою для забезпечення лікування, як тут визначено. Таким чином, терапевтично ефективна кількість або ефективна кількість сполуки представленого винаходу або й фармацевтично прийнятної солі або сольвату, є кількістю достатньою для модулювання або інгібу-

вання активності певного цільового ферменту або біологічного процесу. Зокрема, сполуки представленого винаходу включаючи сполуки формули (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIla), (IIlb), (IVa) або (IVb), призначені для модулювання або інгібування активності ферменту або ферментів цитохром P450 або зокрема ізоформи ферменту P450, такої як 3A4 ізоформа, так що зменшується метаболізм додаткової сполуки таким ферментом або ферментами цитохром P450. Коли сполуки представленого винаходу, включаючи сполуки формули (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIla), (IIlb), (IVa) або (IVb), вводяться ссавцю на додаток до другої сполуки, що є корисною для лікування певного захворювання, зрозуміло, що сполуки представленого винаходу будуть зменшувати метаболізм другої сполуки, так що збільшується дія на ссавця другої сполуки. Збільшення дії на ссавця такої другої сполуки призводить до поліпшення лікування певного захворювання або стану, для якого показана друга сполука.

Терміни "лікування" і "терапія" стосується будь-якого лікування будь-якого захворювання або стану у ссавця, зокрема людини і включає (i) профілактику захворювання або стану, що має місце у суб'єкта, який може бути схильний до стану, так що лікування становить профілактичне лікування для патологічного стану, (ii) модулювання або інгібування захворювання або стану, тобто, затримує його розвиток, (iii) полегшує захворювання або стан, тобто, викликає регрес захворювання або стану, або (iv) полегшує і/або ослаблює захворювання або стан або симптоми захворювання або стану, наприклад, полегшує запальну відповідь без адресації на захворювання або стан, що лежить в основі.

Терміни "стійкий", і "ВІЛ стійкий", як тут використовується, стосується ВІЛ, що демонструє зменшення чутливості до певного лікарського засобу. У ссавця інфікованого ВІЛ, що є стійким до певного проти-ВІЛ агенту або комбінації агентів, зазвичай проявляється збільшення навантаження ВІЛ, недовлячись на тривале введення агенту або агентів. Стійкість може бути або генотипною, що означає, що має місце мутація в геномі ВІЛ або фенотипічною, що означає, що стійкість встановлюється при успішному вирощуванні лабораторних культур вірусу ВІЛ в присутності проти-ВІЛ агенту або комбінації таких агентів.

Терміни "інгібітор протеази" і "інгібітор ВІЛ протеази," як тут використовується, стосується сполук або комбінацій сполук, що перетинаються з характерною функціональністю ферменту ВІЛ протеази, що відповідає за відщеплення довгих ланцюгів вірусного протеїну у окремі протеїни, що формують вірусне ядро.

Терміни "вірусне навантаження" і "ВІЛ навантаження," як тут використовується, означає кількість ВІЛ в крові ссавця, що циркулює, такого як людина. Кількість ВІЛ в крові ссавця може бути визначено шляхом вимірювання кількості РНК ВІЛ в крові, використовуючи способи відомі середньою фахівцю в цій галузі.

Термін, "сполука представленого винаходу" стосується будь-якої згаданої вище сполуки, також

як і сполук Прикладів, що приведені далі, і включає сполуки описані генерично або сполуки описані спеціально. Термін також стосується фармацевтично прийнятних солей або сольватів цих сполук.

Термін "кристалічний", як тут використовується, означає певну тверду форму сполуки винаходу, що демонструє дальній порядок у трьох напрямках. Матеріал, що є кристалічним, можна охарактеризувати за допомогою методик відомих в цій галузі, таких як дифракції рентгенівських променів на порошок (ДРПП), твердотільний ЯМР або термічні методики, такі як диференційна скануюча калориметрія (ДСК).

Термін "аморфний", як тут використовується, означає певну тверду форму сполуки винаходу, що по суті немає впорядкованої просторової будови. Термін "аморфний" включає не тільки матеріал, що по суті не має порядку, але також матеріал, який може мати деякий малий ступінь впорядкованості, але порядок є меншим ніж тривимірний і/або розповсюджується тільки на короткі відстані. Аморфний матеріал можна охарактеризувати за допомогою методик відомих в цій галузі, таких як дифракції рентгенівських променів на порошок (ДРПП), твердотільний ЯМР або термічні методики, такі як диференційна скануюча калориметрія (ДСК).

ФІГ. 1 є рентгенограмою кристалічної форми N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил}піперидин-4-іл)метансульфонамід з Прикладу 19.

ФІГ. 2 є рентгенограмою кристалічної форми N1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил}піперидин-4-іл)метансульфонамід з Прикладу 141.

ФІГ. 3 є рентгенограмою кристалічної форми гідрату мезилатної солі N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил}піперидин-4-іл)метансульфонамід з Прикладу 142.


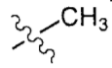
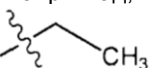
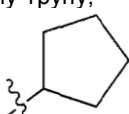
ФІГ. 4 є рентгенограмою кристалічної форми безводної форми мезилатної солі N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил}піперидин-4-іл)метансульфонамід з Прикладу 143.

ФІГ. 5 є рентгенограмою кристалічної форми безводної форми фосфатної солі N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил}піперидин-4-іл)метансульфонамід з Прикладу 144.

Сполуки представленого винаходу можна вводити ссавцю, такому як людина, в комбінації з додатковою сполукою, так що збільшується дія на ссавця додаткової сполуки. Термін "дія", як тут використовується, стосується концентрації додаткової сполуки або другої сполуки в плазмі ссавця, як виміряно протягом певного періоду часу. Збільшення часу дії на ссавця додаткової або другої сполуки можна виміряти шляхом введення спочатку додаткової або другої сполуки ссавцю в прийнятній формі і у відсутності введення сполуки винаходу, відбір зразків плазми у визначений час і вимірювання кількості сполуки в плазмі використовуючи прийнятну аналітичну методику, таку як рідинна хроматографія або рідинна хроматографія/маспектроскопія. Потім повторювали те ж

саме дослідження, за винятком того, що сполуку представленого винаходу вводили разом з додатковою або другою сполукою. Визначали кількість додаткової або другої сполуки присутньої в плазмі в певний час і концентрацію і час даних з всіх зразків переносили на графік. Розраховували площу під цією кривою і одержували дію на ссавця сполуки. Різниця в площинах під кривою в присутності і відсутності сполуки представленого винаходу забезпечує значення збільшення дії додаткової або другої сполуки в плазмі ссавця Терміни "дія", "площа під кривою", і "площа під кривою концентрація/час" мають такі ж самі значення і можуть бути використані по черзі далі.

Таке спільне введення ссавцю сполуки представленого винаходу і другої або додаткової сполуки, як описано вище, може відбуватись таким чином, що сполука або сполуки представленого винаходу присутні в тій же самій рецептурі, як додаткові агенти описані вище. Альтернативно, така комбінація може бути введена, так що сполука або сполуки представленого винаходу присутні в рецептурі, що є окремою від рецептури, в якій знаходиться додатковий агент. Якщо сполука або сполуки представленого винаходу вводяться окремо від додаткового агента, таке введення може мати місце в той же самий час або послідовно з прийнятим проміжком часу. Вибір між включенням сполуки або сполук представленого винаходу в ту ж саму рецептуру, як додаткового агента або агентів, знаходиться в межах знань середнього фахівця в цій галузі.

У відповідності із звичайною практикою в цій галузі, символ , використовуваний в структурних формулах тут, зображає зв'язок, що є точкою приєднання фрагменту або замісника до ядра або каркасу структури. У відповідності з іншою традицією, в деяких структурних формулах тут, атоми вуглецю і зв'язані з ними атоми водню чітко не зображаються, наприклад,  означає метильну групу,  означає етильну групу,  означає циклопентильну групу, і т.д..

Термін "стереоізомери" стосується сполук, що мають ідентичну хімічну будову, але відрізняються розташуванням їх атомів або груп у просторі. Зокрема, термін "енантіомери" стосується двох стереоізомерів сполуки, що є дзеркальними відображеннями один одного. Терміни "рацемічний" або "рацемічна суміш", як тут використовується, стосується 1:1 суміші енантіомерів певної сполуки. Термін "діастереомери", з іншого боку, стосується відношення між парами стереоізомерів, що містять два або більше асиметричних центрів і не є дзеркальними відображеннями один одного.

Сполуки представленого винаходу можуть мати асиметричні атоми вуглецю. Зв'язки між атома-

ми в сполуках представленого винаходу можуть бути зображені тут

використовуючи суцільну лінію (—), суцільний клин (▴) або пунктирний клин (⋯). Застосування суцільної лінії для зображення зв'язків з асиметричних атомів вуглецю призначене для позначення, що включені всі можливі стереоізомери при цьому атомі вуглецю. Застосування або суцільного, або пунктирного клину для зображення зв'язків з асиметричного атому вуглецю покликане показати, що включений тільки показаний стереоізомер. Можливо, що сполуки винаходу можуть містити більше ніж один асиметричний атом вуглецю. В таких сполуках, застосування суцільної лінії для зображення зв'язків від асиметричного атому вуглецю покликане показати, що включені всі можливі стереоізомери. Застосування суцільної лінії для зображення зв'язків від одного або більше асиметричних атомів вуглецю в сполуках винаходу і застосування суцільного або пунктирного клину для зображення зв'язків від інших асиметричних атомів вуглецю в тій же самій сполуці є способом показати, що присутня суміш діастереомерів.

Якщо похідне, що використовується в способі винаходу, є основою, бажану сіль можна одержати за допомогою будь-якого придатного способу відомого в цій галузі, включаючи обробку вільної основи неорганічною кислотою, такою як хлорводнева кислота; бромводнева кислота; сірчана кислота; азотна кислота; фосфорна кислота; і т.д. або з органічною кислотою, такою як оцтова кислота; малеїнова кислота; бурштинова кислота; манделова кислота; фумарова кислота; малінова кислота; піровиноградна кислота; щавлева кислота; гліколева кислота; саліцилова кислота; піранозидилова кислота, така як глюкуронова кислота або галактуринова кислота; альфа-гідрокси кислота, така як лимонна кислота або винна кислота; амінокислота, така як аспарагінова кислота або глутамінова кислота; ароматична кислота, така як бензойна кислота або циннамова кислота; сульфенова кислота, така як п-толуолсульфенова кислота або етансульфенова кислота; і т.д..

Якщо похідне, що використовується в способі винаходу, є кислотою, бажану сіль можна одержати за допомогою будь-якого придатного способу відомого в цій галузі, включаючи обробку вільної кислоти неорганічною або органічною основою, такою як амін (первинний, вторинний або третинний); гідроксид лужного або лужноземельного металу; або т.д. Прикладами придатних солей є органічні солі похідні від амінокислот, таких як гліцин і аргінін; аміака; первинних, вторинних і третинних амінів; і циклічних амінів, таких як піперидин, морфолін і піперазин; також як і неорганічні солі похідні натрію, кальцію, калію, магнію, марганцю, заліза, міді, цинку, алюмінію і літію.

Термін "сольват" призначений для позначення фармацевтично прийнятної сольвати певної сполуки, що зберігає біологічну ефективність такої сполуки. Прикладами сольватів є, але не обмежується, сполуки винаходу в комбінації з водою, ізопропанолом, етанолом, метанолом, диметилсу-

льфоксидом (ДМСО), етилацетатом, оцтовою кислотою, етаноламіном або їх сумішами.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" призначений для позначення солі, що зберігає біологічну ефективність вільних кислот і основ певного похідного, що містить фармакологічно прийнятні аніони і не є біологічно або іншим чином небажаним. Прикладами фармацевтично прийнятних солей є, але не обмежується, ацетатні, акрилатні, бензолсульфонатні, бензоатні (такі як хлорбензоатні, метилбензоатні, диніробензоатні, гідроксibenзоатні і метоксибензоатні), бікарбонатні, бісульфатні, бісульфітні, бітарtratні, боратні, бромідні, бутин-1,4-діолатні, кальцій едетатні, камсилатні, карбонатні, хлоридні, капроатні, каприлатні, клавуланатні, цитратні, деканоатні, дигідрохлоридні, дигідрофосфатні, едетатні, едисилатні, естолатні, езилатні, етилсукцинатні, формиатні, фумаратні, глюцетатні, глюконатні, глутаматні, гліколатні, гліколіларсанілатні, гептаноатні, гексин-1,6-діолатні, гексилрезорцинатні, гідрабіамінові, гідробромідні, гідрохлоридні,  $\gamma$ -гідроксibuтиратні, йодидні, ізобутиратні, ізотіонатні, лактатні, лактобіонатні, лауратні, малатні, малеатні, малонатні, манделатні, мезилатні, метафосфатні, метансульфонатні, метилсульфатні, моногідрофосфатні, мукатні, напсилатні, нафталін-1-сульфонатні, нафталін-2-сульфонатні, нітратні, олеатні, оксалатні, паноатні (ембонатні), пальмітатні, пантотенатні, фенілацетатні, фенілбутиратні, фенілпропюнатні, фталатні, фосфатні/дифосфатні, полігалактеронатні, пропансульфонатні, пропюнатні, пропюлатні, пірофосфатні, піросульфатні, салицилатні, стеаратні, субацетатні, субератні, сукцинатні, сульфатні, сульфонатні, сульфитні, танатні, тартратні, теослатні, тозилатні, триетюдодатні і валератні солі.

Сполуки представленого винаходу, що є основними по природі здатні утворювати широкий перелік різних солей з різними неорганічними і органічними кислотами. Хоча такі солі повинні бути фармацевтично прийнятними для введення тваринам, бажаним на практиці є спочатку виділити сполуку представленого винаходу з реакційної суміші як фармацевтично неприйнятну сіль і потім просто перетворити назад у вільноосновну сполуку шляхом обробки лужним реагентом і в подальшому перетворити вільну основу у фармацевтично прийнятну кислотноадитивну сіль. Кислотноадитивні солі основних сполук цього винаходу можна одержати шляхом обробки основної сполуки по суті еквівалентною кількістю вибраної мінеральної або органічної кислоти у водному середовищі або в придатному органічному розчиннику такому як метанол або етанол. Після упарювання розчинник, одержують бажану тверду сіль. Бажану кислотну сіль також можна осадити з розчину вільної основи в органічному розчиннику шляхом додавання до розчину прийнятої мінеральної або органічної кислоти.

Ті сполуки представленого винаходу, що є кислими за природою здатні утворювати основні солі з різними фармакологічно прийнятними катіонами. Прикладами таких солей є солі лужних і лужноземельних металів і, зокрема солі натрію і калію. Всі

ці солі одержуються з використанням загальновідомих методик. Хімічними основами, які використовуються як реагенти для одержання фармацевтично прийнятних основних солей цього винаходу, є основи які утворюють нетоксичні основні солі з кислотними сполуками представленого винаходу. Такими нетоксичними основними солями є похідні від таких фармакологічно прийнятних катіонів, як натрій, калій, кальцій і магній, і т.і. Ці солі можна одержати шляхом обробки відповідних кислотних сполук водним розчином, що містить бажаний фармакологічно прийнятний катіон і потім упарити одержаний розчин досуха, переважно при пониженому тиску. Альтернативно, вони також можуть бути одержані шляхом змішування разом нижчих спиртових розчинів кислотних сполук і бажаного алкоксиду луженого металу і наступного упарювання одержаного розчину досуха таким же самим чином, як описано раніше. В будь-якому випадку, переважно використовуються стехіометричні кількості реагентів для забезпечення повноти реакції і максимальних виходів бажаного кінцевого продукту.

У випадку агентів, що є твердими, фахівцю в цій галузі зрозуміло що сполуки винаходу, агенти і солі можуть існувати в різних кристалічних або поліморфних формах, всі з яких попадають в межі рамок представленого винаходу і приведених пунктів формули.

Сполуки представленого винаходу можуть бути сформовані у фармацевтичні композиції, як описано нижче, в будь-якій фармацевтичній формі придатній з точки зору фахівця в цій галузі. Фармацевтичні композиції винаходу включають терапевтично ефективну кількість принаймні однієї сполуки представленого винаходу і інертний фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

Використовувані фармацевтичні носії можуть бути або твердими, або рідкими. Прикладами твердих носіїв є лактоза, цукроза, тальк, желатин, агар, пектин, акація, стеарат магнію, стеаринова кислота і т.і.. Прикладами рідких носіїв є сироп, арахісова олія, оливкова олія, вода і т.і.. Подібно, композиції винаходу можуть включати часозатримуючий або часопролонгувальний матеріал відомий в цій галузі, такий як гліцерилу моностеарат або гліцерил дістеарат окремо або з воском, етилцелюлозою, гідроксипропіл метил целюлозою, метилметакрилатом або т.і.. Можуть бути додані додаткові добавки або наповнювачі для забезпечення бажаних властивостей рецептури. Наприклад, можуть бути додані підсулювач біодоступності, такий як Labrasol<sup>®</sup>, Gelucire<sup>®</sup> або т.і. або формулятор, такий як КМЦ (карбоксиметилцелюлоза), ПГ (пропіленгліколь) або ПЕГ (поліетиленгліколь). Може бути доданий Gelucire<sup>®</sup>, напівтвердий розріджувач, що захищає активні інгредієнти від світла, вологи і окислення, наприклад, коли одержується капсульована рецептура.

Якщо використовується твердий носій, рецептуру можна таблетувати, наповнити тверду желатинову капсулу порошковою або частинкою формою або сформувати у пігулки або лозенги. Кількість твердого носія може змінюватись, але загалом буде від приблизно 25 мг до приблизно 1

г. Якщо використовується рідкий носій, рецептура може бути у формі сиропу, емульсії, м'якої желатинової капсули, стерильного розчину для ін'єкції або суспензії в ампулі або пляшечці або неводної рідкої суспензії. Якщо використовується напівтвердий носій, рецептура може бути у формі рецептур у твердій і м'якій желатиновій капсулі. Композиції винаходу одержують у одиничній дозованій формі прийнятній для способу введення, наприклад, парентерального або орального введення.

Для одержання стабільної водорозчинної дозованої форми, фармацевтично прийнятну сіль сполуки представленого винаходу можна розчинити у водному розчині органічної або неорганічної кислоти, такої як 0,3 М розчин бурштинової кислоти або лимонної кислоти. Якщо розчинна сіль недоступна, агент можна розчинити в придатному співрозчиннику або комбінації співрозчинників. Прикладами придатних співрозчинників є спирт, пропіленгліколь, поліетиленгліколь 300, полісорбат 80, гліцерин і т.і. в концентраціях в інтервалі 0-60% загального об'єму. В типовому втіленні, сполуку формули I розчиняють в ДМСО і розводять водою. Композиція також може бути у формі розчину солі активного інгредієнту в прийнятному водному розчиннику, такому як вода або ізотонічний салін або розчин декстрази.

Характер рецептури залежить від вибраного шляху введення. Для ін'єкції, агенти сполук представленого винаходу можна сформулювати у водні розчини, переважно у фізіологічно прийнятні буфери, такі як розчин Ханка, розчин Рінгера або фізіологічний буфер саліну. Для трансмукозального введення, в рецептурі використовуються пенетранти прийнятні для проникнення через бар'єр. Такі пенетранти загалом відомі в цій галузі.

Для орального введення, сполуки можуть бути сформовані шляхом комбінування активних сполук з відомим в цій галузі фармацевтично прийнятними носіями. Такі носіі допомагають сформулювати сполуки винаходу як таблетки, пігулки, драже, капсули, рідини, гелі, сиропи, суспензії і т.і., для орального вживання суб'єктом, що лікується. Фармацевтичні рецептури для орального застосування можуть бути одержані використовуючи твердий наповнювач в суміші з активним інгредієнтом (агентом), необов'язково розмелювання одержаної суміші і переробки суміші в гранули після додавання придатних допоміжних агентів, якщо бажано, з одержанням таблеток або ядер драже. Придатними наповнювачами є наповнювачі, такі як цукри, включаючи лактозу, цукрозу, маніт або сорбіт, і рецептури целюлози, наприклад, кукурудзяний крохмаль, пшеничний крохмаль, рисовий крохмаль, картопляний крохмаль, желатин, камедь, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза або полівінілпіролідон (PVP). При бажанні, можуть бути додані дезінтегрувальні агенти, такі як перехресно зшитий полівінілпіролідон, агар або алпнова кислота або її сіль, така як алпнат натрію.

На ядра драже може бути нанесене придатне покриття. Для цих цілей може бути використані концентровані розчини цукру, які можуть необов'язково містити гуміарабік, полівінілпіролідон, гель

Карбополю, поліетиленгліколь і/або діоксид титану, лакувальні розчини і придатні органічні розчинники або суміші розчинників. До покриттів таблеток або драже можуть бути додані фарбники або пігменти, для ідентифікації або характеризування різних комбінацій активних агентів.

Фармацевтичними рецептурами, що можуть бути використані орально, є вставні капсули виготовлені з желатину, також як і м'які, запечатані капсули виготовлені з желатину і пластифікатору, такого як гліцерин або сорбіт. Вставні капсули можуть містити активні інгредієнти в суміші з наповнювачами, такими як лактоза, зв'язувальними агентами, такими як крохмаль, і/або змащувальними агентами, такими як тальк або стеарат магнію, і, необов'язково, стабілізатори. В м'яких капсулах, активні агенти можуть бути розчинені або суспендовані в придатних рідинах, таких як жирні олії, рідкий парафін або рідкі поліетиленгліколи. Крім того можуть бути додані стабілізатори. Всі рецептури для орального введення повинні бути в дозах придатних для такого введення. Для букального введення, композиції можуть мати форму таблеток або лозенгів сформульованих звичайним чином.

Для інтраназального введення або інгаляції, сполуки для використання згідно з представленим винаходом можуть бути звичайним чином вивільнені у формі аерозольного спрею з контейнерів під тиском або розпилювача, із застосуванням придатного пропеланту, наприклад, дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторетан, діоксид вуглецю або інший придатний газ. У випадку стиснутого аерозолі, одиниця дозування може визначатись за допомогою клапана для вивільнення виміряної кількості. Можуть бути сформовані капсули і картриджі з желатину для використання в інгаляторі або пристрої для вдихання і т.і., що містять порошкову суміш сполуки і придатну порошкову основу, таку як лактоза або крохмаль.

Сполуки можуть бути сформульовані для парентерального введення за допомогою ін'єкції, наприклад, шляхом ін'єкції болюсу або безперервного вливання. Рецептури для ін'єкції можуть бути представлені в одиничній дозованій формі, наприклад, в ампулах або в багатодозованих контейнерах, з додаванням консерванту. Композиції можуть мати таку форму, як суспензії, розчини або емульсії в масляних або водних розчинниках і можуть містити формуляторні агенти, такі як суспендувальні, стабілізувальні і/або диспергувальні агенти.

Фармацевтичні рецептури для парентерального введення включають водні розчини активних сполук у водорозчинній формі. Додатково, суспензії активних агентів можуть бути одержані як прийнятні масляні ін'єкційні суспензії. Придатними ліпофільними розчинниками або розріджувачами є жирні олії, такі як арахісова олія або синтетичні естери жирних кислот, такі як етилолеат або триглицериди або ліпосоми. Водні ін'єкційні суспензії можуть містити речовини, що збільшують в'язкість суспензії, такі як натрій карбоксиметилцелюлоза, сорбіт або декстрин. Необов'язково, суспензія також може містити придатні стабілізатори або аген-

ти що підвищують розчинність сполуки забезпечуючи одержання висококонцентрованих розчинів.

Альтернативно, активний інгредієнт може бути у формі порошку для відновлення приданих розріджувачем, наприклад, стерильною пірогенвільною водою, перед використанням.

На додаток до рецептур описаних вище, сполуки представленого винаходу можуть також бути сформовані у депо-рецептуру. Такі довгодіючі рецептури можуть бути введенні шляхом імплантації (наприклад, підшкірної або внутрішньом'язової) або шляхом внутрішньом'язової ін'єкції. Таким чином, наприклад, сполуки можуть бути сформовані з придатними полімерними або гідрофобними матеріалами (наприклад, як емульсія в прийнятній олії) або іонообмінними смолами або як поганорозчинні похідні, наприклад, як поганорозчинна сіль. Фармацевтичним носієм для гідрофобних сполук є система співрозчинників, що містить бензиловий спирт, неполярну поверхнево-активну речовину, водозмішуваний органічний полімер і водну фазу. Системою співрозчинника може бути система співрозчинника VPD. VPD є розчином 3% в/о бензилового спирту, 8% в/о неполярного поверхнево-активного полісорбату 80 і 65% в/о поліетиленгліколю 300, доведеного до об'єму абсолютним етанолом. Система співрозчинника VPD (VPD: 5W) містить VPD розведений 1:1 5% декстрозою у воді. Ця система співрозчинника добре розчиняє гідрофобну сполуку і самі по собі є низькотоксичними при системному введенні. Пропорції системи співрозчинника можна придатним чином змінювати без погіршення його характеристик розчинності і токсичності. Крім того, компоненти співрозчинника можуть бути змінені: наприклад, інші низькотоксичні неполярні поверхнево-активні речовини можуть бути використані замість полісорбату 80; може бути змінений розмір фракції поліетиленгліколю; іншими біоруйнованими полімерами може бути замінений поліетиленгліколь, наприклад, полівінілпіролідом; і іншими цукрами або полісахаридами може бути замінена декстроза.

Альтернативно, можуть бути використані інші системи вивільнення гідрофобних фармацевтичних сполук. Для гідрофобних лікарських засобів відомими прикладами розчинників або носіїв вивільнення є ліпосоми і емульсії. Також можуть бути використані деякі органічні розчинники, такі як диметилсульфоксид, хоча це і збільшує токсичність завдяки токсичності ДМСО. Додатково, сполуки можуть бути вивільнені використовуючи систему тривалого вивільнення, таку як напівпроникні матриці з твердих гідрофобних полімерів, що містять терапевтичний агент. Широко розповсюджені різні матеріали тривалого вивільнення і вони відомі середньому фахівцю в цій галузі. Капсули тривалого вивільнення можуть, в залежності від їх хімічної природи, вивільнювати сполуки протягом від декількох тижнів до 100 днів. В залежності від хімічної природи і біологічної стабільності терапевтичного реагенту, можуть бути використані додаткові підходи для стабілізації протеїну.

Фармацевтичні композиції також можуть містити придатні тверді- або гелеподібні носії або напо-

внювачі. Ці носії і наповнювачі можуть значне покращення біодоступності поганорозчинних лікарських засобів. Прикладами таких носіїв або наповнювачів є карбонат кальцію, фосфат кальцію, цукри, крохмалі, похідні целюлози, желатин і полімери, такі як поліетиленгліколі. Крім того, можуть бути використані добавки або наповнювачі, такі як Gelucire®, Capryol®, Labrafil®, Labrasol®, Lauroglycol®, Plurol®, Peceol® Transcutol® і т.і.. Крім того, фармацевтична композиція може бути включена в пластр для вивільнення лікарського засобу безпосередньо на шкіру.

Повинно бути зрозуміло, що фактичні дози агентів цього винаходу будуть змінюватись в залежності від певного використовуваного агента, певної сформульованої композиції, способу введення і певного місця, хазяїна і захворювання, що лікується. Фахівці в цій галузі використовуючи звичайні тести по визначенню дози і враховуючи експериментальні дані для даної сполуки можуть встановити оптимальні дози для певного набору умов. Для орального введення, типова використовувана добова доза буде складати від приблизно 0,001 до приблизно 1000 мг/кг ваги тіла, з курсами лікування, що повторюються через прийнятні інтервали.

Крім того, фармацевтично прийнятні рецептури представленого винаходу можуть містити сполуку представленого винаходу або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, в кількості від приблизно 10 мг до приблизно 2000 мг або від приблизно 10 мг до приблизно 1500 мг або від приблизно 10 мг до приблизно 1000 мг або від приблизно 10 мг до приблизно 750 мг або від приблизно 10 мг до приблизно 500 мг або від приблизно 25 мг до приблизно 500 мг або від приблизно 50 до приблизно 500 мг або від приблизно 100 мг до приблизно 500 мг.

Додатково, фармацевтично прийнятні рецептури представленого винаходу можуть містити сполуку представленого винаходу або їх фармацевтично прийнятну сіль або сольват, в кількості від приблизно 0,5 в/в% до приблизно 95 в/в% або від приблизно 1 в/в% до приблизно 95 в/в% або від приблизно 1 в/в% до приблизно 75 в/в% або від приблизно 5 в/в% до приблизно 75 в/в% або від приблизно 10 в/в% до приблизно 75 в/в% або від приблизно 10 в/в% до приблизно 50 в/в%.

Для лікування або профілактики захворювань або станів опосередкованих ВІЛ, фармацевтична композиція винаходу у вигляді придатної рецептури вводиться в комбінації з принаймні одним проти-ВІЛ агентом. Комбінована рецептура сполуки представленого винаходу і принаймні проти-ВІЛ агента можна одержати шляхом комбінування терапевтично ефективної кількості (тобто, кількості, що інгібує реплікацію ВІЛ, і є ефективною для забезпечення терапевтичної дії) принаймні однієї сполуки представленого винаходу (як активного інгредієнту) з одним або більше проти-ВІЛ агентів і, принаймні, одним фармацевтично придатним носієм, який можна вибрати, наприклад, з розріджувачів, наповнювачів і допоміжних агентів, що полегшують переробку активних сполук у кінцеві фармацевтичні рецептури.



Альтернативно, для лікування або профілактики захворювань або станів опосередкованих ВІЛ, фармацевтична композиція винаходу у вигляді придатної рецептури вводиться в той же самий час з принаймні одним проти-ВІЛ агентом, що знаходиться у вигляді окремої фармацевтично прийнятної рецептури. Може бути підібраний режим дозування так, що сполук представленої винаходу вводиться ВІЛ-інфікованому ссавцю перед, в той же самий час або після введення фармацевтичної рецептури, що містить, принаймні, один проти-ВІЛ агент. Фармацевтично прийнятну рецептуру сполуки представленої винаходу можна одержати шляхом комбінування сполуки і, принаймні, одного фармацевтично придатного носія, який можна вибрати, наприклад, з розріджувачів, наповнювачів і допоміжних агентів, що полегшують переробку активних сполук у кінцеві фармацевтичні рецептури.

Сполуки представленої винаходу або їх фармацевтично прийнятну сіль або сольват можна вводити ссавцю, що страждає на ВІЛ, такому як людина, або індивідуально, або як частину фармацевтично прийнятної рецептури, один раз на день, двічі на день або три рази на день в комбінації з проти-ВІЛ агентом.

Середній фахівець в цій галузі повинен розуміти, що вибір сполуки представленої винаходу, певної фармацевтичної рецептури, дозування і кількості доз, що вводиться протягом дня ссавцю, що потребує такого лікування, і вибір певного проти-ВІЛ агента або агентів, знаходиться в межах знань середнього фахівця в цій галузі і може визначатись без надмірних зусиль. Наприклад, дивіться "Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in ВІЛ-1 Infected Adults and Adolescents," United States Department of Health and Human Services, доступний на <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/> з 31 травня 2006.

Сполуки представленої винаходу можуть вводитись в комбінації з додатковим агентом або агентами для лікування ссавця, такого як людина, що страждає на ВІЛ, СНІД, СНІД-залежний комплекс (СЗК) або будь-якого іншого захворювання або стану, який залежить від інфікування ВІЛ. Агентами, що можуть бути використані в комбінації із сполуками представленої винаходу є, але не обмежується, сполуки корисні як інгібітори ВІЛ протеази, інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ, інгібітори ВІЛ інтегрази, інгібітори CCR5, інгібітори злиття ВІЛ, сполуки корисні як імуномодулятори, сполуки, що інгібують ВІЛ за невідомими механізмами, сполуки корисні для лікування вірусу герпесу, сполуки корисні як протиінфекційні препарати і інші, як описано нижче.

Сполуками корисними як інгібітори ВІЛ протеази, що можуть бути використані в комбінації із сполуками представленої винаходу є, але не обмежується, 141 W94 (ампренавір), CGP-73547, CGP-61755, DMP-450, нелфінавір, ритонавір, саквінавір (інвіраз), лопінавір, TMC-126, атазанавір, палінавір, GS-3333, KN 1-413, KNI-272, LG-71350, CGP-61755, PD 173606, PD 177298, PD 178390, PD 178392, U-140690, АВТ-378, DMP-450, AG-1776,

МК-944, VX-478, індинавір, типранавір, TMC-114, DPC-681, DPC-684, кальцію фосампренавір (Лексива), похідні бензолсульфонамідів описані в WO 03053435, R-944, Ro-03-34649, VX-385, GS-224338, OPT-TL3, PL-100, SM-309515, AG-148, DG-35-VIII, DMP-850, GW-5950X, KNI-1039, L-756423, LB-71262, LP-130, RS-344, SE-063, UIC-94-003, Vb-19038, A-77003, BMS-182193, BMS-186318, SM-309515, JE-2147, GS-9005 і (4R)-N-аліл-3-((2S,3S)-2-гідрокси-3-((3-гідрокси-2-метилбензоїл)аміно)-4-фенілбутаноїл)-5,5-диметил-1,3-тіазолідин-4-карбоксамід.

Сполуками корисними як інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ, що можуть бути використані в комбінації із сполуками представленої винаходу є, але не обмежується, абакавір, FTC, GS-840, ламівудин, адефовіру діпівоксил, бета-фтор-ddA, залцитабін, дидазозин, ставудин, зидовудин, тнофовір, амдоксовір, SPD-754, SPD-756, рацівір, реверсет (DPC-817), MIV-210 (FLG), бета-L-Fd4C (ACH-126443), MIV-310 (аловудин, FLT), dOTC, DAPD, ентекавір, GS-7340, емтрицитабін і аловудин.

Сполуками корисними як нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ, що можуть бути використані в комбінації із сполуками представленої винаходу є, але не обмежується, ефавіренз, НВУ-097, невірапін, TMC-120 (дапівірин), TMC-125, етравірин, делавірдин, DPC-083, DPC-961, TMC-120, каправірдин, GW-678248, GW-695634, каланолід і похідні трициклічного піримідину, як описано в WO 03062238.

Сполуками корисними як інгібітори CCR5, що можуть бути використані в комбінації із сполуками представленої винаходу є, але не обмежується, ТАК-779, SC-351125, SCH-D, (N-((1S)-3-[3-ізопропіл-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-іл]-оксо-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)-1-фенілпропіл)-4,4-дифторциклогексанкарбоксамід), етил 1-еноо-(8-[(3S)-3-(ацетиламіно)-3-(3-фторфеніл)пропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилат або N-((1S)-3-[3-ендо-(5-ізобутирил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-(3-фторфеніл)пропіл)ацетамід)7, PRO-140 і GW-873140 (Ono-4128, AK-602).

Сполуками корисними як інгібітори ВІЛ інтегрази, що можуть бути використані в комбінації із сполуками представленої винаходу є, але не обмежується, GW-810781, похідні 1,5-нафтиридин-3-карбоксаміду описані в WO 03062204, сполуки описані в WO 03047564, сполуки описані в WO 03049690 і похідні 5-гідроксипіримідин-4-карбоксаміду описані в WO 03035076.

Інгібіторами злиття для лікування ВІЛ, що можуть бути використані в комбінації із сполуками представленої винаходу є, але не обмежується, енфувіртид (T-20), T-1249, AMD-3100 і конденсовані трициклічні сполуки описані в JP 2003171381.

Іншими сполуками, що є корисними інгібіторами ВІЛ, що можуть бути використані в комбінації із сполуками представленої винаходу є, але не обмежується, Soluble CD4, TNX-355, PRO-542,

BMS-806, тенофовір, дизопроксил фумарат і сполуки описані в JP 2003119137.

Сполуками корисними при лікуванні або контролюванні інфекційного захворювання іншого від ВІЛ, що можуть бути використані в комбінації із сполуками представленого винаходу є, але не обмежується, ацикловір, фомівірсен, пенцикловір, HPMPС, оксетаноцин G, AL-721, цидофовір, цитомегаловірус імуноглобін, цитовен, фомівганцикловір, фамцикловір, фоскарнет натрій, Isis 2922, KNI-272, валацикловір, віразол, рібавірин, валганцикловір, ME-609, PCL-016.

Сполуками, що діють як імуномодулятори і можуть бути використані в комбінації із сполуками представленого винаходу є, але не обмежується, AD-439, AD-519, альфа-інтерферон, AS-101, бропіримін, ацеманнан, CL246J38, EL10, FP-21399, гама-інтерферон, гранулоцитарний колонійстимулюючий фактор, IL-2, внутрішньовенний імуноглобулін, IMREG-1, IMREG-2, імуіолдіетилд-токарбамат, альфа-2 інтерферон, метіонін-енкефалін, MTP-PE, гранулоцитний колонійстимулюючий фактор, ремун, rCD4, рекомбінантний розчинний CD4 людини, інтерферон альфа-2, SK&F106528, розчинний T4 іхімолентин, фактор некрозу пухлин (TNF), тукарезол рекомбінантний бета-інтерферон людини і альфа-інтерферон п-3.

Проти-інфекційними агентами, що можуть бути використані в комбінації із сполуками представленого винаходу є, але не обмежується, атоваквон, азитроміцин, кларитроміцин, триметоприм, тровафлоксацин, піриметамін, даунорубіцин, кліндаміцин з примаквіном, флуконазол, пастилл, орнідиль, ефлорнітин, пентамідин, рифабутин, спіраміцин, інтраконазол-R51211, триметрексат, даунорубіцин, рекомбінантний еритропоетин людини, рекомбінантний гормон росту людини, мегестрол ацетат, тестерон і загальна ентеральна їжа.

Протигрибковими агентами, що можуть бути використані в комбінації із сполуками представленого винаходу є, але не обмежується, анідулафунгін, C31G, каспифунгін, DB-289, флуконазол, ітраконазол, кетоконазол, мікафунгін, позаконазол і воріконазол.

Іншими сполуками, що можуть бути використані в комбінації із сполуками представленого винаходу є, але не обмежується, акманнан, ансаміцин, LM 427, AR177 BMS-232623, BMS-234475, CI-1012, курдлан сульфат, декстран сульфат, STOCRINE EL10, гіперіцин, лобукавір, новапрен, октапептидна послідовність пептиду T, тринатрій фосфоформіат, пробукол і RBC-CD4.

Крім того, сполуки представленого винаходу можуть бути використані в комбінації з проти-проліферативними агентами для лікування станів, таких як саркома Калаші. Такими агентами є, але не обмежується, інгібітори метало-матриксних протеаз, A-007, бевацизумаб, BMS-275291, галофунгін, інтерлейкін-12, ритуксимаб, паклітаксель, порфімер натрій, ребімастат і COL-3.

Конкретний вибір додаткового агенту або агентів буде залежати від ряду факторів, що включають, але не обмежується, стан ссавця, що лікується, конкретний стан або стани, що лікуються, особливості сполуки або сполук представленого

винаходу і додаткового агенту або агентів і особливості будь-якої додаткової сполуки, що використовується для лікування ссавця. Конкретний вибір сполуки або сполук винаходу і додаткового агенту або агентів знаходиться в межах знань середнього фахівця в цій галузі і може бути зроблено без надмірних зусиль.

Сполуки представленого винаходу можуть бути введені в комбінації з будь-якими додатковими агентами для лікування ссавця, такого як людина, що страждає на ВІЛ інфекцію, СНІД, СНІД-залежний комплекс (СЗК) або будь-яке інше захворювання або стан, який залежить від інфікування ВІЛ. Така комбінація може бути введена ссавцю, так що сполука або сполуки представленого винаходу присутні в тій же самій рецептурі, як і додаткові агенти описані вище. Альтернативно, така комбінація може бути введена ссавцю, що страждає на інфікування ВІЛ, так що сполука або сполуки представленого винаходу присутні у рецептурі, що є окремою від рецептури, в якій знаходиться додатковий агент. Якщо сполука або сполуки представленого винаходу вводяться окремо від додаткового агенту, таке введення може мати місце одночасно або послідовно через прийнятні проміжки часу. Вибір як сполуки або сполук представленого винаходу включених в ту ж саму рецептуру, так і додаткового агенту або агентів знаходиться в межах знань середнього фахівця в цій галузі.

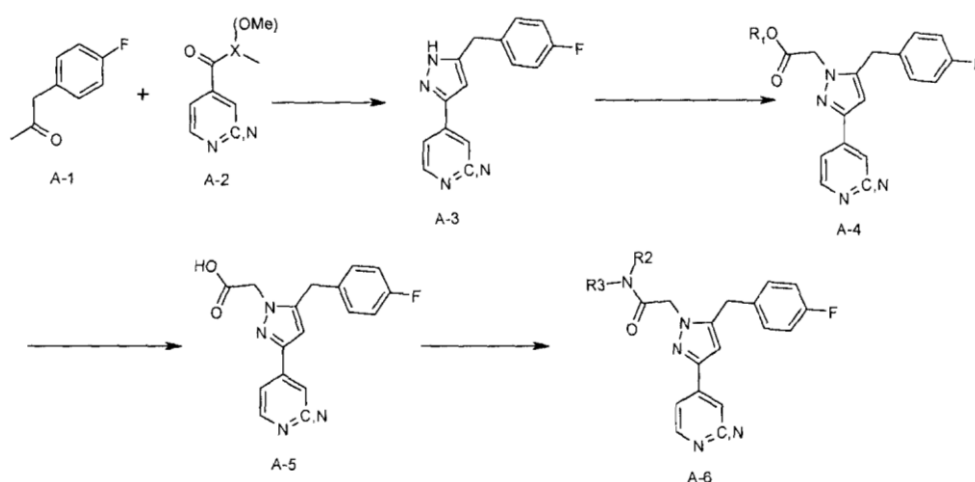
Агенти винаходу можна одержати використовуючи реакції і схеми синтезу, як описано нижче із застосуванням методик відомих в цій галузі і використовуючи стандартні матеріали, що легко доступні. Одержання деяких втілень представленого винаходу описується детально в наступних прикладах, але середньому фахівцю в цій галузі буде зрозуміло, що описані методики можна легко адаптувати для одержання інших втілень представленого винаходу. Наприклад, синтез неприведених сполук згідно з винаходом можна провести за допомогою модифікувань очевидних фахівцю в цій галузі, наприклад, за допомогою прийнятно захищених заважаючих груп, шляхом зміни на інші придатних реагентів відомих в цій галузі або шляхом звичайних модифікацій умов реакції. Альтернативно, інші реакції описані тут або відомі в цій галузі будуть очевидні, як такі що адаптуються для одержання інших сполук винаходу.

Як зображено на схемі А, заміщений фенілацетон (такий як 4-фторфенілацетон, А-1) можна обробити придатною основою (такою як метоксид натрію) і гетероциклічний алкілкарбоксилат, А-2 (такий як піридин-4-метиловий естер) або альтернативно гетероциклічним похідним аміду Вейнреба А-2 (таким як піридазин-4-вейнреба амід), в придатному розчиннику (такому як ТГФ) з одержанням відповідної бета-ди-карбонільної сполуки Бета-ди-карбонільну сполуку можна потім піддати реакції з гідразом з одержанням піразолу А-3. Піразол можна ввести у взаємодію з придатним електрофілом (таким як метилбромацетат) в присутності придатної основи (такої як гідрид натрію) з одержанням N-заміщеного піразолу А-4. У випадку, коли N-заміщені піразольні А-4 сполуки одер-

жуються як суміш репоізомерів, такі репоізомери можна розділити використовуючи способи відомі середньому фахівцю в цій галузі, такі як надкритична рідинна хроматографія (НРХ) використовуючи комерційно доступні колонки, без надмірних випробувань. Сполуки A-4 можна перетворити у відповідну кислоту A-5 використовуючи умови відомі середньому фахівцю в цій галузі (такий як водний

NaOH в метанолі при кімнатній температурі). Відповідну кислоту можна потім ввести в реакцію з первинним або вторинним аміном, за умов відомих середньому фахівцю в цій галузі (наприклад EDCI і HOBT в присутності придатної основи, такої як N-метилморфолін або триетиламін) з одержанням відповідного аміду, A-6.

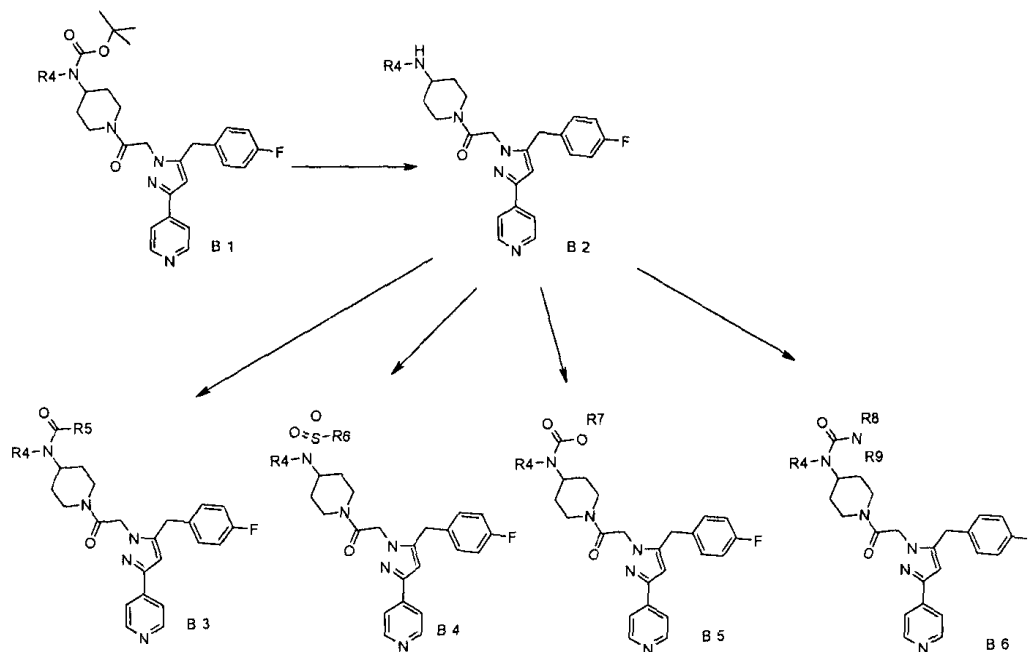
Схема A:



Як показано на Схемі В, захищений амін B-1, одержаний згідно із способами приведеними на Схемі А, можна ввести в реакцію з реагентом або комбінацією реагентів відомих середньому фахівцю в цій галузі для забезпечення відщеплення N-ВОС захисної групи, такої як ТФО в розчиннику, такому як дихлорметан, наприклад, з одержанням незахищених амінів B-2. Придатні умови для проведення відщеплення захисної групи описані в

Protective Groups in Organic Synthesis, Greene & Wuts, Wiley-Interscience, New York, 3<sup>e</sup> видання, 1999. Сполуку B-2 можна потім ввести в реакцію з придатним електрофільним агентом, таким як ацилхлорид, сульфонілхлорид, хлороформіат або ізоціанат, в присутності придатної основи, такої як триетиламін, з одержанням сполук B-3 - B-6, відповідно.

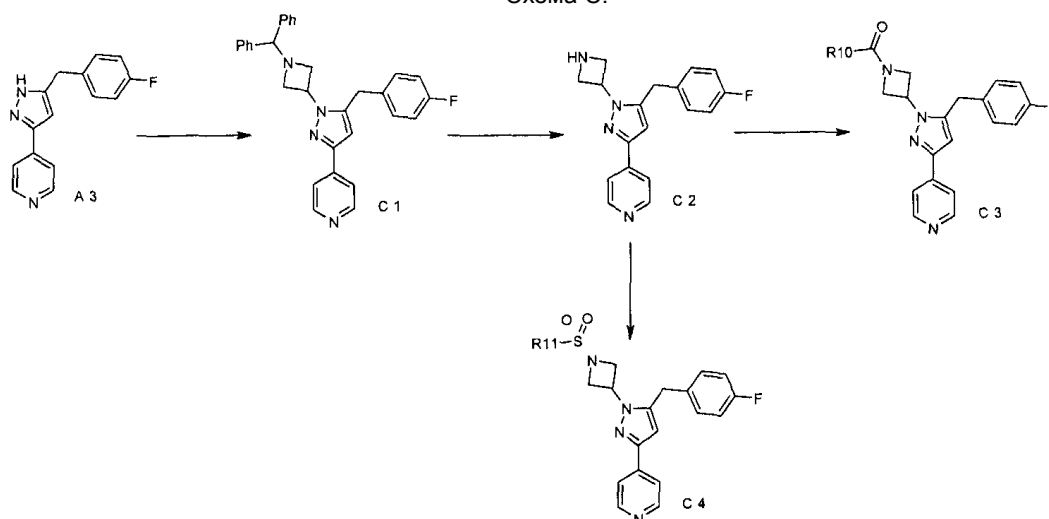
Схема B:



Як зображено на Схемі С, піразольну сполуку, таку як сполука А-3, можна ввести в реакцію з реагентом або комбінацією реагентів, що можуть функціонувати як алкільний електрофіл. Наприклад, сполуку А-3 можна ввести в реакцію з придатним бензгідрил-захищеним похідним азетидину в присутності придатної основи, такої як гідрид натрію, з одержанням сполуки С-1. Сполуку С-1 можна потім ввести в реакцію з реагентом або комбінацією реагентів для забезпечення відщеплення захисної групи. Наприклад, бензгідрильну групу на сполуці формули С-1 можна видалити використовуючи умови відомі середньому фахівцю в цій галузі, таке як застосування формиату амонію в присутності паладію на вугіллі (5 або 10% в/в) в придатному розчиннику, такому як метанол і при кімнатній температурі з одержанням незахищеного продукту, С-2. Придатні умови проведення відщеплення захисної групи описані в *Protective Groups in Organic*

*Synthesis*, Greene & Wuts, Wiley-Interscience, New York, 3<sup>e</sup> видання, 1999. Сполуку С-2 можна потім ввести в реакцію з карбоною кислотою і реагентом або комбінацією реагентів відомих середньому фахівцю в цій галузі для одержання амідної сполуки С-3. Наприклад, сполуку С-2 можна ввести в реакцію з кислотою EDCI і HOBT в присутності придатної основи, такої як N-метилморфолін або триетиламін, з одержанням С-3. Альтернативно, сполуку типу С-3 можна одержати обробкою С-2 придатним ацилгалоїдом, таким як ацетилхлорид, в присутності придатної основи, такої як триетиламін і в апротонному розчиннику, такому як ацетонітрил або хлороформ, наприклад. Крім того, сполуку С-2 можна ввести в реакцію з сульфонілхлоридами, які є або комерційно доступними або можна одержати за способами відовими середньому фахівцю в цій галузі, одержуючи сульфонамідну сполуку С-4.

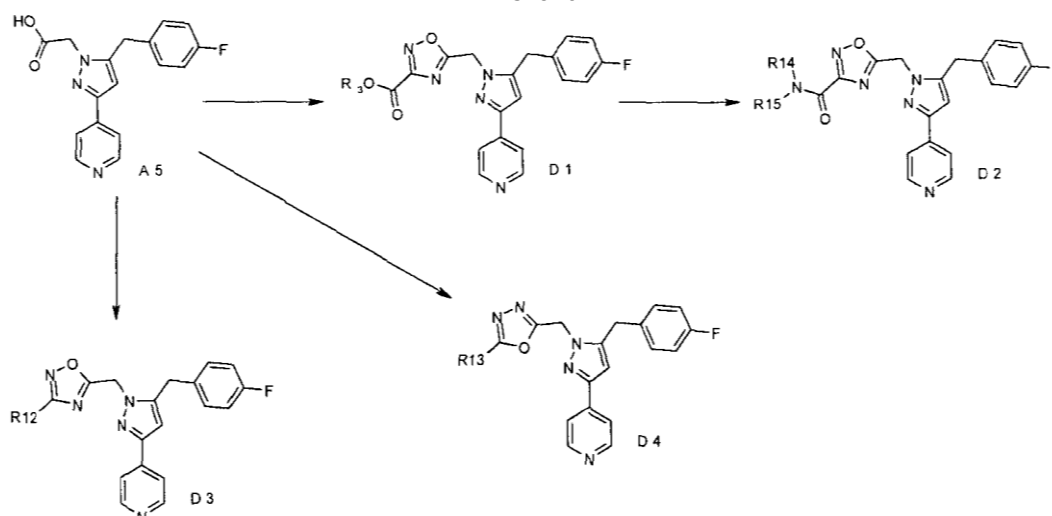
Схема С:



Як показано на Схемі D, карбонову кислоту А-5 можна ввести в реакцію з реагентом або комбінацією реагентів з одержанням оксадіазольної сполуки, такої як сполуки D-1 і D-3. Наприклад, карбонову кислоту А-5 можна ввести в реакцію з CDI або EDCI і HOBT, з наступною обробкою амідоксимом з одержанням естерного інтермедіату, що можна циклізувати у відповідні оксадіазоли обробкою фторидом тетрабутиламонію (дивіться, наприклад *Tetrahedron Letters*, 2001, 42, 1441). Амідоксадіазольні сполуки, такі як D-2, можна одержати обробкою естеру, такого як D-1, придатним

первинним або вторинним аміном в придатному розчиннику, такому як метанол. Регіоізомерний 1,3,4-оксадіазол, такий як D-4, можна одержати обробкою карбонової кислоти, такої як А-5 придатним активувальним агентом, таким як CDI, з наступною конденсацією з оцтовим гідрозидом, з утворенням проміжного ди-гідрозиду, що може бути в подальшому дегідратований реагентом або комбінацією реагентів, таких як реагент Бурреса (дивіться *Tett. Lett.* 1999, 40 (16), 3275), з одержанням оксадіазольної сполуки D-4.

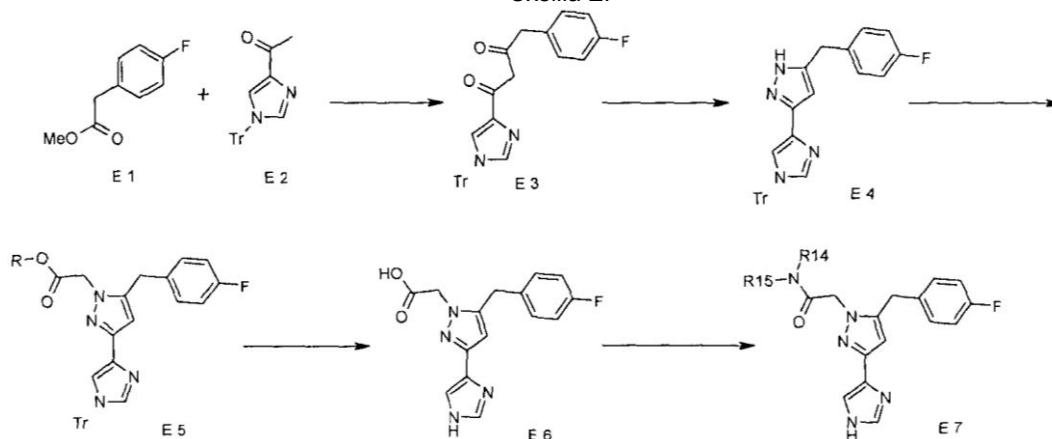
Схема D:



Як зображено на Схемі E, гетероциклічну ацетатну сполуку E-2, таку як 1-(1-тритил-1H-імідазол-4-іл)етанон, наприклад, можна ввести в реакцію з придатною основою, такою як метоксид натрію, і фенолацетатною сполукою E-1, такою як метил (4-фторфеніл)ацетат, наприклад, в придатному розчиннику, такому як ТГФ, з одержанням бета-ди-карбонільної сполуки E-3. Бета-ди-карбонільну сполуку, таку як E-3 можна ввести в реакцію з гіdraзином з одержанням піразольної сполуки E-4. Піразольну сполуку E-4 можна ввести в реакцію з придатним електрофільним агентом, таким як трет-бутил бромоацетат, наприклад, і придатною основою, такою як гідрид натрію, наприклад, з одержанням N-заміщеної піразольної сполуки E-5. Сполуку E-5 можна одержати переважно в одній репоізомерній формі або як суміш репоізомерів, які можна розділити використовуючи способи відомі середньому фахівцю в цій галузі, такі як над-

критична рідинна хроматографія (НРХ) використовуючи комерційно доступні колонки, без надмірних випробувань. Сполуку E-5 потім можна перетворити у відповідну карбонову кислоту за умов відомих середньому фахівцю в цій галузі, що будуть забезпечувати зняття захисту з атому азоту імідазолу і перетворення естеру у карбонову кислоту, такі як застосування трифтороцтової кислоти, в розчиннику, такому як ацетонітрил, з одержанням сполуки E-6. Придатні умови для проведення відщеплення захисних груп описані в Protective Groups in Organic Synthesis, Greene & Wuts, Wiley-Interscience, New York, 3<sup>e</sup> видання, 1999. Сполуку E-6 можна потім ввести в реакцію з первинним або вторинним аміном в присутності реагенту або комбінації реагентів відомих середньому фахівцю в цій галузі, наприклад EDCI і HOBT, в присутності придатної основи, такої як N-метилморфолін і триетиламін, з одержанням аміду E-7.

Схема E:



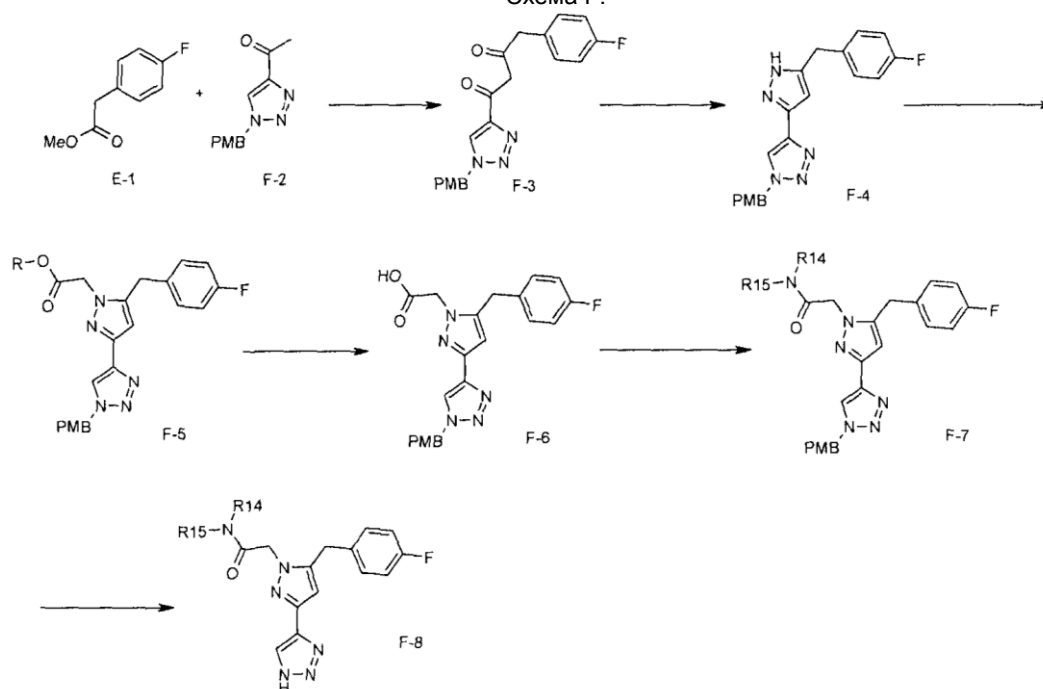
Як зображено на схемі F, гетероциклічну ацетатну сполуку F-2, таку як 1-[1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл]етанон, наприклад, можна ввести в реакцію з придатною основою, такою як метоксид натрію, наприклад, і заміщеним фенола-

цетатом, таким як метил (4-фторфеніл)ацетат E-1, наприклад, в придатному розчиннику, такому як ТГФ, з одержанням бета-ди-карбонільної сполуки F-3. Сполуку F-3 можна потім ввести в реакцію з гіdraзином з одержанням піразольної сполуки F-4.

Піразольну сполуку F-4 можна потім ввести в реакцію з придатним електрофільним агентом, таким як трет-бутилбромоацетат, наприклад, і основою, такою як гідрид натрію, наприклад, з одержанням N-заміщеної піразольної сполуки F-5. Сполуку F-5 можна одержати переважно у формі одного регіоізомера або як суміш регіоізомерів, які можна розділити використовуючи способи відомі середньому фахівцю в цій галузі, такі як надкритична рідинна хроматографія (НРХ) використовуючи комерційно доступні колонки, без надмірних випробувань. Сполуку F-5 можна ввести в реакцію з реагентом або комбінацією реагентів, наприклад, водний гідроксид натрію у змішваному органічному розчиннику, що буде забезпечувати перетворення у відповідну карбонову кислоту F-6. Сполуку F-6 можна

потім ввести в реакцію з первинним або вторинним аміном в присутності реагенту або комбінації реагентів відомих середньому фахівцю в цій галузі, наприклад EDCI і HOBT в присутності придатної основи, такої як N-метилморфолін і триетиламін, з одержанням амідної сполуки F-7. Захисну групу в сполуці F-7 можна потім відщепити використовуючи реагент або комбінацію реагентів відомих середньому фахівцю в цій галузі, такий як обробка трифтороцтовою кислотою, коли захисною групою є пара-метоксibenзил, з одержанням сполуки F-8. Придатні умови для проведення відщеплення захисних груп описані в *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene & Wuts, Wiley-Interscience, New York, 3<sup>e</sup> видання, 1999.

Схема F:



Інгібування системи ферменту цитохром Р450 сполуками представленого винаходу можна визначити за способами відомими середньому фахівцю в цій галузі. Наприклад, дивіться Morrison, J.F., *Biochim Biophys Ada.*, 1969,185: 269-86; і Szedlascek, S.E., Ostafe, V., Serban, M. і Vlad, M.O., *Biochem. J.*, 1988, 254:311-312.

#### ПРИКЛАДИ

Приклади приведені нижче призначені тільки для ілюстрації певних втілень представленого винаходу і не означають обмеження рамок винаходу будь-яким чином.

В прикладах описаних нижче, якщо не вказано інше, всі температури в наступному описі приведені в градусах Цельсія (°C) і всі частини і відсотки є ваговими, якщо не вказано інше.

Різні вихідні матеріали і інші реагенти одержували з комерційних джерел, таких як Aldrich Chemical Company або Lancaster Synthesis Ltd. і використовували без додаткового очищення, якщо не вказано інше.

Реакції показані нижче проводили за позитивного тиску азоту, аргону або використовуючи патрон для осушення, при кімнатній температурі (якщо не вказано інше), в безводних розчинниках. Аналітичну тонкошарову хроматографію проводили на скляних пластинках з силікагелем 60°F 254 (Analtech (0,25 мм)) і елюювали прийнятними співвідношеннями розчинників (о/о). Реакції оцінювали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) або тонкошарової хроматографії (ТШХ) і закінчували після зникнення вихідного матеріалу. ТШХ пластинки візуалізували УФ, плямою фосфомолібденової кислоти або плямою йоду.

Якщо не вказано інше, спектри <sup>1</sup>H-ЯМР знімали на пристрої Bruker, що працює при 300 МГц і спектр <sup>13</sup>C-ЯМР знімали при 75 МГц. ЯМР спектри одержували як DMSO-d<sub>6</sub> або CDCl<sub>3</sub> розчини (виражали в м.ч.), використовуючи хлороформ як внутрішній стандарт (7,25 м.ч. і 77,00 м.ч.) або DMSO-d<sub>6</sub> ((2,50 м.ч. і 39,52 м.ч.)). При необхідності використовували інші ЯМР розчинники. Коли про-

являлись мультиплетні піки, використовували наступні аббревіатури: с = синглет, д = дублет, т = триплет, м = мультиплет, ш = широкий, дд = дублет дублетів, дт = дублет триплетів. Константи розщеплення, коли дані, приведені в Герцах.

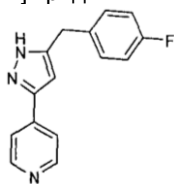
Інфрачервоні спектри знімали на спектрометрі Perkin-Elmer FT-IR як чисті масла, як KBr таблетки або як  $\text{CDCl}_3$  розчини і коли знімали приводили в хвильових числах ( $\text{cm}^{-1}$ ). Масспектри знімали використовуючи PX/MC або XIAT. Всі температури плавлення некоригували.

Всі вінецьві продукти мали більше ніж 95% чистоту (ВЕРХ при довжинах хвиль 220 нм і 254 нм).

Всі елементні аналізи для приведених тут сполук, якщо не вказано інше, приведені із значеннями для С, Н і N аналізу, що знаходились в межах 0,4% від теоретичного значення і приводились як "С, Н, N."

В наступних прикладах і рецептурах, "LDA" означає літію діізопропіламід, "Et" означає етил, "Ac" означає ацетил, "Me" означає метил, "Ph" означає феніл,  $(\text{PhO})_2\text{POCl}$  означає хлордифенілфосфат, "HCl" означає хлорводнева кислота, "EtOAc" означає етилацетат, " $\text{MgCO}_3$ " означає карбонат натрію, "NaOH" означає гідроксид натрію, "NaCl" означає хлорид натрію, " $\text{NEt}_3$ " означає триетиламін, "ТГФ" означає тетрагідрофуран, "DIC" означає дпзопропілкарбодіімш, "HOBt" означає гідроксибензотриазол, " $\text{H}_2\text{O}$ " означає воду, " $\text{NaHCO}_3$ " означає гідрокарбонат натрію, " $\text{K}_2\text{CO}_3$ " означає карбонат калію, "MeOH" означає метанол, "i-PrOAc" означає ізопропілацетат, " $\text{MgSO}_4$ " означає сульфат магнію, "DMCO" означає диметилсульфоксид, "AcCl" означає ацетилхлорид, " $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ " означає метиленхлорид, "MTBE" означає метил-т-бутиловий етер, "DMF" означає диметилформамш, " $\text{SOCl}_2$ " означає тіонілхлорид, " $\text{H}_3\text{PO}_4$ " означає фосфорну кислоту, " $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ " означає метансульфонову кислоту, " $\text{As}_2\text{O}$ " означає оцтовий ангідрид, " $\text{CH}_3\text{CN}$ " означає ацето-CN і "KOH" означає гідроксид калію.

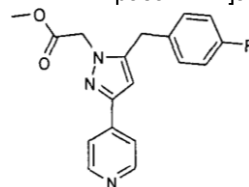
Приклад 1: 4-[5-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]піридин



У 22 літрову, тригорлу, круглодонну колбу споряджену механічною мішалкою, термopарою і зворотнім холодильником із вводом  $\text{N}_2$  завантажували ТГФ (6,0 л), метилізонікотинат (259,1 г, 1,89 моль) і 4-фторфенілацетон (287,5 г, 1,89 моль) Декількома порціями додавали метоксид натрію (204,3 г, 3,78 моль). Додавання метоксиду натрію є трохи екзотермічним. Реакційну суміш ставала оранжевою і її кип'ятили із зворотнім холодильником 2 години. Через 2 години, відсутність метилізонікотинату і утворення β-дикетону перевіряли РХ-МС. Після додавання етанолу (6 л) і оцтової кислоти (380 мл), температура реакційної суміші зменшувалась до 45°C. Зворотній холодильник замінювали на ворону для додавання і по краплям

додавали гідразин (387 г, 6,0 моль). Під час додавання температура реакції збільшувалась до 60°C. Реакційну суміш потім перемішували протягом ночі повільно охолоджуючи до кімнатної температури. Основну частину розчинників видаляли на роторному випаровувачі. Реакційну суміш розділяли між водою (4,5 л) і етилацетатом (4,5 л). Шари розділяли і водний шар екстрагували етилацетатом (4,5 л). Об'єднані органічні шари промивали розведеним  $\text{NaHCO}_3$ , розсоллом, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували. Одержану тверду речовину розтирали з ефіром (2 л) і тверду речовину виділяли фільтруванням. Тверду речовину промивали ефіром (1,5 л) до безбарвного фільтрату. Цей процес давав 190 г (40%) вказаної в заголовку сполуки. Додатковий матеріал (5 г) виділяли за допомогою колонкової хроматографії використовуючи 5% метанол 95% метиленхлорид  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-D}_6$ ) δ мч 13,10 (с, 1H), 8,44 - 8,60 (м, 2H), 7,68 (д, 2H), 7,30 (т, 2H), 7,13 (т, 2H), 6,62 (с, 1H), 4,00 (с, 2H), m/z (XIAT+) для  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{F}$  254,2 (M+H)<sup>+</sup>.

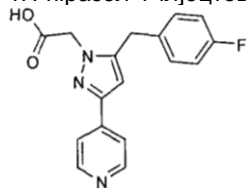
Приклад 2: метил [5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетат



В 22 літрову, тригорлу, круглодонну колбу споряджену механічною мішалкою, адаптером Кляйзена з термopарою і вводом  $\text{N}_2$  і 250 мл воронкою для додавання завантажували ТГФ (10 л) і 4-[5-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]піридин (385,5 г, 1,52 моль). Одержаний розчин охолоджували до 5°C використовуючи баню вода/лід/сіль. Декількома порціями додавали гідрид натрію (60% дисперсія в мінеральному маслі, 66,9 г, 1,67 моль) так що внутрішня температура не перевищувала 15°C. Одержану червону суміш перемішували при 5°C протягом 1,5 години. По краплям додавали метилбромоеацетат (254 г, 1,67 моль) при такій швидкості щоб температура не перевищувала 15°C. Суміш залишали повільно нагріватись до кімнатної температури протягом ночі. Суміш потім фільтрували через целіт і целіт промивали етилацетатом. Основну частину ТГФ видаляли на роторному випаровувачі. Додавали етилацетат (4 л) і воду (4 л). Шари розділяли і водний шар екстрагували етилацетатом (2×3 л). Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували. Суміш ізомерів (80:20 за ГХ-МС) елюювали через силікагель використовуючи 100% етилацетат. Фракції, що містять ізомери концентрували і тверду речовину суспендували у ефірі (3 л). Після нагрівання до кипіння, додавали етилацетат (2 л) до розчинення твердої речовини, після чого гексани (4 л). Після охолодження протягом ночі, тверду речовину фільтрували і сушили при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку як червону тверду речовину (235 г, 47%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) δ м.ч. 8,56 (д, 2H) 7,61 (д, 2H) 7,20 (т, 2H) 7,03 (т, 2H) 6,42 (с, 1H) 4,86 (с,

2H) 3,96 (с, 2H) 3,71 (с, 3H);  $m/z$  (XIA<sup>+</sup>) для  $C_{18}H_{16}N_3O_2F$  326,1 (M+H)<sup>+</sup>.

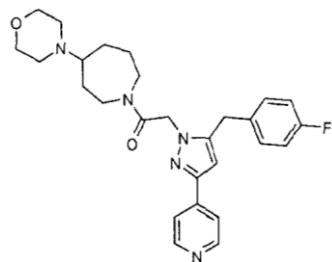
Приклад 3: [5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]оцтова кислота



У 12 літрову, тригорлу, круглодонну колбу споряджену механічною мішалкою завантажували метил

[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетат (235 г, 0,72 моль), ТГФ (3,5 л), метанол (1,2 л) і 2 М LiOH (1,2 л). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 години. Після встановлення відсутності вихідного матеріалу за РХ-МС, основну частину ТГФ видаляли на роторному випаровувачі. Розчин підкислювали 2 М HCl (pH=3) і білий осад фільтрували і промивали водою. Після висушування при пониженому тиску, одержували 210 г (93%) вказаної в заголовку сполуки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-D<sub>6</sub>) δ м.ч. 8,53 (д, 2H), 7,68 (д, 2H), 7,31 (т, 2H), 7,14 (т, 2H), 6,57 (с, 1H), 5,00 (с, 2H), 4,01 (с, 2H);  $m/z$  (XIA<sup>+</sup>) для  $C_{17}H_{14}N_3O_2F$  312,2 (M+H)<sup>+</sup>.

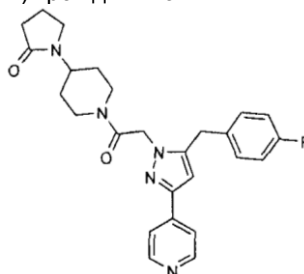
Приклад 4: 1-([5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил)-4-морфолін-4-ілазепан, сіль малеїнової кислоти



До розчину [5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]оцтової кислоти (150 мг, 0,48 ммоль) в DMA (3 мл) при кімнатній температурі додавали HOBt (72 мг, 0,53 ммоль), EDCI (102 мг, 0,53 ммоль), NMM (0,24 мл, 2,16 ммоль) і 4-морфолін-4-ілазепан ди-гідрохлорид (185 мг, 0,72 ммоль) і суміш сонікували до тонкої суспензії і перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Леткі речовини видаляли при високому вакуумі і залишок розділяли між EtOAc (70 мл) і водою (25 мл). Водний шар видаляли і органічні розчини промивали розсоллом (30 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і одержували неочищений продукт, що очищали за допомогою флеш хроматографії Biotage (25М колонка, елюювали градієнтом DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH) з одержанням основної сполуки як безбарвної гуми. Основну сполуку переносили в EtOAc (7 мл) і при перемішуванні додавали розчин малеїнової кислоти (112 мг, 0,96 ммоль) в EtOAc (3 мл з сонікуванням). Тверду речовину, що випала в осад збирали і промивали EtOAc (50 мл) і сушили у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки як майже білої твердої речовини, 184 мг, 59% (1,5 ек. присутньої малеїнової кислоти). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-D<sub>6</sub>) δ м.ч. 8,54 (2H, д, J=5,81 Гц) 7,68 (2H, д, J=5,31 Гц)

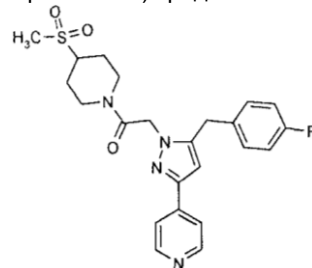
7,29 (2H, дд, J=8,46, 5,68 Гц) 7,03 - 7,20 (2H, м) 6,54 (1H, с) 6,09 (3H, с) 5,02 - 5,37 (2H, м) 3,95 (2H, с) 3,02 - 3,91 (13H, м) 1,42 - 2,38 (6H, м);  $m/z$  (XIA<sup>+</sup>) для  $C_{27}H_{32}N_5O_2F$  478,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 5: 1-(1-([5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-іл)піролідін-2-он



До розчину [5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]оцтової кислоти (164 мг, 0,53 ммоль) в DMA (3 мл) при кімнатній температурі додавали HOBt (78 мг, 0,58 ммоль), EDCI (111 мг, 0,58 ммоль), NMM (0,20 мл, 1,84 ммоль) і 1-піперидин-4-ілпіролідін-2-ону гідрохлорид (150 мг, 0,73 ммоль) і суміш сонікували до тонкої суспензії і перемішували протягом 64 годин при кімнатній температурі. Леткі речовини видаляли при високому вакуумі і залишок розділяли між EtOAc (70 мл) і водою (25 мл). Водний шар видаляли і органічні розчини промивали NaHCO<sub>3</sub> (30 мл), розсоллом (30 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і десорбували з одержанням вказаної в заголовку сполуки як майже білої твердої речовини, 123 мг, 51% <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 8,51 - 8,54 (2H, м), 7,64 - 7,69 (2H, м), 7,25-7,35 (2H, м), 7,11 - 7,21 (2H, м), 6,53 (1H, с), 5,11 - 5,28 (2H, м), 4,37 (1H, д, J=13,14 Гц), 3,90 - 4,05 (4H, м), 3,23 - 3,31 (2H, м), 3,08 - 3,20 (1H, м), 2,57 - 2,70 (1H, м), 2,22 (2H, т, J=8,08 Гц), 1,84 - 1,95 (2H, м), 1,40 - 1,73 (4H, м),  $m/z$  (XIA<sup>+</sup>) для  $C_{26}H_{28}N_5O_2F$  462,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 6: 4-(5-(4-фторбензил)-1-{2-[4-(метилсульфоніл)піперидин-1-іл]-2-оксоетил}-1H-піразол-3-іл)піридин

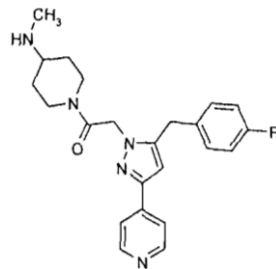


До розчину [5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]оцтової кислоти (150 мг, 0,48 ммоль) в DMA (3 мл) при кімнатній температурі додавали HOBt (72 мг, 0,53 ммоль), EDCI (102 мг, 0,53 ммоль), NMM (0,13 мл, 1,20 ммоль) і 4-(метилсульфоніл)піперидин (117 мг, 0,72 ммоль) і суміш сонікували до тонкої суспензії і перемішували протягом 18 години при кімнатній температурі. Леткі речовини видаляли при високому вакуумі і залишок розділяли між EtOAc (70 мл) і водою (25 мл). Водний шар видаляли і органічні розчини промивали NaHCO<sub>3</sub> (30 мл), розсоллом (30 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і десорбували з



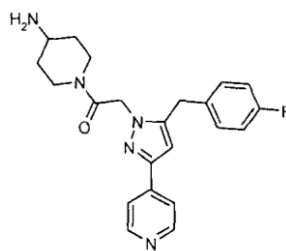
одержанням вказаної в заголовку сполуки як майже білої твердої речовини, 144 мг, 66%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  м.ч. 8,46 - 8,56 (2H, м), 7,60 - 7,71 (2H, м), 7,25 - 7,37 (2H, м), 7,07 - 7,19 (2H, м), 6,53 (1H, с), 5,10 - 5,41 (2H, м), 4,40 (1H, д,  $J=13,14$  Гц), 3,97 - 4,15 (1H, м), 3,95 (2H, с), 3,34 - 3,49 (1H, м), 3,12 (1H, т,  $J=12,00$  Гц), 2,96 (3H, с), 2,64 (1H, т,  $J=11,62$  Гц), 2,06 (2H, д,  $J=12,88$  Гц), 1,59 - 1,79 (1H, м), 1,36 - 1,54 (1H, м),  $m/z$  (ХІАТ+) для  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3\text{F}$  457,1 (M+H) $^+$ .

Приклад 7: 1-([5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил)-N-метилпіперидин-4-амін



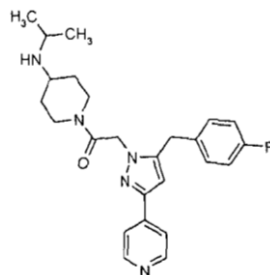
До суспензії [5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]оцтової кислоти (3,75 г, 12,06 ммоль) в DMA (40 мл) при кімнатній температурі додавали HOBt (1,79 г, 13,26 ммоль), EDCI (2,54 г, 13,26 ммоль), NMM (3,31 мл, 30,15 ммоль) і трет-бутил метил(піперидин-4-іл)карбамат (2,84 г, 13,26 ммоль) і суміш сонікували до розчину і перемішували протягом 18 години при кімнатній температурі. Леткі речовини видаляли при високому вакуумі і залишок розділяли між EtOAc (300 мл) і водою (100 мл). Водний шар видаляли і органічні розчини промивали  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл), водою (100 мл), розсоллом (100 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і десорбували одержуючи трет-бутил (1-([5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-іл)метилкарбамат як білу тверду речовину. Її переносили в DCM (40 мл) і додавали ТФО (40 мл) при перемішуванні і одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Леткі речовини видаляли у вакуумі і залишок суспендували в DCM (200 мл) і додавали 2 М NaOH (200 мл) при перемішуванні. Біфазний розчин потім перемішували протягом 15 хвилин і фази розділяли. Органічний шар сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і десорбували з одержанням неочищеного продукту який потім очищали за допомогою флеш хроматографії Biotage (45 М картридж), елюювали градієнтом DCM/MeOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$  з одержанням вказаної в заголовку сполуки як білої твердої речовини, 4,6 г, 94%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  м.ч. 8,52 (д, 2H), 7,66 (д, 2H), 7,29 (т, 2H), 7,15 (т, 2H), 6,51 (с, 1H), 5,16 (к, 2H), 4,04 (д, 1H), 3,95 (с, 2H), 3,79 (д, 1H), 3,07 - 3,17 (м, 1H), 2,76 - 2,89 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 1,71 - 1,86 (м, 2H), 1,59 - 1,65 (м, 1H), 1,18 - 1,31 (м, 1H), 1,03 - 1,14 (м, 1H);  $m/z$  (ХІАТ+) для  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{OF}$  408,2 (M+H) $^+$ .

Приклад 8: 1-([5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-амін



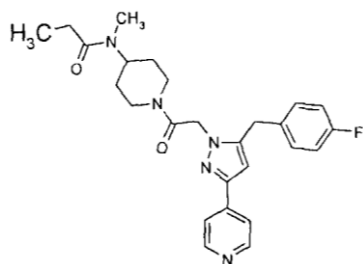
Вказану в заголовку сполуку одержували як в Прикладі 7, за винятком того, що [5-використовували (4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]оцтову кислоту (3,40 г, 10,93 ммоль) і трет-бутил піперидин-4-ілкарбамат (2,36 г, 12,02 ммоль). Вказану в заголовку сполуку виділяли як майже білу тверду речовину, 3,8 г, 90%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  м.ч. 8,53 (д, 2H), 7,66 (д, 2H), 7,30 (т, 2H), 7,14 (т, 2H), 6,51 (с, 1H), 5,16 (к, 2H), 4,09 (д, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,78 (д, 1H), 3,07 (т, 1H), 2,68 - 2,83 (м, 2H), 1,63 - 1,79 (м, 2H), 1,13 - 1,28 (м, 1H), 0,99 - 1,12 (м, 1H);  $m/z$  (ХІАТ+) для  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{OF}$  394,2 (M+H) $^+$ .

Приклад 9: 1-([5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил)-N-ізопропілпіперидин-4-амін



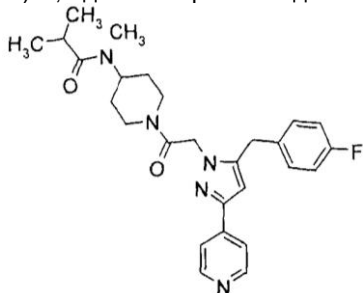
До розчину 1-([5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-аміну (0,3 г, 0,76 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) додавали ацетон (56 мкл, 0,76 ммоль) і розчин перемішували 15 хвилин при кімнатній температурі. Після цього до нього додавали  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (0,242 г, 1,14 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш розводили  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) і 2 М NaOH і біфазний розчин перемішували 20 хвилин. Суміш екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2  $\times$  25 мл) і об'єднані органічні шари сушили над  $\text{MgSCM}$ , фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш хроматографії (90:10:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ ) одержуючи вказану в заголовку сполуку як білу тверду речовину (0,19 г, 44%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  м.ч. 8,51 (д, 2H), 7,66 (д, 2H), 7,30 (т, 2H), 7,14 (т, 2H), 6,51 (с, 1H), 5,13 - 5,20 (м, 2H), 4,07 - 4,16 (м, 1H), 3,93 (с, 2H), 3,77 - 3,87 (м, 1H), 3,04 - 3,14 (м, 1H), 2,83 - 2,93 (м, 1H), 2,69 - 2,79 (м, 2H), 1,72 - 1,86 (м, 5H);  $m/z$  (ХІАТ+) для  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{OF}$  436,1 (M+H) $^+$ .

Приклад 10: N-(1-([5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-іл)-N-метилпропанамід



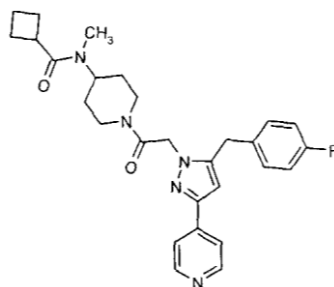
До розчину 1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил]-N-метилпіперидин-4-аміну (150 мг, 0,37 ммоль) в DCM (3 мл) при кімнатній температурі додавали триетиламін (56 мкл, 0,40 ммоль) після чого пропаноїлхлорид (32 мкл, 0,37 ммоль) і розчин перемішували протягом 10 хвилин. Розчин безпосередньо переносили на попередньо зволожену колонку Biotage 25M для флеш хроматографії і елюювали 2 - 8% MeOH/DCM з одержанням вказаної в заголовку сполуки як білої твердої речовини, 108 мг, 63%  $^1\text{H}$  ЯМР (суміш ротамерів, 400 МГц,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  м.ч. 8,52 (2H, д,  $J=6,06$  Гц) 7,57 - 7,76 (2H, м), 7,30 (2H, дд,  $J=8,46$ , 5,68 Гц, 7,15 (2H, т,  $J=8,84$  Гц), 6,52 (1H, с), 5,05 - 5,43 (2H, м), 4,46 - 4,62 (0,5H, м), 4,38 (1H, д,  $J=12,63$  Гц), 3,85 - 4,00 (3,5H, м), 3,05 - 3,23 (1H, м), 2,77 (2H, с), 2,65 (1H, с), 2,55 - 2,63 (1H, м), 2,39 (1H, к,  $J=7,33$  Гц), 2,29 (1H, к,  $J=7,33$  Гц), 1,41 - 1,80 (4H, м), 0,98 (3H, к,  $J=7,49$  Гц),  $m/z$  (XIA+ $^+$ ) для  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_2\text{F}$  464,2 (M+H) $^+$ .

Приклад 11: N-(1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил]піперидин-4-іл)-N,2-диметилпропанамід



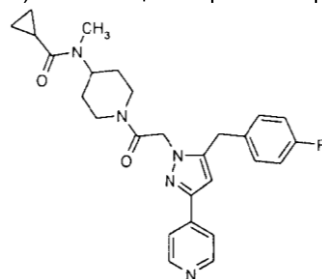
До розчину 1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил]-N-метилпіперидин-4-аміну (150 мг, 0,37 ммоль) в DCM (3 мл) при кімнатній температурі додавали триетиламін (56 мкл, 0,40 ммоль) після чого 2-метилпропаноїлхлорид (32 мкл, 0,37 ммоль) і розчин перемішували протягом 10 хвилин. Розчин безпосередньо переносили на попередньо зволожену колонку Biotage 25 M для флеш хроматографії і елюювали 2 - 8% MeOH/DCM з одержанням вказаної в заголовку сполуки як білої твердої речовини, 147 мг, 83%.  $^1\text{H}$  ЯМР (суміш ротамерів, 400 МГц,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  м.ч. 8,47 - 8,60 (2H, м) 7,62 - 7,72 (2H, м) 7,31 (2H, дд,  $J=8,46$ , 5,68 Гц) 7,15 (2H, т,  $J=8,97$  Гц) 6,53 (1H, с) 5,07 - 5,35 (2H, м) 4,43 - 4,61 (0,5H, м) 4,38 (1H, д,  $J=12,88$  Гц) 3,95 (3,5H, с) 3,05 - 3,29 (1H, м) 2,88 - 3,04 (0,5H, м) 2,53 - 2,89 (4,5H, м) 1,39 - 1,86 (4H, м) 0,91 - 1,08 (6H, м),  $m/z$  (XIA+ $^+$ ) для  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_2\text{F}$  478,2 (M+H) $^+$ .

Приклад 12: N-(1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил]піперидин-4-іл)-N-метилциклобутанкарбоксамід



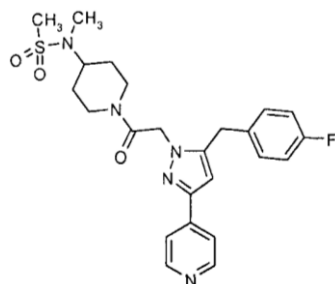
До розчину 1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил]-N-метилпіперидин-4-аміну (150 мг, 0,37 ммоль) в DCM (3 мл) при кімнатній температурі додавали триетиламін (56 мкл, 0,40 ммоль) після чого циклобутанкарбонілхлорид (42 мкл, 0,37 ммоль) і розчин перемішували протягом 10 хвилин. Розчин безпосередньо переносили на попередньо зволожену колонку Biotage 25M для флеш хроматографії і елюювали 2 - 8% MeOH/DCM з одержанням вказаної в заголовку сполуки як білої твердої речовини, 154 мг, 85%.  $^1\text{H}$  ЯМР (суміш ротамерів, 400 МГц,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  м.ч. 8,52 (2H, д,  $J=6,06$  Гц), 7,66 (2H, д,  $J=6,06$  Гц), 7,30 (2H, дд,  $J=8,46$ , 5,68 Гц), 7,15 (2H, т,  $J=8,97$  Гц), 6,52 (1H, с), 5,08 - 5,33 (2H, м), 4,42 - 4,57 (0,5H, м), 4,38 (1H, д,  $J=13,39$  Гц), 3,95 (3H, с), 3,64 - 3,79 (0,5H, м), 3,36 - 3,48 (0,5H, м), 3,24 - 3,34 (0,5H, м), 3,03 - 3,20 (1H, м), 2,55 - 2,76 (4H, м), 2,01 - 2,28 (4H, м), 1,39 - 1,99 (6H, м),  $m/z$  (XIA+ $^+$ ) для  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_2\text{F}$  490,2 (M+H) $^+$ .

Приклад 13: N-(1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил]піперидин-4-іл)-N-метилциклопропанкарбоксамід



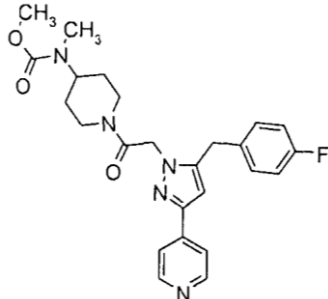
До розчину 1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил]-N-метилпіперидин-4-аміну (150 мг, 0,37 ммоль) в DCM (3 мл) при кімнатній температурі додавали триетиламін (56 мкл, 0,40 ммоль) після чого циклопропанкарбонілхлорид (34 мкл, 0,37 ммоль) і розчин перемішували протягом 10 хвилин. Розчин безпосередньо переносили на попередньо зволожену колонку Biotage 25 M для флеш хроматографії і елюювали 2 - 8% MeOH/DCM з одержанням вказаної в заголовку сполуки як білої твердої речовини, 162 мг, 92%.  $^1\text{H}$  ЯМР (спостерігаються ротамери, 400 МГц,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  м.ч. 8,43 - 8,59 (2H, м), 7,59 - 7,72 (2H, м), 7,31 (2H, дд,  $J=8,46$ , 5,68 Гц), 7,15 (2H, т,  $J=8,84$  Гц), 6,52 (1H, с), 5,10 - 5,36 (2H, м), 4,22 - 4,60 (2H, м), 3,95 (3H, с), 3,03 - 3,26 (1H, м), 2,53 - 3,01 (4H, м), 1,42 - 2,10 (5H, м), 0,62 - 0,79 (4H, м),  $m/z$  (XIA+ $^+$ ) для  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_2\text{F}$  476,2 (M+H) $^+$ .

Приклад 14: N1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил]піперидин-4-іл)-N-метилметансульфонамід



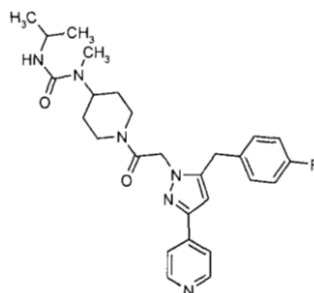
До розчину 1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил]-N-метилпіперидин-4-аміну (150 мг, 0,37 ммоль) в DCM (3 мл) при кімнатній температурі додавали триетиламін (56 мкл, 0,40 ммоль) після чого метансульфонілхлорид (29 мкл, 0,37 ммоль) і розчин перемішували протягом 10 хвилин. Розчин безпосередньо переносили на попередньо зволожену колонку Biotage 25M для флеш хроматографії і елюювали 2 - 8% MeOH/DCM з одержанням вказаної в заголовку сполуки як білої твердої речовини, 137 мг, 76%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  м.ч. 8,47 - 8,56 (2H, м), 7,61 - 7,68 (2H, м), 7,23 - 7,35 (2H, м), 7,03 - 7,19 (2H, м), 6,52 (1H, с), 5,10 - 5,29 (2H, м), 4,37 (1H, д,  $J=13,39$  Гц), 3,90 - 3,99 (3H, м), 3,74 - 3,89 (1H, м), 3,06 - 3,19 (1H, м), 2,93 (3H, с), 2,68 (3H, с), 2,58 - 2,65 (1H, м), 1,62 - 1,77 (3H, м), 1,42 - 1,59 (1H, м);  $m/z$  (XIA $T^+$ ) для  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_3\text{FS}$  486,2 ( $M+H$ ) $^+$ .

Приклад 15: Метил (1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил]піперидин-4-іл)метилкарбамат



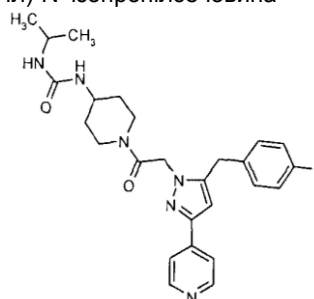
До розчину 1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил]-N-метилпіперидин-4-аміну (150 мг, 0,37 ммоль) в DCM (3 мл) при кімнатній температурі додавали триетиламін (56 мкл, 0,40 ммоль) після чого метилхлороформіат (29 мкл, 0,37 ммоль) і розчин перемішували протягом 10 хвилин. Розчин безпосередньо переносили на попередньо зволожену колонку Biotage 25M для флеш хроматографії і елюювали 2 - 8% MeOH/DCM з одержанням вказаної в заголовку сполуки як білої твердої речовини, 122 мг, 71%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  м.ч. 8,52 (2H, д,  $J=4,80$  Гц), 7,66 (2H, д,  $J=5,05$  Гц), 7,30 (2H, дд,  $J=8,34$ , 5,81 Гц), 7,15 (2H, т,  $J=8,72$  Гц), 6,52 (1H, с), 5,10 - 5,27 (2H, м), 4,38 (1H, д,  $J=12,63$  Гц), 3,99-4,16 (1H, м), 3,85-4,00 (3H, м), 3,59 (3H, с), 3,04-3,16 (1H, м), 2,70 (3H, с), 2,56 - 2,67 (1H, м), 1,41 - 1,75 (4H, м);  $m/z$  (XIA $T^+$ ) для  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_3\text{F}$  466,2 ( $M+H$ ) $^+$ .

Приклад 16: N-(1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил]піперидин-4-іл)-N'-ізопропіл-N-метилсечовина



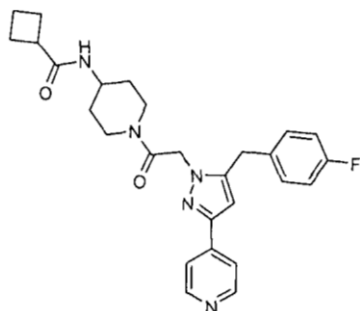
До розчину 1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил]-N-метилпіперидин-4-аміну (150 мг, 0,37 ммоль) в DCM (3 мл) при кімнатній температурі додавали ізопропілізоціанат (36 мкл, 0,37 ммоль) і розчин перемішували протягом 10 хвилин. Леткі речовини видаляли у вакуумі і залишок азеотропували з EtOAc одержуючи тверду речовину, що розтирали з EtOAc з одержанням вказаної в заголовку сполуки як білої твердої речовини, 102 мг, 56%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  м.ч. 8,52 (2H, д,  $J=6,06$  Гц), 7,66 (2H, д,  $J=6,06$  Гц), 7,30 (2H, дд,  $J=8,46$ , 5,68 Гц), 7,15 (2H, т,  $J=8,84$  Гц), 6,52 (1H, с), 5,87 (1H, д,  $J=7,58$  Гц), 5,05 - 5,30 (2H, м), 4,37 (1H, д,  $J=12,88$  Гц), 4,11 - 4,24 (1H, м), 3,95 (2H, с), 3,92 (1H, с), 3,69 - 3,83 (1H, м), 3,08 (1H, т,  $J=12,13$  Гц), 2,54 - 2,65 (4H, м), 1,32 - 1,71 (4H, м), 1,05 (6H, д,  $J=6,57$  Гц),  $m/z$  (XIA $T^+$ ) для  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2\text{F}$  493,2 ( $M+H$ ) $^+$ .

Приклад 17: N-(1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил]піперидин-4-іл)-N'-ізопропілсечовина



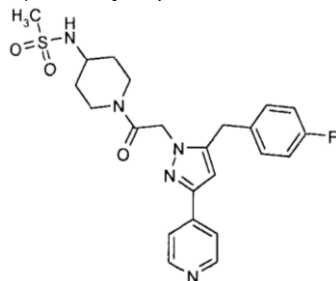
До розчину 1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил]піперидин-4-аміну (635 мг, 1,61 ммоль) в ТГФ (10 мл) при кімнатній температурі додавали ізопропілізоціанат (164 мг, 1,93 ммоль) і розчин перемішували при 50°C протягом 16 г. Леткі речовини видаляли у вакуумі і залишок розтирали з водою з одержанням білої твердої речовини, 627 мг, 82%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  м.ч. 1,02 (д,  $J=6,55$  Гц, 6 H), 1,08 - 1,21 (м,  $J=7,18$ , 7,18 Гц, 1H), 1,23 - 1,39 (м, 1H), 1,65 - 1,90 (м, 2H), 2,81 (т,  $J=10,95$  Гц, 1H), 3,05 - 3,25 (м,  $J=11,33$ , 11,33 Гц, 1H), 3,50 - 3,72 (м, 2H), 3,80 (д,  $J=13,60$  Гц, 1H), 3,95 (с, 2H), 4,07 (д,  $J=13,35$  Гц, 1H), 5,03 - 5,33 (м, 2H), 5,58 (д,  $J=7,81$  Гц, 1H), 5,75 (д,  $J=7,81$  Гц, 1H), 6,56 (с, 1H), 7,02 - 7,26 (м, 2H), 7,22 - 7,40 (м, 2H), 7,64 - 7,79 (м, 2H), 8,56 (д,  $J=6,04$  Гц, 2H),  $m/z$  (XIA $T^+$ ) для  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{FN}_6\text{O}_2$  479,6 ( $M+H$ ) $^+$ .

Приклад 18: N-(1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил]піперидин-4-іл)циклобутанкарбоксамід



До розчину 1-([5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-аміну (150 мг, 0,38 ммоль) в DCM (4 мл) при кімнатній температурі додавали триетиламін (56 мкл, 0,40 ммоль) після чого циклобутанкарбонілхлорид (43 мкл, 0,38 ммоль) і розчин перемішували протягом 10 хвилин. Розчин безпосередньо переносили на попередньо зволожену колонку Biotage 25M для флеш хроматографії і елюювали 2 - 8% MeOH/DCM з одержанням вказаної в заголовку сполуки як білої твердої речовини, 138 мг, 76%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  м.ч. 8,43 - 8,56 (2H, м), 7,60 - 7,70 (3H, м), 7,24 - 7,35 (2H, м), 7,09 - 7,21 (2H, м), 6,51 (1H, с), 5,09 - 5,31 (2H, м), 4,13 (1H, д,  $J=13,39$  Гц), 3,93 (2H, с), 3,70 - 3,88 (2H, м), 3,15 (1H, т,  $J=11,37$  Гц), 2,89 - 3,04 (1H, м), 2,69 - 2,82 (1H, м), 2,03 - 2,17 (2H, м), 1,93-2,03 (2H, м), 1,81 - 1,92 (1H, м), 1,66 - 1,80 (3H, м), 1,29 - 1,48 (1H, м), 1,13 - 1,27 (1H, м),  $m/z$  (XIA+T) для  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_2\text{F}$  476,2 (M+H) $^+$ .

Приклад 19: N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил}піперидин-4-іл)метансульфонамід



До розчину 1-([5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-аміну (1,13 г, 2,87 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) додавали триетиламін (442,0 мкл, 3,20 ммоль) після чого сульфонілхлорид (223,0 мкл, 2,87 ммоль) і реакцію перемішували при 25°C протягом 1 години. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок переносили в EtOAc (200 мл) і промивали водою (2  $\times$  50 мл), розсоллом (100 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і десорбували. Одержану смолу азеотропували з EtOAc (2  $\times$  200 мл) одержуючи білу тверду речовину. Білу тверду речовину переносили в MeOH (25 мл) з нагріванням і залишали кристалізуватись протягом ночі з одержанням малих безбарвних голок MeOH декантували і кристали промивали MeOH (3  $\times$  15 мл), EtOAc (3  $\times$  30 мл) і накінець гексаном (2  $\times$  25 мл, потім 100 мл) і сушили при кімнатній температурі з одержанням вказаної в заголовку сполуки як білих голок, 968 мг, 72%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  м.ч. 8,53 (д, 2H), 7,65 (д, 2H), 7,30 (т, 2H), 7,20 (с, 1H), 7,15 (т, 2H), 6,52 (с, 1H), 5,18 (к, 2H),

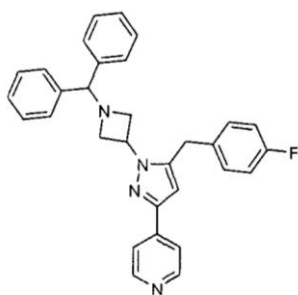
4,10 (д, 1H), 3,93 (с, 2H), 3,83 (д, 1H), 3,36 - 3,46 (м, 1H), 3,17 (т, 1H), 2,94 (с, 3H), 2,80 (т, 1H), 1,79 - 1,92 (м, 2H), 1,41 - 1,52 (м, 1H), 1,23 - 1,34 (м, 1H),  $m/z$  (XIA+T) для  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_3\text{FS}$  472,1 (M+H) $^+$ .

Вільну основу вказаної в заголовку сполуки (2,0 г, 4,24 ммоль) суспендували в 1,4-діоксані (150 мл) і ізопропіловому спирті (150 мл) при кімнатній температурі Суміш ставала гомогенною після ~ 15 хв перемішування. До розчину додавали 1N розчин метансульфонової кислоти (4,67 мл, 4,67 ммоль) і одержаний прозорий розчин перемішували при кімнатній температурі приблизно 2 г і потім охолоджували на бані з льодом. Перемішування продовжували ще 2 години, після чого суміш залишали стояти в холодильнику приблизно 16 годин, внаслідок чого утворювався білий осад. Осад виділяли фільтруванням і сушили в 40°C вакуумній печі приблизно 8 годин. Тверду речовину (2,05 г) потім суспендували у сухому толуолі (125 мл) і нагрівали до приблизно 90°C при перемішуванні приблизно 5 годин. Одержану тверду речовину виділяли фільтруванням і сушили у 40°C вакуумній печі з одержанням 1,96 г мезилатної солі вказаної в заголовку сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  м.ч. 8,85 (д, 2H), 8,29 (д, 2H), 7,39-7,15 (м, 5H), 6,85 (с, 1H), 5,36 (к, 2H), 4,14 (д, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,85 (д, 1H), 3,43 (м, 1H), 3,21 (т, 1H), 2,99 (с, 3H), 2,82 (т, 1H), 2,32 (с, 3H), 1,99-1,81 (м, 2H), 1,61-1,25 (м, 2H).

Піки ДРПП:

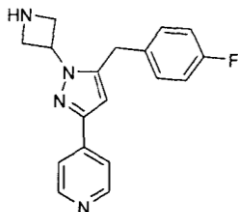
Кут (2-Тета °)	значення d (Ангстрем)
5,81	15,21
6,98	12,65
7,59	11,63
10,26	8,62
13,80	6,41
15,03	5,89
15,85	5,59
17,22	5,15
18,44	4,81
19,32	4,59
19,74	4,49
20,47	4,34
22,31	3,98
23,31	3,81
24,95	3,57
26,22	3,40
27,79	3,21
29,67	3,01
30,23	2,95

Приклад 20: 4-[1-[1-(дифенілметил)азетидин-3-іл]-5-(4-фторбензил)-1Н-піразол-3-іл]піридин



До розчину 4-[5-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]піридину (3,7 г, 14,6 ммоль) в DMF (40 мл) додавали NaH (0,584 г, 14,6 ммоль) і розчин перемішували 10 хвилин під азотом. Потім додавали 3-йод-N-бензгідріл-азетидин (5,61 г, 16,1 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 110°C протягом 2 годин під азотом. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок розводили H<sub>2</sub>O і екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали H<sub>2</sub>O, розсоллом, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і десорбували одержуючи неочищену суміш регіоізомерів. Залишок очищали за допомогою флеш хроматографії (5:95 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) одержуючи чисту суміш регіоізомерів, що розділяли за допомогою НР хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки як ліофілізованої твердої речовини (2,35 г, 34%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 8,62 (д, 2H), 7,69 (д, 2H), 7,42 (д, 4H), 7,24 - 7,31 (м, 4H), 7,14 - 7,24 (м, 2H), 7,02 - 7,09 (м, 2H), 6,97 (с, 2H), 6,36 - 6,39 (м, 1H), 4,74 - 4,87 (м, 1H), 4,57 (с, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,51 - 3,62 (м, 4H); m/z (XIAT+) для C<sub>32</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>F 475,3 (M+H)<sup>+</sup>.

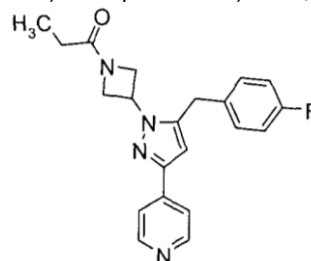
Приклад 21: 4-(5-(4-фторбензил)-1-(азетидин-3-іл)-1H-піразол-3-іл)піридин



До колби, що містить NH<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>H (6,2 г, 98,4 ммоль) додавали MeOH (50 мл) і перемішували до розчину, після чого додавали розчин 4-[1-[1-(дифенілметил)азетидин-3-іл]-5-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]піридину (2,3 г, 4,85 ммоль) в EtOAc (50 мл) і суміш перемішували до гомогенного розчину. Його перенесли до другої колби, що містить 10% Pd/C (0,84 г) в MeOH (100 мл) під N<sub>2</sub> і реакційну суміш нагрівали при 57°C під N<sub>2</sub> протягом 5 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і тверді речовини видаляли фільтруванням через GF/F фільтр. Фільтрат концентрували і розводили водою (50 мл) і потім насиченим NaOH. Емульсію потім екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 100 мл) після чого Et<sub>2</sub>O (4 × 100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Неочищений залишок очищали за допомогою флеш хроматографії (90:10:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH) з одержанням вказаної в заголовку сполуки як білої твердої речовини, 0,892 г, 60%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ м.ч.

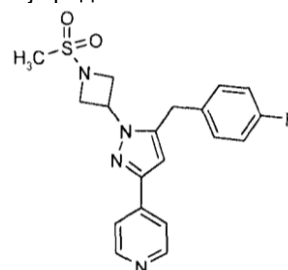
8,61 (д, 2H), 7,69 (д, 2H), 7,06 - 7,14 (м, 2H), 6,95 - 7,05 (м, 2H), 6,42 (с, 1H), 4,91 - 5,08 (м, 1H), 4,29 (т, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,61 (т, 2H), m/z (XIAT+) для C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>F 309,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 22: 1-(3-(5-(4-фторбензил)-3-(піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)азетидин-1-іл)пропан-1-он



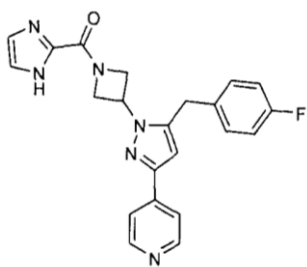
До розчину 4-(5-(4-фторбензил)-1-(азетидин-3-іл)-1H-піразол-3-іл)піридину (75 мг, 0,24 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) додавали пропюнілхлорид (22 мкл, 0,24 ммоль) і триетиламін (37 мкл, 0,26 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 години. Розчин безпосередньо перенесли на попередньо зволожену колонку Biotage 25 M і очищали за допомогою флеш хроматографії (0 - 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) одержуючи вказану в заголовку сполуку як білу тверду речовину, 68 мг, 78%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-D<sub>6</sub>) δ м.ч. 8,57 (д, 2H), 7,74 (д, 2H), 7,26 (т, 2H), 7,16 (т, 2H), 6,72 (с, 1H), 5,25 - 5,34 (м, 1H), 4,32 - 4,45 (м, 2H), 4,07 - 4,13 (м, 4H), 2,09 (к, 2H), 0,97 (т, 3H), m/z (XIAT+) для C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>FO 365,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 23: 4-(5-(4-фторбензил)-1-[1-(метилсульфоніл)азетидин-3-іл]-1H-піразол-3-іл)піридин



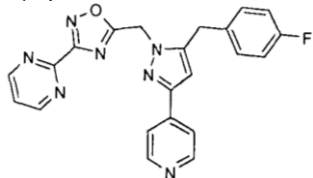
До розчину 4-(5-(4-фторбензил)-1-(азетидин-3-іл)-1H-піразол-3-іл)піридину (75 мг, 0,24 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) додавали метансульфонілхлорид (19 мкл, 0,24 ммоль) і триетиламін (37 мкл, 0,26 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 години. Розчин безпосередньо перенесли на попередньо зволожену колонку Biotage 25M і очищали за допомогою флеш хроматографії (0 - 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) одержуючи вказану в заголовку сполуку як білу тверду речовину, 77 мг, 83%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 8,58 - 8,67 (2H, м), 7,59 - 7,69 (2H, м), 6,97 - 7,13 (4H, м), 6,49 (1H, с), 4,84 - 4,98 (1H, м), 4,45 (2H, дд, J=8,97, 6,44 Гц), 4,05 (2H, т, J=8,34 Гц), 4,01 (2H, с), 3,05 (3 H с), m/z (XIAT+) для C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>SF 387,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 24: 4-(5-(4-фторбензил)-1-[1-(1H-імідазол-2-ілкарбоніл)азетидин-3-іл]-1H-піразол-3-іл)піридин



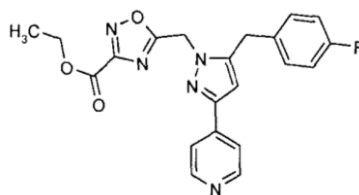
До суспензії 4-(5-(4-фторбензил)-1-(азетидин-3-іл)-1H-піразол-3-іл)піридину (85 мг, 0,28 ммоль) в DMF (3 мл) додавали HOBt (45 мг, 0,33 ммоль), EDCI (64 мг, 0,33 ммоль), NMM (76 мкл, 0,69 ммоль) після чого імідазол-2-карбонову кислоту (34 мг, 0,30 ммоль) і суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Леткі речовини видаляли у вакуумі і залишок очищали безпосередньо флеш хроматографією Biotage, елюювали 2 - 6% MeOH/DCM одержуючи прозору смолу. Додавали ефір (5 мл) і суміш сонікували одержуючи білий осад, що відфільтровували, промивали ефіром і сушили у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки як білої твердої речовини, 78 мг, 70%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  м.ч. 13,04 - 13,12 (м, 1H), 8,54 (д, 2H), 7,74 (д, 2H), 7,25 - 7,32 (м, 2H), 7,18 (т, 2H), 7,03 - 7,12 (м, 1H), 6,66 (с, 1H), 5,33 - 5,46 (м, 1H), 4,77 - 4,92 (м, 2H), 4,26 - 4,36 (м, 2H), 4,12 (с, 2H);  $m/z$  (XIA+T) для  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_6\text{FO}$  403,1 (M+H) $^+$ .

Приклад 25: 2-(5-([5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]метил)-1,2,4-оксадіазол-3-іл)піримідин



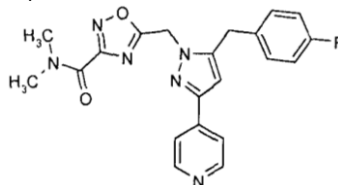
До суспензії [5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]оцтової кислоти (200 мг, 0,64 ммоль) в ТГФ (2 мл) і DMF (2 мл) додавали CDI (240 мг, 1,41 ммоль) і перемішували протягом 2 години одержуючи прозорий розчин. До нього додавали N-гідроксипіримідин-2-карбоксимідамід (115 мг, 0,84 ммоль) і одержану суспензію перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Тверду речовину відфільтровували одержуючи неочищений N'-([2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил]окси)піримідин-2-карбоксимідамід і суспендували в ТГФ (2 мл) і додавали розчин TBAF (1Mb ТГФ, 0,64 мл, 0,64 ммоль) і суміш перемішували протягом 15 хвилин при кімнатній температурі. Леткі речовини видаляли у вакуумі і залишок очищали флеш хроматографією Biotage, елюювали 2 - 6% MeOH/DCM з одержанням вказаної в заголовку сполуки як соскоподібної білої речовини, 100 мг, 37%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  м.ч. 9,00 (д, 2H), 8,56 (д, 2H), 7,68 - 7,73 (м, 3H), 7,27 - 7,33 (м, 2H), 7,05 (т, 2H), 6,77 (с, 1H), 6,00 (с, 2H), 4,18 (с, 2H);  $m/z$  (XIA+T) для  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_7\text{FO}$  414,1 (M+H) $^+$ .

Приклад 26: етил 5-([5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]метил)-1,2,4-оксадіазол-3-карбоксилат



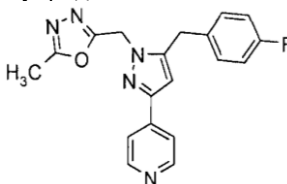
Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в прикладі 24 з [5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]оцтової кислоти (1000 мг, 3,21 ммоль) і етил (22)-аміно(гідроксиіміно)ацетату (637 мг, 4,82 ммоль) з одержанням вказаної в заголовку сполуки як білої твердої речовини, 313 мг, 52%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $\text{D}$ )  $\delta$  м.ч. 8,55 - 8,70 (2H, м), 7,62 (2H, дд,  $J=4,55, 1,52$  Гц), 7,13 (2H, дд,  $J=8,34, 5,31$  Гц), 6,99 (2H, т,  $J=8,72$  Гц), 6,48 (1H, с), 5,52 (2H, с), 4,49 (2H, к,  $J=7,07$  Гц), 4,08 (2H, с), 1,43 (3H, т,  $J=7,07$  Гц);  $m/z$  (XIA+T) для  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_3\text{F}$  408,1 (M+H) $^+$ .

Приклад 27: 5-([5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]метил)-N,N-диметил-1,2,4-оксадіазол-3-карбоксамід (сіль малеїнової кислоти)



До суспензії етил 5-([5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]метил)-1,2,4-оксадіазол-3-карбоксилату (73 мг, 0,18 ммоль) в EtOH (3 мл) додавали диметиламін (2Mb MeOH, 4 мл) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли і залишок очищали за допомогою флеш хроматографії (2:98 MeOH/  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) одержуючи прозору олію. Її перенесли в EtOAc (5 мл) і до розчину додавали розчин малеїнової кислоти (15 мг, 0,13 ммоль) в EtOAc (2 мл). Одержану суспензію солі перемішували 30 хв, фільтрували і сушили протягом ночі одержуючи вказану в заголовку сполуку (57 мг, 89 %) як майже білу тверду речовину.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  м.ч. 8,62 (д, 2H), 7,82 (д, 2H), 7,26 - 7,35 (м, 2H), 7,12 (т, 2H), 6,82 (с, 1H), 6,00 (с, 2H), 4,18 (с, 2H), 3,03 (с, 3H), 2,95 (с, 3H);  $m/z$  (XIA+T) для  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_6\text{O}_2\text{F}$  407,1 (M+H) $^+$ .

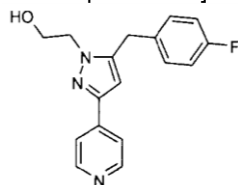
Приклад 28: 4-(5-(4-фторбензил)-1-([5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл]метил)-1H-піразол-3-іл)піридин



До суспензії [5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]оцтової кислоти (300 мг, 0,96 ммоль) в ТГФ (5 мл) і DMF (2 мл) додавали CDI (345 мг, 2,12 ммоль) і суспензію сонікували 5 хвилин одержуючи розчин, що перемішували 2 години при кімнатній температурі. До нього додавали оц-

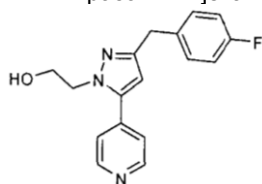
товий гідразид (210 мг, 2,89 ммоль) і одержану суспензію перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Одержану суспензію розводили водою (50 мл) і тверду речовину відфільтровували і промивали водою (30 мл) і EtOAc (50 мл) одержуючи чистий N'-ацетил-2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетогідразид. Його суспендували в ТГФ (5 мл) потім додавали реагент Бургесса (279 мг, 1,17 ммоль) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником 2 години. Реакцію охолоджували до кімнатної температури, леткі речовини видаляли у вакуумі і залишок переносили в EtOAc (50 мл) і промивали водою (2 × 50 мл), розсоллом (50 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і десорбували. Залишок очищали флеш хроматографією Biotage, елюювали 1 - 4% MeOH/DCM з одержанням вказаної в заголовку сполуки як білої твердої речовини, 200 мг, 73%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 8,50 - 8,68 (2H, м), 7,52 - 7,70 (2H, м), 7,16 (2H, дд, J=8,59, 5,31 Гц), 6,93 - 7,08 (2H, м), 6,44 (1H, с), 5,40 (2H, с), 4,08 (2H, с), 2,47 (3H, с); m/z (XIAT+) для C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub>FO 350,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 29: 2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]етанол



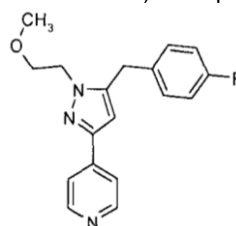
До розчину метилізонікотинату (2 г, 14,58 ммоль) в ТГФ (50 мл) додавали 4-фторфенілацетон (2,54 мл, 18,9 ммоль) і однією порцією при перемішуванні додавали порошок метоксиду натрію (1,6 г, 29,17 ммоль). Одержану суспензію нагрівали при 75°C протягом 2 годин під азотом, потім охолоджували до кімнатної температури і додавали AcOH (3 мл) після чого EtOH (60 мл) одержуючи темно оранжевий розчин. Потім додавали 2-гідразиноетанол (3,5 мл, надлишок) і суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Леткі речовини видаляли у вакуумі і залишок розводили EtOAc (250 мл) і промивали водою (3 × 50 мл), розсоллом (50 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і десорбували до червоної олії. ТШХ показала суміш регіоізомерів, що очищали флеш хроматографією Biotage, елюювали 2 - 6% MeOH/DCM, потім розділяли хіральною НР хроматографією з одержанням чистих ізомерів, що характеризували NOE ЯМР. Вказану в заголовку сполуку виділяли як білу тверду речовину, 1,0 г, 23%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 8,48 - 8,62 (2H, м), 7,52 - 7,65 (2H, м), 7,14 (2H, дд, J=8,59, 5,31 Гц), 6,94 - 7,08 (2H, м), 6,38 (1H, с), 4,05 - 4,14 (2H, м), 3,94 - 4,05 (4H, м), 3,42 - 3,60 (1H, м); m/z (XIAT+) для C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>FO 297,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 30: 2-[3-(4-фторбензил)-5-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]етанол



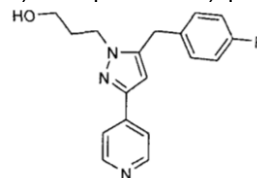
Вказану в заголовку сполуку виділяли за допомогою хіральної НР хроматографії за методикою приведеною в прикладі 29 як білу тверду речовину, 817 мг, 19%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-D) δ м.ч. 8,53 - 8,75 (2H, м), 7,29 - 7,37 (2H, м), 7,17 - 7,29 (2H, м), 6,99 (2H, т, J=8,72 Гц), 6,14 (1H, с), 4,17 - 4,30 (2H, м), 3,99 - 4,09 (2H, м), 3,97 (2H, с), 3,69 - 3,80 (1H, м); m/z (XIAT+) для C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>FO 297,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 31: 4-(5-(4-фторбензил)-1-(2-метоксиетил)-1H-піразол-3-іл)піридин



До розчину 4-[5-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]піридину (0,122 г, 0,48 ммоль) в DMF (3 мл) додавали NaH (19 мг, 0,48 ммоль) і суспензію перемішували 20 хвилин під азотом. Додавали метоксиетилбромід (45 мкл, 0,48 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 100°C під азотом 18 годин. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок очищали радіальною хроматографією (2 мм планшет, елюювали EtOAc) одержуючи вказану в заголовку сполуку як прозору олію (90 мг, 60%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, дихлорметан-D<sub>2</sub>) δ м.ч. 8,54 (д, 2H), 7,61 (д, 2H), 7,18 - 7,24 (м, 2H), 7,03 (т, 2H), 6,32 (с, 1H), 4,19 (т, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,72 (т, 2H), 3,28 (с, 3H); m/z (XIAT+) для C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>FO 312,0 (M+H)<sup>+</sup>.

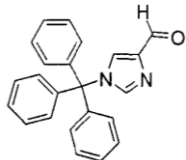
Приклад 32: 3-(5-(4-фторбензил)-3-(піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)пропан-1-ол



До розчину 4-[5-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]піридину (0,5 г, 1,97 ммоль) в DMF (10 мл) додавали NaH (80 мг, 1,97 ммоль) і суспензію перемішували 20 хвилин під азотом. Потім до неї додавали (3-броморгорокси)(трет-бутил)диметилсилан (457 мкл, 1,97 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 100°C під азотом протягом ночі. Розчинник видаляли одержуючи неочищений 4-(5-(4-фторбензил)-1-(3-(трет-бутилдиметилсилілокси)пропіл)-1H-піразол-3-іл)піридин, що переносили в ТГФ (10 мл) при 0°C і додавали TBAF (1Mb ТГФ, 1,97 мл, 1,97 ммоль). Суміш перемішували при 0°C протягом 1 години після чого перемішували при кімнатній температурі 1 годину. Розчинник видаляли і залишок розводили EtOAc і промивали H<sub>2</sub>O, розсоллом, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш хроматографії (2 - 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), потім знову використовуючи 3% MeOH/EtOAc після чого розтирали з Et<sub>2</sub>O з одержанням вказаної в заголовку сполуки як білої твердої речовини (0,33 г, 54%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, дихлорметан-D<sub>2</sub>) δ м.ч. 8,55 (д, 2H), 7,60 (д, 2H),

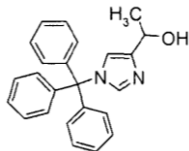
7,16 - 7,24 (м, 2H), 7,04 (т, 2H), 6,40 (с, 1H), 4,18 (т, 2H), 4,03 (с, 2H), 3,57 (т, 2H), 1,87 - 1,96 (м, 2H); m/z (ХІАТ+) для  $C_{18}H_{18}N_3FO$  312,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 33: 1-тритил-1H-імідазол-4-карбальдегід



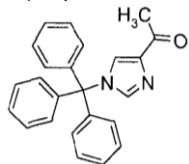
До розчину 1H-імідазол-4-карбальдегіду (30,0 г, 0,30 моль) в DMF (200 мл) додавали Et<sub>3</sub>N (70 мл, 0,375 моль) на бані з льодом і потім порціями додавали Trt-Cl (105 г, 0,375 моль) і суміш перемішували при КТ протягом ночі. Суміш упарювали у вакуумі і залишок промивали безводним Et<sub>2</sub>O (4 × 50 мл) і одержаний осад сушили з одержанням вказаної в заголовку сполуки (100г, 100%) як жовтої твердої речовини.

Приклад 34: Одержання проміжної речовини 8: 1-(1-тритил-1H-імідазол-4-іл)етанол



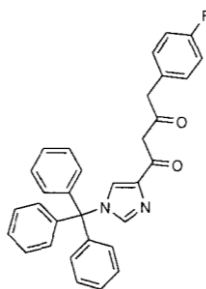
До розчину 1-тритил-1H-імідазол-4-карбальдегіду (10,0 г, 0,03 моль) в безводному ТГФ (100 мл) по краплям додавали метилмагнійбромід (1,4 М в гексані, 52,8 мл, 0,075 моль) при 0°C. Після додавання, суміш перемішували при КТ протягом ночі. Реакцію гасили нас. вод. NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) і суміш екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 50 мл). Органічні шари об'єднували, промивали 1 N вод. NaOH (3 × 20 мл), водою (3 × 20 мл) і розсоллом (100 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub> і упарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, EtOAc/петролейний ефір 1:5) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (8,0 г, 75,0%), як білу тверду речовину.

Приклад 35: Одержання проміжної речовини 9: 1-(1-тритил-1H-імідазол-4-іл)етанон



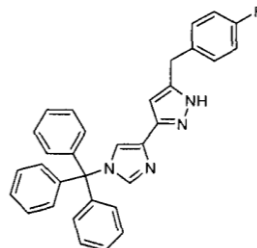
До розчину 1-(1-тритил-1H-імідазол-4-іл)етанолу (4,0 г, 11,3 ммоль) в безводному 1,4-діоксані (150 мл) додавали активований MnO<sub>2</sub> (2,5 г, 28,2 ммоль) при 0°C. Суміш кип'ятили протягом 2 години. ТШХ (EtOAc/Петролейний ефір 1:2) показала, що вихідний матеріал використаний повністю і суміш фільтрували. Фільтрувальний залишок промивали сухим CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 × 50 мл) і фільтрат упарювали з одержанням вказаної в заголовку сполуки (4,0 г, 100%) як білу тверду речовину.

Приклад 36: 4-(4-фторбеніл)-1-(1-тритил-1H-імідазол-4-іл)бутан-1,3-діон



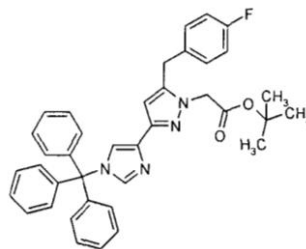
До розчину 1-(1-тритил-1H-імідазол-4-іл)етанолу (1,5 г, 4,26 ммоль) в безводному ТГФ (25 мл) додавали NaH (0,23 г, 8,52 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували при КТ 2 години і при 0°C додавали метил (4-фторбеніл)ацетат (1,43 г, 12,78 ммоль). Суміш кип'ятили протягом ночі. Суміш упарювали і залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, EtOAc/Петролейний ефір 1:5) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (1,018 г, 48,0%) як безбарвне масло.

Приклад 37: 5-(4-фторбензил)-3-(1-тритил-1H-імідазол-4-іл)-1H-піразол



До суміші 4-(4-фторбеніл)-1-(1-тритил-1H-імідазол-4-іл)бутан-1,3-діону (80 г, 0,165 моль) і безводного EtOH/AcOH (400 мл/ 100 мл) по краплям при 0°C додавали NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (80 мл, 0,96 моль). Після додавання, суміш перемішували при КТ протягом ночі. Суміш розчинників упарювали, залишок промивали безводним Et<sub>2</sub>O (4 × 250 мл) і одержаний осад сушили у печі з одержанням вказаної в заголовку сполуки (58,8 г, 73,0%) як жовту тверду речовину.

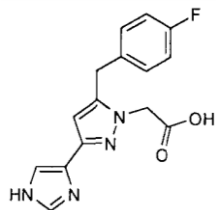
Приклад 38: трет-бутил [5-(4-фторбензил)-3-(1-тритил-1H-імідазол-4-іл)-1H-піразол-1-іл]ацетат



До розчину 5-(4-фторбензил)-3-(1-тритил-1H-імідазол-4-іл)-1H-піразолу (0,5 г, 1,03 ммоль) в безводному ТГФ (15 мл) при 0°C додавали NaH (0,045г, 1,10 ммоль). Суміш перемішували при КТ 2 години і при 0°C додавали трет-бутилбромоацетат (0,24 г, 1,20 ммоль). Після додавання, суміш перемішували при КТ протягом ночі. Суміш упарювали і залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, EtOAc/Петролейний ефір 1:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (0,4 г, 65,0%) як білу тверду речовину.

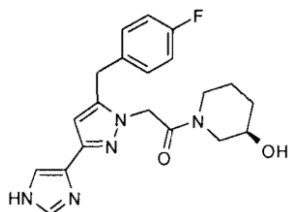


Приклад 39: [5-(4-фторбензил)-3-(1H-імідазол-4-іл)-1H-піразол-1-іл]оцтова кислота



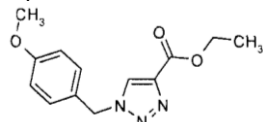
До розчину трет-бутил [5-(4-фторбензил)-3-(1-тритил-1H-імідазол-4-іл)-1H-піразол-1-іл]ацетату (0,5 г, 0,80 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) при  $0^\circ\text{C}$  по краплям додавали ТФО (10 мл). Після додавання, суміш перемішували при  $0^\circ\text{C}$  протягом 2 годин. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок промивали  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 10$  мл) і сушили у печі з одержанням вказаної в заголовку сполуки (0,2 г, 80,0%) як білу тверду речовину.

Приклад 40: (3R-1-[[5-(4-фторбензил)-3-(1H-імідазол-4-іл)-1H-піразол-1-іл]ацетил]піперидин-3-ол



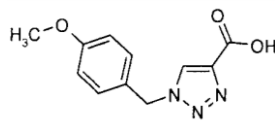
Суміш [5-(4-фторбензил)-3-(1H-імідазол-4-іл)-1H-піразол-1-іл]оцтової кислоти (0,5 г, 1,67 ммоль), (R)-піперидин-3-олу (0,30 г, 2,50 ммоль), EDCI (0,58 г, 3,0 ммоль), HOBT (0,40 г, 3,0 ммоль) і NMM (1,0 мл, 10,0 ммоль) в DMF (15 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували у вакуумі і залишок розводили водою (5 мл). Суміш екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 5$  мл) і органічні розчини об'єднували, промивали 1 N вод. NaOH ( $3 \times 10$  мл), водою ( $3 \times 5$  мл) і розсоллом (25 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$  і упарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель,  $\text{EtOAc}$ /Петролейний ефір 1:4) одержуючи неочищений матеріал (201,0 мг), який далі очищали за допомогою преп.ВЕРХ з одержанням вказаної в заголовку сполуки (100 мг, 15%), як білу тверду речовину.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{MeOD}$ ):  $\delta$  м.ч. 8,837 (с, 1H), 7,699 (с, 1H), 7,303 (м, 2H), 7,078 (м, 2H), 6,337 (с, 1H), 3,992-3,039 (м, 7H), 1,994-1,400 (м, 4H).

Приклад 41: Одержання проміжної речовини 14: етил 1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат



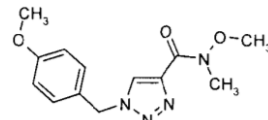
До розчину лара-метоксибензилазиду (125,0 г, 0,77 моль) в безводному DMF (300 мл) по краплям при  $0^\circ\text{C}$  додавали етиловий естер пропіонової кислоти (166 г, 1,77 моль). Після додавання, суміш перемішували при КТ протягом ночі. Суміш упарювали у вакуумі одержуючи неочищену вказану в заголовку сполуку (190,0 г, 95,0%) як жовту олію, що використовували без додаткового очищення.

Приклад 42: 1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота



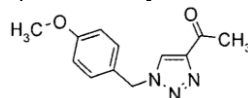
До суміші етил 1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилату (190,0 г, 0,73 моль) і  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  (350 мл/100 мл) порціями при  $0^\circ\text{C}$  додавали  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (42,0 г, 0,97 моль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш упарювали, залишок розводили водою (250 мл), потім екстрагували  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 75$  мл) для видалення нейтральних домішок. Водний шар доводили до  $\text{pH} = 3-4$  використовуючи конц. HCl і осад фільтрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки (160 г, 94,0%) як білу тверду речовину.

Приклад 43: N-метокси-1-(4-метоксибензил)-N-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід



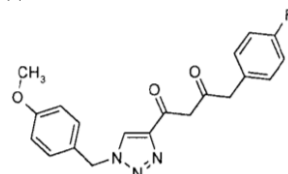
До розчину 1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти (33,0 г, 0,14 моль) в безводному  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80 мл) на бані з льодом додавали CDI (27,5 г, 0,16 моль). Суміш перемішували при КТ 1 годину і потім додавали O,N-диметилгидроксиламін (14,5 г, 0,15 моль) і суміш перемішували при КТ протягом ночі. Суміш розводили водою (120 мл) і потім екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 100$  мл). Об'єднані органічні фази промивали водою ( $3 \times 50$  мл), розсоллом (100 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і упарювали з одержанням вказаної в заголовку сполуки (35,0 г, 84,4%) як білої твердої речовини.

Приклад 44: 1-[1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл]етанон



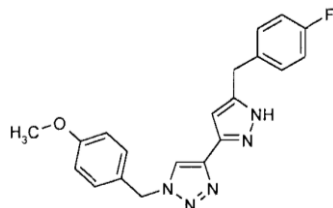
До розчину N-метокси-1-(4-метоксибензил)-N-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду (8,0 г, 0,03 моль) в безводному ТГФ (75 мл) по краплям додавали метилмагнійбромід (3,0 М в гексані, 20 мл, 0,058 моль) при  $0^\circ\text{C}$ . Після додавання, суміш перемішували при КТ протягом ночі. Суміш гасили нас. вод.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 мл) потім екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 50$  мл). Органічні розчини об'єднували, промивали 1 N вод. NaOH ( $3 \times 20$  мл), водою ( $3 \times 20$  мл), розсоллом (50 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$  і упарювали з одержанням вказаної в заголовку сполуки (8,0 г, 75,0%) як білу тверду речовину.

Приклад 45: 4-(4-фторфеніл)-1-[1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл]бутан-1,3-діон



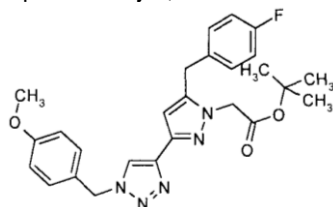
До розчину 1-[1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл]етанону (1,0 г, 4,30 ммоль) в безводному ТГФ (25 мл) при 0°C додавали NaH (0,38 г, 9,5 ммоль). Суміш перемішували при КТ 1 годину і при 0°C додавали метиловий естер (4-фторфеніл)-оцтової кислоти (1,67 г, 10,0 ммоль) і суміш кип'ятили протягом ночі. Реакційну суміш упарювали і залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, EtOAc/Петролейний ефір 1:5) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (0,6 г, 38,0%) як безбарвне масло.

Приклад 46: 4-[5-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,3-триазол



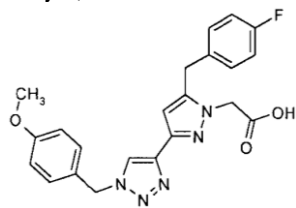
До суміші 4-(4-фторфеніл)-1-[1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл]бутан-1,3-діону (0,6 г, 1,6 ммоль) і безводному EtOH/AcOH (20 мл/5 мл) при 0°C по краплям додавали  $\text{NH}_2\text{NH}_2\text{H}_2\text{O}$  (1,0 мл, 9,6 ммоль) і суміш перемішували при КТ протягом ночі. Суміш упарювали, залишок промивали безводним  $\text{Et}_2\text{O}$  (4 × 5 мл) і одержаний осад сушили у печі з одержанням вказаної в заголовку сполуки (0,5 г, 84,0%) як жовту тверду речовину.

Приклад 47: трет-бутил {5-(4-фторбензил)-3-[1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл]-1H-піразол-1-іл}ацетат



До розчину 4-[5-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,3-триазолу (19,0 г, 0,052 моль) в безводному ТГФ (100 мл) при 0°C додавали NaH (2,6 г, 0,06 моль) і суміш перемішували при КТ 2 години. Потім при 0°C додавали трет-бутилбromoацетат (12,5 г, 0,057 моль) і суміш перемішували при КТ 2 години. Суміш упарювали і залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, EtOAc/Петролейний ефір 1:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (20,0 г, 76,0%) як жовту тверду речовину.

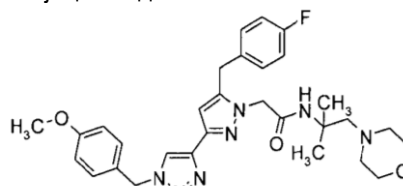
Приклад 48: {5-(4-фторбензил)-3-[1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл]-1H-піразол-1-іл}оцтова кислота



До розчину трет-бутил {5-(4-фторбензил)-3-[1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл]-1H-

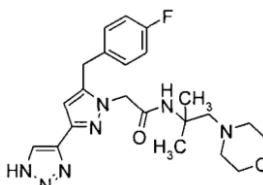
піразол-1-іл}ацетату (14,0 г, 29,3 ммоль) в суміші MeOH/ТГФ (60 мл/20 мл) додавали розчин NaOH (3,5 г, 88 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом години. Суміш упарювали і залишок розводили водою (100 мл) і промивали EtOAc (2 × 100 мл). Водний шар доводили до pH = 3-4 використовуючи конц. HCl. Осад фільтрували і сушили у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки (11,0 г, 90,0%) як жовту тверду речовину.

Приклад 49: N-(1,1-диметил-2-морфолін-4-ілетил)-2-[5-(4-фторбензил)-3-[1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл]-1H-піразол-1-іл]ацетамід



Суміш {5-(4-фторбензил)-3-[1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл]-1H-піразол-1-іл}оцтової кислоти (1,0 г, 2,37 ммоль), 1,1-диметил-2-морфолін-4-іл-етиламіну (0,375 г, 2,37 ммоль), HATU (0,71 г, 2,85 ммоль) і  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,71 г, 7,1 моль) в DMF (20 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували у вакуумі і залишок обробляли водою (50 мл) і  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл). Водний шар екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 × 20 мл). Об'єднані органічні розчини сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і упарювали з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки (1,3 г, 92%) як жовтої олії, що використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

Приклад 50: N-(1,1-диметил-2-морфолін-4-ілетил)-2-[5-(4-фторбензил)-3-(1H-1,2,3-триазол-4-іл)-1H-піразол-1-іл]ацетамід



Розчин N-(1,1-диметил-2-морфолін-4-ілетил)-2-[5-(4-фторбензил)-3-[1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл]-1H-піразол-1-іл]ацетаміду (1,3 г, 2,31 ммоль) в ТФО (30 мл) кип'ятили протягом ночі. Суміш концентрували у вакуумі і залишок обробляли водою (30 мл) і  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 мл). Суміш доводили до pH 8-9  $\text{Et}_3\text{N}$ . Органічний шар відокремлювали, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищали за допомогою преп.ВЕРХ з одержанням вказаної в заголовку сполуки (380 мг, 38%), як жовтого сиропу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,003 (с, 1H), 7,322 (м, 2H), 7,100 (м, 2H), 6,399 (с, 1H), 4,916 (м, 3H), 4,089 (с, 2H), 3,899-3,189 (м, 9H), 1,472 (с, 6H).

Приклади 51 - 133: Приклади 51 - 133, приведені в таблиці нижче, можна одержати середньому фахівцю в цій галузі без надмірних зусиль використовуючи прийнятним чином модифіковані способи, реагенти і вихідні матеріали описані вище для одержання Прикладів 1 - 50. Прийнятні вихідні

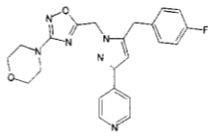
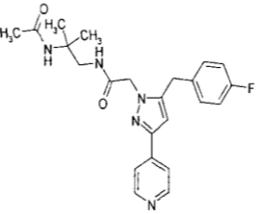
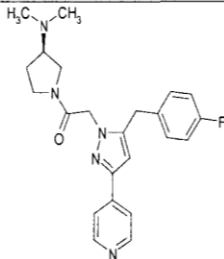
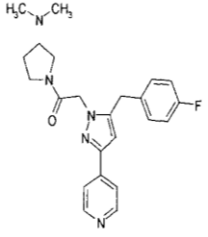
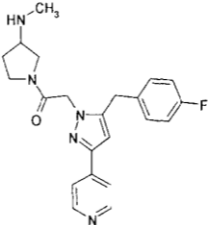
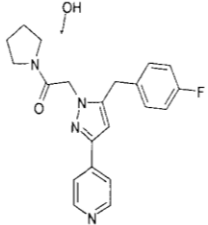
матеріали для одержання Прикладів 51 - 133 є або комерційно доступними, або можна одержати се-

редньому фахівцю в цій галузі без надмірних зусиль.

Приклад No.	Структура	Назва	<sup>1</sup> H ЯМР
51		4-[5-(4-фторбензил)-1-(2-метоксиетил)-1H-піразол-3-іл]піридин	(400 МГц, дихлорметан-D2) δ м ч 8,54 (д, 2H) 7,61 (д, 2H) 7,18 - 7,24 (м, 2H) 7,03 (т, 2H) 6,32 (с, 1H) 4,19 (т, 2H) 4,05 (с, 2H) 3,72 (т, 2H) 3,28 (с, 3H)
52		1-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]пропан-2-ол	(400 МГц, дихлорметан-D2) δ м ч 8,56 (д, 2H) 7,62 (д, 2H) 7,14 - 7,23 (м, 2H) 7,03 (т, 2H) 6,41 (с, 1H) 4,11 - 4,19 (м, 1H) 4,01 - 4,06 (м, 2H) 3,81 - 3,91 (м, 1H) 3,71 - 3,75 (м, 1H) 1,16 (д, 3H)
53		N-циклобутил-2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетамід	(400 МГц, дихлорметан-D2) δ м ч 8,59 (д, 2H) 7,66 (д, 2H) 7,14 - 7,25 (м, 2H) 7,02 (т, 2H) 6,50 (с, 1H) 5,88 - 6,03 (м, 1H) 4,68 (с, 2H) 4,17 - 4,33 (м, 1H) 4,03 (с, 2H) 2,14 - 2,33 (м, 2H) 1,59 - 1,83 (м, 4 H)
54		N-(1,1-диметил-2-морфолін-4-ілетил)-2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетамід	(400 МГц, дихлорметан-D2) δ м ч 8,59 (д, 2H) 7,65 (д, 2H) 7,17 - 7,24 (м, 2H) 7,02 (т, 2H) 6,51 (с, 1H) 6,30 - 6,36 (м, 1H) 4,66 (с, 2H) 3,99 (с, 2H) 3,26 - 3,32 (м, 4 H) 2,25 - 2,33 (м, 4 H) 2,23 (с, 2H) 1,26 (с, 6 H)
55		2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]-N-(2-морфолін-4-ілетил)ацетамід	(400 МГц, дихлорметан-D2) δ м ч 8,59 (д, 2H) 7,66 (д, 2H) 7,17 - 7,24 (м, 2H) 7,03 (т, 2H) 6,52 (с, 1H) 6,32 - 6,40 (м, 1H) 4,73 (с, 2H) 4,00 (с, 2H) 3,30 - 3,38 (м, 4 H) 3,16 - 3,24 (м, 2H) 2,32 (т, 2H) 2,19 - 2,28 (м, 4 H)
56		2-(4-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил]піперазин-1-іл)піримідин	(400 МГц, дихлорметан-D2) δ м ч 8,55 (д, 2H) 8,33 (д, 2H) 7,61 (д, 2H) 7,20 - 7,26 (м, 2H) 7,03 (т, 2H) 6,55 (т, 1H) 6,41 (с, 1H) 4,95 (с, 2H) 4,01 (с, 2H) 3,80 - 3,89 (м, 4 H) 3,64 - 3,69 (м, 2H) 3,54 - 3,60 (м, 2H)

57		N-(2-аміно-2-метилпропіл)-2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетамід	(400 МГц, ДМСО-D6) $\delta$ м ч 8,55 (д, 2H) 8,48 (т, 1H) 7,73 - 7,80 (м, 2H) 7,69 (д, 2H) 7,30 (т, 2H) 7,15 (т, 2H) 6,56 (с, 1H) 4,91 - 4,94 (м, 2H) 4,03 (с, 2H) 3,26 (д, 2H) 1,20 (с, 6 H)
58		2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]-N-ізопропілацетамід	(400 МГц, дихлорметан-D2) $\delta$ м ч 8,59 (д, 2H) 7,65 (д, 2H) 7,16 - 7,23 (м, 2H) 7,03 (т, 2H) 6,47 (с, 1H) 5,67 - 5,76 (м, 1H) 4,67 (с, 2H) 4,01 (с, 2H) 3,90 - 3,98 (м, 1H) 1,04 (д, 6 H)
59		4-[5-(4-фторбензил)-1-[(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил]-1H-піразол-3-іл]піридин	(400 МГц, хлороформ-D) $\delta$ м ч 8,60 (д, 2H) 7,63 (д, 2H) 7,12 - 7,17 (м, 2H) 7,00 (т, 2H) 6,46 (с, 1H) 5,42 (с, 2H) 4,07 (с, 2H) 2,36 (с, 3H)
60		2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)ацетамід	(400 МГц, хлороформ-D) $\delta$ м ч 8,59 (д, 2H) 7,62 (д, 2H) 7,15 (т, 2H) 7,02 (т, 2H) 6,49 - 6,58 (м, 1H) 6,42 (с, 1H) 4,76 (с, 2H) 4,00 (с, 2H) 3,19 (д, 2H) 1,15 (с, 6 H)
61		1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил]-4-метилпіперазин	(400 МГц, хлороформ-D) $\delta$ м ч 8,58 (д, 2H) 7,60 (д, 2H) 7,19 (т, 2H) 7,02 (т, 2H) 6,38 (с, 1H) 4,88 (с, 2H) 4,00 (с, 2H) 3,60 - 3,66 (м, 2H) 3,48 - 3,56 (м, 2H) 2,36 - 2,41 (м, 4 H) 2,30 (с, 3H)
62		1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил]піперазин	(400 МГц, хлороформ-D) $\delta$ м ч 8,58 (2H, д, J=5,31 Гц) 7,61 (2H, д, J=5,31 Гц) 7,20 (2H, дд, J=8,21, 5,43 Гц) 7,03 (2H, т, J=8,46 Гц) 6,39 (1H, с) 4,88 (2H, с) 4,03 (2H, с) 3,56 - 3,67 (2H, м) 3,45 - 3,54 (2H, м) 2,76 - 2,94 (4H, м)
63		2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]-N-[(2R)-2-гідроксипропіл]ацетамід	(400 МГц, хлороформ-D) $\delta$ м ч 8,51 (д, 2H) 7,60 (д, 2H) 7,11 - 7,20 (м, 2H) 7,00 (т, 2H) 6,85 (с, 1H) 6,38 (с, 1H) 4,71 (с, 2H) 3,99 (с, 2H) 3,73 - 3,83 (м, 1H) 3,27 - 3,40 (м, 1H) 2,90 - 3,01 (м, 1H) 1,10 (д, 3H)

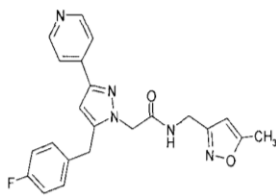
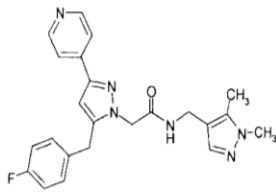
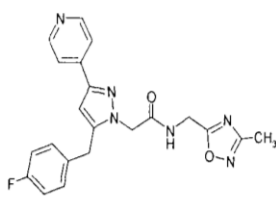
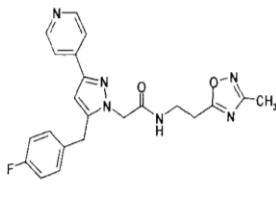
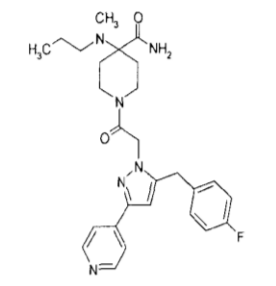
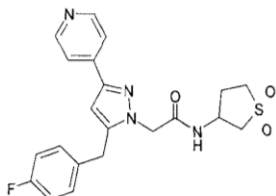
64		2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]-N-[(2S)-2-гідроксипропіл]-ацетамід	(400 МГц, хлороформ-D) $\delta$ м ч 8,46 (д, 2H) 7,58 (д, 2H) 7,07 - 7,17 (м, 2H) 6,96 (т, 2H) 6,35 (с, 1H) 4,67 (с, 2H) 3,97 (с, 2H) 3,69 - 3,80 (м, 1H) 3,26 - 3,33 (м, 1H) 2,88 - 2,99 (м, 1H) 1,06 (д, 3H)
65		(3R)-1-[(5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл)ацетил]піролідин-3-амін	(1:1 ротамери, 400 МГц, хлороформ-D) $\delta$ м ч 8,57 (2H, д, J=6,06 Гц) 7,53 - 7,69 (2H, м) 7,20 (2H, дд, J=8,46, 5,43 Гц) 6,87 - 7,11 (2H, м) 6,37 (2H, д, J=1,77 Гц) 4,69 - 4,93 (2H, м) 4,04 (2H, с) 3,59 - 3,80 (3 H, м) 3,47 - 3,59 (1H, м) 3
66		4-[5-(4-фторбензил)-1-(1-пропіонілазетидин-3-іл)-1H-піразол-3-іл]піридин	(400 МГц, ДМСО-D6) $\delta$ м ч 8,57 (д, 2H) 7,74 (д, 2H) 7,26 (т, 2H) 7,16 (т, 2H) 6,72 (с, 1H) 5,25 - 5,34 (м, 1H) 4,32 - 4,45 (м, 2H) 4,07 - 4,13 (м, 4 H) 2,09 (к, 2H) 0,97 (т, 3H)
67		4-[3-{5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл}азетидин-1-іл]-3-оксопропіл)-морфолін	(400 МГц, ДМСО-D6) $\delta$ м ч 8,60 (д, 2H) 7,78 (д, 2H) 7,23 - 7,30 (м, 2H) 7,16 (т, 2H) 6,76 (с, 1H) 5,26 - 5,37 (м, 1H) 4,35 - 4,51 (м, 2H) 4,18-4,21 (м, 2H) 4,12 (с, 2H) 3,67-3,92 (м, 4H) 3,27 - 3,35 (м, 4 H) 2,55 - 2,67 (м, 2H) 1,08 (т, 2)
68		2-[(3-{5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл}азетидин-1-іл)карбоніл)-піримідин	(400 МГц, хлороформ-D) $\delta$ м ч 8,87 (д, 2H) 8,60 (д, 2H) 7,68 (д, 2H) 7,38 (т, 1H) 7,07 - 7,14 (м, 2H) 7,03 (т, 2H) 6,52 (с, 1H) 5,05 - 5,13 (м, 1H) 4,94 - 5,04 (м, 1H) 4,79 - 4,88 (м, 1H) 4,65 - 4,73 (м, 1H) 4,40 - 4,49 (м, 1H) 4,03 (с)
69		5-[(5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл)метил]-1,2,4-оксадіазол-3-карбоксамід	(400 МГц, ДМСО-D6) $\delta$ м ч 8,55 (д, 2H) 8,23 - 8,28 (м, 1H) 8,08 - 8,13 (м, 1H) 7,69 (д, 2H) 7,24 - 7,32 (м, 2H) 7,10 (т, 2H) 6,73 (с, 1H) 5,93 (с, 2H) 4,16 (с, 2H)

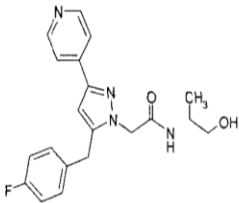
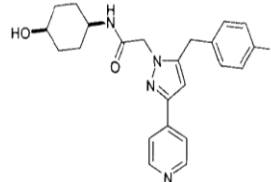
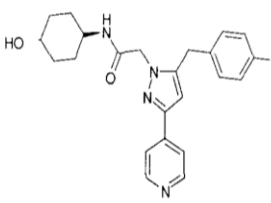
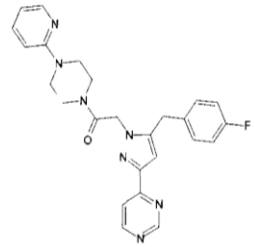
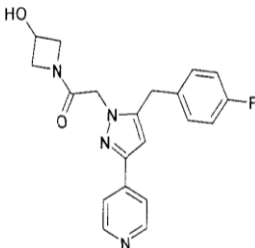
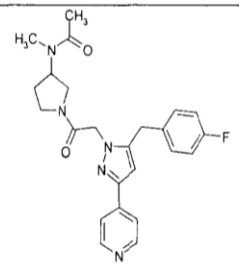
70		4-([5-(4-фторбензил)-3-пиридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]метил)-1,2,4-оксадіазол-3-іл)морфолін	(400 МГц, ДМСО- $D_6$ ) $\delta$ м ч 8,61 (д, 2Н) 7,81 (д, 2Н) 7,21 - 7,30 (м, 2Н) 7,11 (т, 2Н) 6,81 (с, 1Н) 5,75 (с, 2Н) 4,13 (с, 2Н) 3,59 - 3,65 (м, 4 Н) 3,17 - 3,25 (м, 4 Н)
71		N-[2-(ацетиламіно)-2-метилпропіл]-2-[5-(4-фторбензил)-3-пиридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетамід	(400 МГц, ДМСО- $D_6$ ) $\delta$ м ч 8,59 (д, 2Н) 8,11 (т, 1Н) 7,82 (д, 2Н) 7,39 (с, 1Н) 7,27 - 7,34 (м, 2Н) 7,15 (т, 2Н) 6,60 (с, 1Н) 4,91 (с, 2Н) 4,01 (с, 2Н) 3,36 (д, 2Н) 1,75 (с, 3Н) 1,16 (с, 6 Н)
72		(3R)-1-([5-(4-фторбензил)-3-пиридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил)-N,N-диметилпіролідин-3-амін	(400 МГц, ДМСО- $D_6$ ) $\delta$ м ч 8,53 (д, 2Н) 7,69 (д, 2Н) 7,27 - 7,33 (м, 2Н) 7,14 (т, 2Н) 6,55 (д, 1Н) 5,07 - 5,20 (м, 2Н) 3,92 - 3,97 (м, 3Н) 3,72 - 3,86 (м, 2Н) 3,49 - 3,61 (м, 2Н) 3,35 - 3,46 (м, 2Н) 2,82 (д, 6 Н)
73		(3S)-1-([5-(4-фторбензил)-3-пиридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил)-N,N-диметилпіролідин-3-амін	(400 МГц, ДМСО- $D_6$ ) $\delta$ м ч 8,54 (д, 2Н) 7,71 (д, 2Н) 7,26 - 7,34 (м, 2Н) 7,15 (т, 2Н) 6,56 (д, 1Н) 5,13 (к, 2Н) 3,95 (с, 2Н) 3,73 - 3,87 (м, 2Н) 3,63 - 3,73 (м, 1Н) 3,49 - 3,63 (м, 1Н) 3,25 - 3,47 (м, 3Н) 2,83 (д, 6 Н)
74		1-([5-(4-фторбензил)-3-пиридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил)-N-метилпіролідин-3-амін	(400 МГц, хлороформ- $D$ ) $\delta$ м ч 8,57 (2Н, д, $J=5,56$ Гц) 7,61 (2Н, д, $J=5,05$ Гц) 7,20 (2Н, дд, $J=8,34$ , $5,56$ Гц) 7,02 (2Н, т, $J=8,46$ Гц) 6,36 (1Н, д, $J=3,79$ Гц) 4,73 - 4,94 (2Н, м) 4,04 (2Н, с) 3,46 - 3,71 (3 Н, м) 3,32 - 3,45 (1Н, м) 3,18 - 3
75		[(2R)-1-([5-(4-фторбензил)-3-пиридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил)піролідин-2-іл]метанол	(400 МГц, хлороформ- $D$ ) $\delta$ м ч 8,56 (д, 2Н) 7,61 (д, 2Н) 7,15 - 7,22 (м, 2Н) 6,97 - 7,08 (м, 2Н) 6,40 (с, 1Н) 4,81 (к, 2Н) 4,27 - 4,35 (м, 1Н) 4,15 - 4,25 (м, 1Н) 4,07 - 4,16 (м, 1Н) 3,40 (с, 2Н) 3,65 - 3,78 (м, 1Н) 3,51 - 3,64 (м, 2Н)

76		1-([5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-3-ол	(400 МГц, хлороформ-D) $\delta$ м ч 8,56 (д, 2Н) 7,60 (д, 2Н) 7,16 - 7,22 (м, 2Н) 7,01 (т, 2Н) 6,36 (д, 1Н) 4,81 - 4,99 (м, 2Н) 4,01 (д, 2Н) 3,73 - 3,92 (м, 2Н) 3,54 - 3,64 (м, 1Н) 3,39 - 3,51 (м, 1Н) 3,18 - 3,37 (м, 1Н) 1,78 - 1,92 (м, 2Н)
77		[(2S)-1-([5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил)піролідин-2-іл]метанол	(400 МГц, хлороформ-D) $\delta$ м ч 8,58 (д, 2Н) 7,61 (д, 2Н) 7,14 - 7,22 (м, 2Н) 6,98 - 7,07 (м, 2Н) 6,40 (с, 1Н) 4,81 (к, 2Н) 4,25 - 4,31 (м, 1Н) 4,17 - 4,24 (м, 1Н) 4,03 (с, 2Н) 3,69 - 3,78 (м, 1Н) 3,51 - 3,62 (м, 2Н) 3,42 - 3,51 (м, 1Н)
78		2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]-N-(2-піразин-2-ілетил)ацетамід	(400 МГц, MeOD) $\delta$ м ч 8,39 - 8,46 (м, 3Н) 8,34 - 8,38 (м, 1Н) 8,27 - 8,31 (м, 1Н) 7,67 (д, 2Н) 7,12 - 7,18 (м, 2Н) 6,94 (т, 2Н) 6,47 (с, 1Н) 4,69 (с, 2Н) 3,91 (с, 2Н) 3,49 (т, 2Н) 2,89 (т, 2Н)
79		N-[(1-етил-1Н-імідазол-2-іл)метил]-2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетамід	(500 МГц, дейтерована вода) $\delta$ м ч 8,99 (1Н, с) 8,67 (2Н, с) 7,97 (2Н, с) 7,70 (1Н, д, J=1,37 Гц) 7,61 (1Н, с) 7,20 - 7,35 (2Н, м) 7,12 (2Н, т, J=8,79 Гц) 6,70 (1Н, с) 4,98 (2Н, с) 4,60 (2Н, д, J=5,49 Гц) 4,11 (2Н, к, J=7,42 Гц) 3,98 (2Н)
80		N-[(5-етил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метил]-2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетамід	(500 МГц, дейтерована вода) $\delta$ м ч 8,88 (1Н, с) 8,67 (2Н, с) 8,03 (2Н, с) 7,27 (2Н, дд, J=8,10, 5,91 Гц) 7,12 (2Н, т, J=8,65 Гц) 6,69 (1Н, с) 4,94 (2Н, с) 4,38 (2Н, д, J=5,77 Гц) 3,99 (2Н, с) 2,87 (2Н, к, J=7,51 Гц) 1,21 (3Н, т, J=7,69 Гц)
81		2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]-N-[(5-фторпіримідин-2-іл)метил]ацетамід	(500 МГц, дейтерована вода) $\delta$ м ч 8,81 (2Н, с) 8,70 (2Н, д, J=5,49 Гц) 8,08 (2Н, с) 7,27 (2Н, дд, J=8,38, 5,63 Гц) 7,11 (2Н, т, J=8,65 Гц) 6,72 (1Н, с) 4,99 (2Н, с) 4,49 (2Н, д, J=5,77 Гц) 4,02 (2Н, с)

82		2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]-N-(1-метил-2-піразин-2-ілетил)ацетамід	(500 МГц, дейтерована вода) $\delta$ м ч 8,70 (2Н, д, J=6,04 Гц) 8,49 (2Н, д, J=10,16 Гц) 8,40 (1Н, д, J=2,20 Гц) 8,23 (1Н, д, J=8,24 Гц) 8,07 (2Н, с) 7,18 - 7,26 (2Н, м) 7,12 (2Н, т, J=8,79 Гц) 6,69 (1Н, с) 4,69 - 4,85 (2Н, м) 4,12 - 4,22 (1Н,
83		2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]-N-(транс-4-гідроксициклогексил)-N-метилацетамід	(400 МГц, DMSO-D6) $\delta$ м ч 8,52 (д, 2Н) 7,66 (д, 2Н) 7,24 - 7,34 (м, 2Н) 7,15 (т, 2Н) 6,51 (с, 1Н) 5,21 (с, 1Н) 5,10 (с, 1Н) 4,56 (дд, 1Н) 4,05 - 4,15 (м, 0,5 Н) 3,93 (д, 2Н) 3,60 - 3,72 (м, 0,5 Н) 3,33 - 3,42 (м, 1Н) 2,83 (с, 2Н) 2,67 (с)
84		(1R,2S)-2-([(5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил)аміно)-циклопентан-карбоксамід	(500 МГц, дейтерована вода) $\delta$ м ч 8,67 (2Н, с) 8,05 (2Н, с) 7,85 - 8,00 (1Н, м) 7,27 (2Н, дд, J=8,52, 5,49 Гц) 7,16 - 7,23 (1Н, м) 7,12 (2Н, т, J=8,65 Гц) 6,71 (2Н, с) 4,64 - 4,96 (2Н, м) 4,21 (1Н, д, J=7,69 Гц) 3,83 - 4,05 (2Н, м) 2,62 -
85		2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]-N-[1-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)етил]ацетамід	(500 МГц, дейтерована вода) $\delta$ м ч 8,69 (2Н, с) 8,41 - 8,56 (1Н, м) 8,07 (2Н, с) 7,54 (1Н, с) 7,21 - 7,38 (3 Н, м) 7,12 (2Н, т, J=8,79 Гц) 6,71 (1Н, с) 4,71 - 4,94 (3 Н, м) 4,00 (2Н, с) 3,73 (3 Н, с) 1,32 (3 Н, д, J=7,14 Гц)
86		2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]-N-[(3-метилізоксазол-5-іл)метил]ацетамід	(500 МГц, дейтерована вода) $\delta$ м ч 8,83 (1Н, с) 8,65 (2Н, с) 7,98 (2Н, с) 7,20 - 7,40 (2Н, м) 7,12 (2Н, т, J=8,93 Гц) 6,67 (1Н, с) 6,16 (1Н, с) 4,86 - 5,09 (2Н, м) 4,37 (2Н, д, J=5,77 Гц) 3,99 (3 Н, с) 2,14 (2Н, с)
87		2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]-N-[(1-метил-1Н-імідазол-2-іл)метил]ацетамід	(500 МГц, дейтерована вода) $\delta$ м ч 8,91 - 9,09 (1Н, м) 8,67 (2Н, с) 7,98 (2Н, с) 7,60 (1Н, с) 7,56 (1Н, с) 7,25 (2Н, дд, J=7,83, 5,91 Гц) 7,12 (2Н, т, J=8,79 Гц) 6,70 (1Н, с) 4,99 (2Н, с) 4,58 (2Н, д, J=5,49 Гц) 3,98 (2Н, с) 3,75 (3 Н, с)

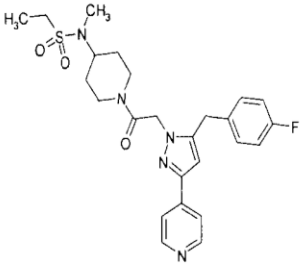
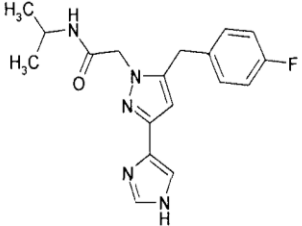
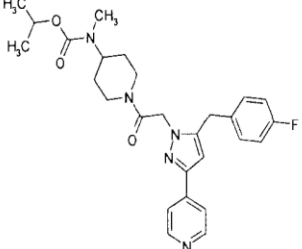
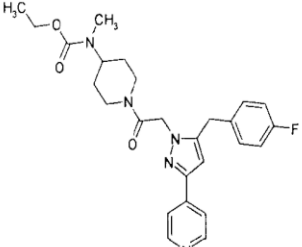
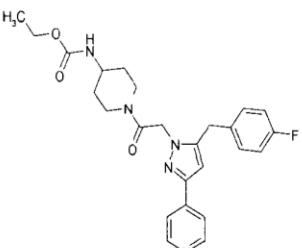


88		2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]-N-[(5-метилізоксазол-3-іл)метил]ацетамід	(500 МГц, дейтерована вода) $\delta$ м ч 8,71 - 8,84 (1H, м) 8,66 (2H, с) 8,01 (2H, с) 7,27 (2H, дд, J=8,24, 5,77 Гц) 7,12 (2H, т, J=8,65 Гц) 6,69 (1H, с) 6,08 (1H, с) 4,92 (2H, с) 4,26 (2H, д, J=6,04 Гц) 4,00 (2H, с) 2,32 (3H, с)
89		N-[(1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)метил]-2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетамід	(400 МГц, ДМСО-D6) $\delta$ м ч 8,50 (д, 2H) 8,37 (т, 1H) 7,65 (д, 2H) 7,26 - 7,33 (м, 2H) 7,24 (с, 1H) 7,13 (т, 2H) 6,51 (с, 1H) 4,79 (с, 2H) 4,06 (д, 2H) 3,99 (с, 2H) 3,67 (с, 3H) 2,18 (с, 3H)
90		2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]-N-[(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил]ацетамід	(400 МГц, ДМСО-D6) $\delta$ м ч 8,99 (т, 1H) 8,53 (д, 2H) 7,67 (д, 2H) 7,26 - 7,35 (м, 2H) 7,15 (т, 2H) 6,52 (с, 1H) 4,96 (с, 2H) 4,57 (д, 2H) 4,02 (с, 2H) 2,31 (с, 3H)
91		2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]-N-[2-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил]ацетамід	(400 МГц, ДМСО-D6) $\delta$ м ч 8,50 (д, 2H) 8,33 (т, 1H) 7,63 (д, 2H) 7,24 - 7,33 (м, 2H) 7,14 (т, 2H) 6,53 (с, 1H) 4,78 (с, 2H) 3,97 (с, 2H) 3,48 (к, 2H) 3,03 (т, 2H) 2,26 (с, 3H)
92		1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил]-4-[[метил(пропіл)аміно]піперидин-4-карбоксамід	(400 МГц, ДМСО-D6) $\delta$ м ч 8,54 (д, 2H) 7,66 (д, 2H) 7,25 - 7,34 (м, 2H) 7,09 - 7,18 (м, 3H) 7,06 (с, 1H) 6,52 (с, 1H) 5,18 (к, 2H) 3,95 (с, 2H) 3,72 - 3,85 (м, 1H) 3,63 - 3,73 (м, 1H) 3,03-3,08 (м, 1H) 3,19 - 3,30 (м, 1H) 2,23 - 2,32 (м,
93		N-(1,1-діоксидотетрагідро-3-пієніл)-2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетамід	(400 МГц, ДМСО-D6) $\delta$ м ч 8,67 (д, 1H) 8,52 (д, 2H) 7,66 (д, 2H) 7,26 - 7,34 (м, 2H) 7,14 (т, 2H) 6,54 (с, 1H) 4,85 (к, 2H) 4,40 - 4,50 (м, 1H) 4,01 (с, 2H) 3,36 - 3,46 (м, 1H) 3,23 - 3,28 (м, 1H) 3,10 - 3,21 (м, 1H) 2,88 - 2,95 (м, 1H)

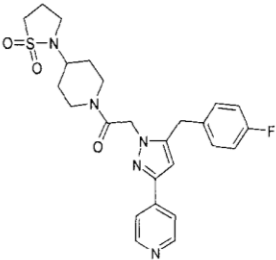
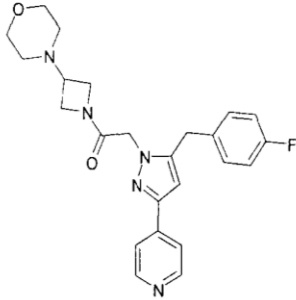
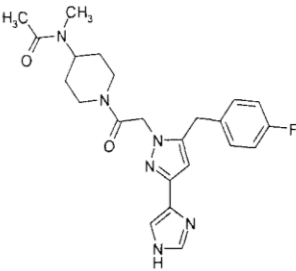
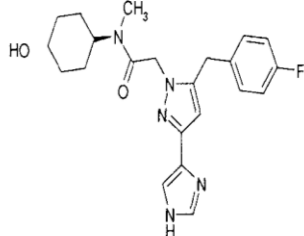
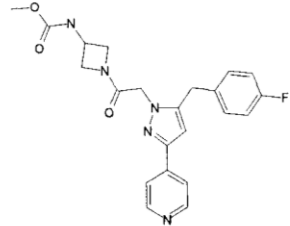
94		2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]-N-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]ацетамід	(400 МГц, ДМСО-D6) $\delta$ м ч 8,52 (д, 2H) 8,02 (д, 1H) 7,66 (д, 2H) 7,28 - 7,34 (м, 2H) 7,15 (т, 2H) 6,51 (с, 1H) 4,82 (с, 2H) 4,74 (т, 1H) 4,01 (с, 2H) 3,73 - 3,81 (м, 1H) 3,32 - 3,40 (м, 1H) 3,23 - 3,30 (м, 1H) 1,05 (д, 3H)
95		2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]-N-(цис-4-гідроксицикло-гексил)ацетамід	(400 МГц, ДМСО-D6) $\delta$ м ч 8,51 (д, 2H) 8,10 (д, 1H) 7,66 (д, 2H) 7,26 - 7,34 (м, 2H) 7,14 (т, 2H) 6,51 (с, 1H) 4,83 (с, 2H) 4,42 (д, 1H) 4,00 (с, 2H) 3,62 - 3,68 (м, 1H) 3,54 - 3,62 (м, 1H) 1,52 - 1,64 (м, 4 H) 1,42 - 1,51 (м, 4 H)
96		2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]-N-(транс-4-гідроксицикло-гексил)ацетамід	(400 МГц, ДМСО-D6) $\delta$ м ч 8,51 (д, 2H) 8,07 (д, 1H) 7,65 (д, 2H) 7,27 - 7,34 (м, 2H) 7,15 (т, 2H) 6,50 (с, 1H) 4,78 (с, 2H) 4,53 (д, 1H) 4,00 (с, 2H) 3,42 - 3,51 (м, 1H) 1,73 - 1,83 (м, 4 H) 1,16 - 1,23 (м, 4 H)
97		4-[5-(4-фторбензил)-1-[2-оксо-2-(4-піридин-2-іл)піперазин-1-іл]етил]-1H-піразол-3-іл}піримідин	(400 МГц, ДМСО-D6) $\delta$ м ч 9,09 (д, 1H) 8,73 (д, 1H) 8,12 (дд, 1H) 7,82 (дд, 1H) 7,52 - 7,58 (м, 1H) 7,28 - 7,33 (м, 2H) 7,14 (т, 2H) 6,86 (д, 1H) 6,62-6,65 (м, 1H) 6,52 (с, 1H) 5,30 (с, 2H) 3,97 (с, 2H) 3,58 - 3,64 (м, 4 H) 3,47 - 3,55
98		1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил]азетидин-3-ол	(400 МГц, ДМСО-D6) $\delta$ м ч 8,53 (д, 2H) 7,67 (д, 2H) 7,31 (т, 2H) 7,17 (т, 2H) 6,53 (с, 1H) 5,77 (д, 1H) 4,90 - 4,93 (м, 2H) 4,43 - 4,51 (м, 1H) 4,24 - 4,32 (м, 1H) 4,02 - 4,09 (м, 1H) 3,97 (с, 2H) 3,84 - 3,91 (м, 1H) 3,56 - 3,65 (м, 1 H)
99		N-(1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил]піролідин-3-іл)-N-метилацетамід	400 МГц, ДМСО-D6) $\delta$ м ч 8,61 (д, 2H) 7,82 (д, 2H) 7,27 - 7,35 (м, 2H) 7,15 (т, 2H) 6,57 - 6,64 (м, 1H) 5,05 - 5,19 (м, 2H) 4,00 (с, 2H) 3,64 - 3,83 (м, 1H) 3,32 - 3,59 (м, 3H) 3,10 - 3,29 (м, 2H) 2,67 - 2,92 (м, 3H) 1,99-2,06 (д, 1H)

100		N-[(3R)-1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил}піролідин-3-іл]ацетамід	(1 1 ротамери, 400 МГц, ДМСО-D6) $\delta$ м ч 8,52 (2H, д, J=6,06 Гц) 8,15 (0,5 H, д, J=6,82 Гц) 8 11 (0,5 H, д, J=6,57 Гц) 7,66 (2H, д, J=6,06 Гц) 7,26 - 7,35 (2H м) 7,10 - 7,20 (2H, м) 6,48 - 6,53 (1H, м) 4,96 - 5,15 (2H, м) 4,25 - 4,36 (0,5 H)
101		N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил}піперидин-4-іл)пропанамід	(400 МГц, ДМСО-D6) $\delta$ м ч 8,52 (2H, д, J=6,06 Гц) 7,76 (1H, д, J=7,58 Гц) 7,60 - 7,69 (2H, м) 7,30 (2H, дд, J=8,59, 5,56 Гц) 7,15 (2H, т, J=8,84 Гц) 6,52 (1H, с) 5,06 - 5,33 (2H, м) 4,12 (1H, д, J=13,14 Гц) 3,93 (2H, с) 3,71 - 3,88 (2H, м)
102		N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил}піперидин-4-іл)етансульфонамід	(400 МГц, ДМСО-D6) $\delta$ м ч 8,44 - 8,59 (2H, м) 7,61 - 7,69 (2H, м) 7,26 - 7,32 (2H, м) 7,23 (1H, д, J=6,82 Гц) 7,09 - 7,19 (2H, м) 6,52 (1H, с) 5,10 - 5,29 (2H, м) 4,11 (1H, д, J=13,64 Гц) 3,93 (2H, с) 3,83 (1H, д, J=14,15 Гц) 3,32 - 3,44
103		4-[(3R)-1-{5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил}піролідин-3-іл]морфолін	(400 МГц, ДМСО-D6) $\delta$ м ч 8,57 (2H, д, J=5,05 Гц) 7,75 (2H, д, J=4,55 Гц) 7,31 (2H, дд, J=8,46, 5,68 Гц) 7,15 (2H, т, J=8,84 Гц) 6,58 (1H, д, J=3,28 Гц) 5,03 - 5,24 (2H, м) 3,87 - 4,01 (3 H, м) 2,77 - 3,85 (12 H, м) 1,84 - 2,41 (2H, м)
104		N-(1-{5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил}піперидин-4-іл)-2-метилпропанамід	(400 МГц, ДМСО-D6) $\delta$ м ч 8,45 - 8,64 (2H, м) 7,71 (1H, д, J=7,58 Гц) 7,58 - 7,68 (2H, м) 7,30 (2H, дд, J=8,59, 5,56 Гц) 7,06 - 7,20 (2H, м) 6,52 (1H, с) 5,07 - 5,38 (2H, м) 4,13 (1H, д, J=13,64 Гц) 3,93 (2H, с) 3,69 - 3,88 (2H, м) 3,16 (

105		метил (1-([5-(4-фторбензил)-3-пиридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-іл)карбамат	(400 МГц, ДМСО-D6) $\delta$ м ч 8,50 - 8,57 (2H, м) 7,61 - 7,70 (2H, м) 7,21 - 7,37 (3 H, м) 7,05 - 7,20 (2H, м) 6,51 (1H, с) 5,01 - 5,27 (2H, м) 4,11 (1H, д, J=13,14 Гц) 3,93 (2H, с) 3,83 (1H, д, J=13,39 Гц) 3,45 - 3,61 (4H, м) 3,15 (1H, т, J=
106		1-етил-3-(1-([5-(4-фторбензил)-3-пиридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-іл)сечовина	(400 МГц, ДМСО-D6) $\delta$ м ч 8,39 - 8,62 (2H, м) 7,60 - 7,69 (2H, м) 7,22 - 7,38 (2H, м) 7,04 - 7,19 (2H, м) 6,52 (1H, с) 5,85 (1H, д, J=7,83 Гц) 5,70 (1H, т, J=5,56 Гц) 5,05 - 5,31 (2H, м) 4,02 - 4,15 (1H, м) 3,94 (2H, с) 3,79 (1H, д, J=13
107		1-(1-([5-(4-фторбензил)-3-пиридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-іл)-3-метилсечовина	(400 МГц, ДМСО-D6) $\delta$ м ч 8,44 - 8,56 (2H, м) 7,59 - 7,72 (2H, м) 7,22 - 7,35 (2H, м) 7,09 - 7,19 (2H, м) 6,52 (1H, с) 5,92 (1H, д, J=7,83 Гц) 5,63 (1H, к, J=4,46 Гц) 5,18 (2H, к, J=16,93 Гц) 4,08 (1H, д, J=13,14 Гц) 3,94 (2H, с) 3,80 (1
108		2-(4-([5-(4-фторбензил)-3-(1H-імідазол-4-іл)-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперазин-1-іл)піримідин	(400 МГц, MeOD) $\delta$ м ч 8,844 (д, 1H), 8,397 (д, 2H), 7,704 (с, 1H), 7,295 (м, 2H), 7,057 (м, 2H), 6,706 (м, 1H), 6,372 (с, 1H), 5,303 (с, 2H), 4,072 (с, 2H), 3,905 (дд, 4 H), 3,671 (м, 4 H)
109		N-(1-([5-(4-фторбензил)-3-пиридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-іл)-N-метилацетамід	(400 МГц, ДМСО-D6) $\delta$ м ч 8,52 (2H, д, J=6,06 Гц) 7,63 - 7,69 (2H, м) 7,30 (2H, дд, J=8,46, 5,68 Гц) 7,15 (2H, т, J=8,84 Гц) 6,52 (1H, с) 5,08 - 5,37 (2H, м) 4,33 - 4,61 (1,5 H, м) 3,79 - 3,98 (3,5 H, м) 3,02 - 3,23 (1H, м) 2,53 - 2,84 (4H,

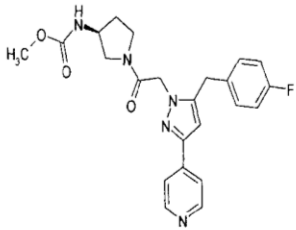
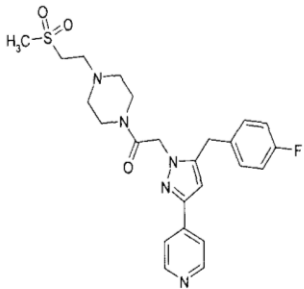
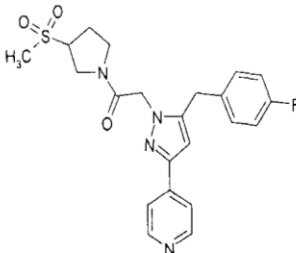
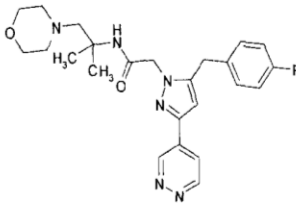
110		N-(1-((5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл)ацетил)піперидин-4-іл)-N-метилетан-сульфонамід	(400 МГц, ДМСО-D6) $\delta$ м ч 8,46 - 8,61 (2H, м) 7,60 - 7,74 (2H, м) 7,25 - 7,36 (2H, м) 7,06 - 7,19 (2H, м) 6,52 (1H, с) 5,08 - 5,28 (2H, м) 4 38 (1H, д, J=12,88 Гц) 3,90 - 3,99 (3 H, м) 3,67 - 3,87 (1H м) 3,01 - 3,20 (3 H, м) 2,56 - 2,73 (4
111		2-[[5-(4-фторбензил)-3-(1H-імідазол-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-N-ізопропілацетамід	(400 МГц, MeOD) $\delta$ м ч 8,840 (д, 1H) 7,739 (д, 1H), 7,296 (м, 2H), 7,087 (м, 2H) 6,358 (с, 1H), 4,808 (с, 2H), 4 043 (с, 2H) 3,981 (м, 1H), 1,154 (д, 6 H)
112		ізопропіл (1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-іл)метилкарбамат	(400 МГц, ДМСО-D6) $\delta$ м ч 8,48 - 8,63 (2H, м) 7,56 - 7,70 (2H, м) 7,23 - 7,36 (2H м) 7,02 - 7,19 (2H, м) 6,52 (1H, с) 5,03 - 5,32 (2H, м) 4 67 - 4,86 (1H, м) 4,38 (1H, д J=13,39 Гц) 3 86 - 4,15 (4H, м) 3,03 - 3,16 (1H, м) 2,68 (3 H, с)
113		етил (1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-іл)метилкарбамат	(400 МГц, ДМСО-D6) $\delta$ м ч 8,45 - 8,63 (2H, м) 7,59 - 7,73 (2H, м) 7,30 (2H, дд J=8,46 5,68 Гц) 7,04 - 7,20 (2H, м) 6,52 (1H, с) 5,12 - 5,28 (2H, м) 4,36 (1H, с) 3,88 - 4,14 (6 H, м) 3,03 - 3,22 (1H, м) 2,70 (3 H, с) 2,61 (1H, т, J=11,49
114		етил (1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-іл)карбамат	(400 МГц, ДМСО-D6) $\delta$ м ч 8,52 (2H, д, J=6,06 Гц) 7,54 - 7,74 (2H, м) 7,29 (2H, дд, J=8,46, 5,68 Гц) 7,23 (1H, д, J=7,58 Гц) 7,08 - 7,19 (2H, м) 6 52 (1H, с) 5,06 - 5,33 (2H, м) 4,05 - 4,18 (1H, м) 3,90 - 4 04 (4H, м) 3,83 (1H, д J=13,64

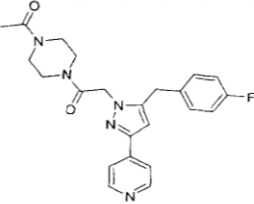
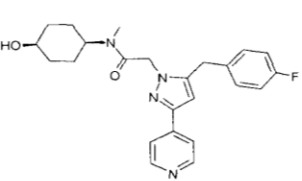
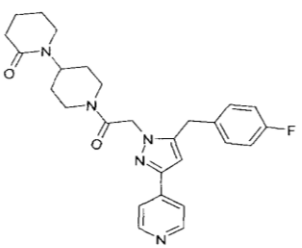
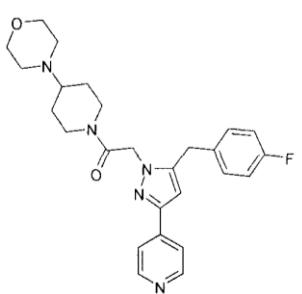
115		3-етил-1-((5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл)ацетил)піперидин-4-іл)-1-метилсечовина	(400 МГц, ДМСО-D6) $\delta$ м ч 8,52 (2H, д, J=6,06 Гц) 7,66 (2H, д, J=6,06 Гц) 7,30 (2H, дд, J=8,46, 5,68 Гц) 7,15 (2H, т, J=8,84 Гц) 6,52 (1H, с) 6,24 (1H, т, J=5,31 Гц) 4,93 - 5,31 (2H, м) 4,37 (1H, д, J=12,63 Гц) 4,08 - 4,27 (1H, м) 3,80 - 3
116		ізопропіл (1-((5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл)ацетил)піперидин-4-іл)карбамат	(400 МГц, ДМСО-D6) $\delta$ м ч 8,52 (2H, д, J=4,55 Гц) 7,57 - 7,71 (2H, м) 7,23 - 7,36 (2H, м) 7,05 - 7,21 (3H, м) 6,52 (1H, с) 5,05 - 5,30 (2H, м) 4,59 - 4,88 (1H, м) 4,02 - 4,23 (1H, м) 3,93 (2H, с) 3,83 (1H, д, J=13,39 Гц) 3,43 - 3,63 (1H,
117		1-((5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл)ацетил)піперидин-4-іл)-1,3-диметилсечовина	
118		3-((5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл)ацетил)піперидин-4-іл)-1,3-оксазолідин-2-он	(400 МГц, ДМСО-D6) $\delta$ м ч 8,52 (2H, д, J=6,06 Гц) 7,58 - 7,74 (2H, м) 7,30 (2H, дд, J=8,46, 5,68 Гц) 7,15 (2H, т, J=8,84 Гц) 6,53 (1H, с) 5,10 - 5,34 (2H, м) 4,37 (1H, д, J=13,39 Гц) 4,25 (2H, т, J=8,21 Гц) 3,90 - 4,00 (3H, м) 3,66 - 3,83
119		N-(1-((5-(4-фторбензил)-3-(1H-імідазол-4-іл)-1H-піразол-1-іл)ацетил)піперидин-4-іл)метансульфонамід	(400 МГц, MeOD) $\delta$ м ч 8,52 (д, 1H) 7,716 (д, 1H), 7,301 (м, 2H), 7,089 (м, 2H), 6,354 (с, 1H), 5,150 (д, 2H), 4,228 (д, 1H) 3,992 (с, 2H), 3,950 (д, 1H), 3,519 (м, 1H) 3,297 (м, 1H), 2,984 (м, 4H) 2,024 (м, 2H) 1,600 (м, 2H)

120		4-[1-{2-[4-(1,1-діюксидізотіазолідин-2-іл)піперидин-1-іл]-2-оксоетил}-5-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]піридин	(400 МГц, ДМСО-D6) $\delta$ м ч 8,49 - 8,58 (2H, м) 7,63 - 7,69 (2H, м) 7,24 - 7,35 (2H, м) 7,08 - 7,18 (2H, м) 6,52 (1H, с) 5,09 - 5,27 (2H, м) 4,26 (1H, д, J=14,40 Гц) 3,86 - 3,97 (3 H, м) 3,45 - 3,60 (1H, м) 3,09 - 3,25 (5 H, м) 2,67 - 2,79 (1
121		4-(1-{[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил}азетидин-3-іл)морфолін	(400 МГц, ДМСО-D6) $\delta$ м ч 8,49 - 8,59 (2H, м) 7,66 (2H, дд, J=4,55 1,52 Гц) 7,31 (2H, дд, J=8 59, 5,81 Гц) 7,15 (2H, т, J=8,84 Гц) 6,55 (1H, с) 4,93 (2H, с) 4,14 (1H, т, J=8,08 Гц) 3,96 - 4,04 (3 H, м) 3,81 - 3,91 (1H, м) 3,72 (1H, дд, J=
122		N-(1-{[5-(4-фторбензил)-3-(1H-імідазол-4-іл)-1H-піразол-1-іл]ацетил}піперидин-4-іл)-N-метилацетамід	(400 МГц, MeOD) $\delta$ м ч 8,862 (с, 1H), 7,725 (с, 1H), 7,318 (м, 2H), 7,094 (м, 2H), 6,368 (с, 1H), 5,263 (м, 2H) 4,580(м, 2H), 4,021 (с, 3H), 3,299 (м, 12 H), 2,942 (с, 2H), 2,775 (м, 2H), 2,188 (с, 3H), 1,792-1,569 (м, 4 H)
123		2-[5-(4-фторбензил)-3-(1H-імідазол-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-N-(транс-4-гідроксициклогексил)-N-метилацетамід	(400 МГц, MeOD) $\delta$ м ч 8,867 (с, 1H) 7,734 (м, 1H), 7,301 (м 2H), 7,082 (м, 2H) 6,346 (с, 1H), 5,185 (с, 1H), 5,096 (с, 1H) 4,249 (м, 0,5 H), 4,002 (м, 2H), 3,712 (м, 1,5 H), 2,961 (с, 2H), 2,863 (с, 1H), 2,026 (м, 2H), 1,786-1,357 (м,
124		метил (1-{[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил}азетидин-3-іл)карбамат	(400 МГц, ДМСО-D6) $\delta$ м ч 8,47 - 8 63 (2H, м) 7,88 (1H, д, J=5,56 Гц) 7,66 (2H, дд, J=4,67, 1,39 Гц) 7,24 - 7,38 (2H, м) 7 16 (2H, т, J=8,84 Гц) 6,53 (1H, с) 4,91 (2H, с) 4,23 - 4,44 (2H, м) 4 05 - 4,15 (1H, м) 3,97 (3 H, с) 3,68 - 3,82 (1

125		N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил}азетидин-3-іл)метансульфонамід	(400 МГц, ДМСО-D6) $\delta$ м ч 8,53 (2H, д J=6,06 Гц) 7,91 (1H, с) 7,52 - 7,72 (2H, м) 7,31 (2H, дд, J=8,46, 5,68 Гц) 7,16 (2H, т J=8,84 Гц) 6,53 (1H, с) 4,93 (2H, с) 4,42 (1H, т, J=7,83 Гц) 4,11 - 4,30 (2H, м) 4,05 (1H, дд, J=8,84, 4,55 Гц)
126		1-(1-{[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил}азетидин-3-іл)-3-метилсечовина	(400 МГц, ДМСО-D6) $\delta$ м ч 8,52 (2H, д, J=6,06 Гц) 7,60 - 7,75 (2H, м) 7,31 (2H, дд, J=8,46, 5,68 Гц) 7,16 (2H, т, J=8,84 Гц) 6,60 (1H, д, J=7,07 Гц) 6,53 (1H, с) 5,90 (1H, к, J=4,46 Гц) 4,91 (2H, с) 4,25 - 4,51 (2H, м) 4,07 (1H, т, J=8,72
127		N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил}азетидин-3-іл)ацетамід	(400 МГц, ДМСО-D6) $\delta$ м ч 8,40 - 8,61 (3 H, м) 7,59 - 7,74 (2H, м) 7,26 - 7,38 (2H, м) 7,06 - 7,21 (2H, м) 6,54 (1H, с) 4,92 (2H, с) 4,37 - 4,51 (1H, м) 4,34 (1H, т, J=8,34 Гц) 4,04 - 4,20 (1H, м) 3,98 (2H, с) 3,92 (1H, дд, J=8,72, 5,18 H
128		метил (1-{[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил}піролідин-3-іл)метилкарбамат	(1 1 ротамери, 400 МГц, ДМСО-D6) $\delta$ м ч 8,54 (2H, д, J=5,81 Гц) 7,63 - 7,76 (2H, м) 7,33 (2H, дд, J=8,46, 5,68 Гц) 7,09 - 7,22 (2H, м) 6,54 (1H, д, J=3,79 Гц) 5,00 - 5,27 (2H, м) 4,68 - 4,82 (0,5 H, м) 4,50 - 4,67 (0,5 H, м) 3,98 (2H, с) 3,6
129		1-(1-{[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил}піролідин-3-іл)-1,3-диметилсечовина	(1 1 ротамери, 400 МГц, ДМСО-D6) $\delta$ м ч 8,52 (2H, д, J=5,81 Гц) 7,58 - 7,72 (2H, м) 7,26 - 7,39 (2H, м) 7,15 (2H, т, J=8,84 Гц) 6,49 - 6,58 (1H, м) 6,25 - 6,40 (1H, м) 4,99 - 5,23 (2H, м) 4,82 - 4,96 (0,5 H, м) 4,69 - 4,82 (0,5 H, м) 3,96 (2



130		метил [(3S)-1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил]піролідин-3-іл]карбамат	(400 МГц, ДМСО-d6) δ м ч 1,58 - 2,27 (м, 2H) 3,22 (дд, J=11,58, 3,27 Гц, 0,8 H) 3,27 - 3,45 (м 2H) 3,44 - 3,56 (м, 1H) 3,51 - 3,68 (м, 3,6 H) 3,67 - 3,81 (м, J=9,82, 6,04 Гц, 0,6 H) 3,97 (с, 2H) 4,08 (дд, 1H) 4,94 - 5,20 (м, 2H) 6,52 (с, 1
131		1-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетил]-4-[2-(метилсульфоніл)етил]піперазин	(400 МГц, ДМСО-D6) δ м ч 8,40 - 8,68 (2H, м) 7,58 - 7,69 (2H, м) 7,24 - 7,35 (2H, м) 7,06 - 7,19 (2H, м) 6,53 (1H, с) 5,19 (2H, с) 3,94 (2H, с) 3,45 - 3,52 (2H, м) 3,37 - 3,45 (2H, м) 3,26 - 3,35 (4H, м) 3,04 (3 H, с) 2,69 - 2,80 (2H, м
132		4-[5-(4-фторбензил)-1-[2-[3-(метилсульфоніл)піролідин-1-іл]-2-оксоетил]-1H-піразол-3-іл]піридин	(1 1 ротамери, 400 МГц, ДМСО-D6) δ м ч 8,43 - 8,57 (2H, м) 7,64 - 7,71 (2H, м) 7,31 (2H, дд, J=7,71, 5,94 Гц) 7,14 (2H, т J=8,84 Гц) 6,53 (1H, с) 5,08 - 5,26 (2H, м) 3,91 - 4,16 (4H, м) 3,57 - 3,78 2 H, м) 3,36 - 3,54 (1H, м) 3 09 (1,5 H,
133		N-(1,1-диметил-2-морфолін-4-ілетил)-2-[5-(4-фторбензил)-3-піридазин-4-іл-1H-піразол-1-іл]ацетамід	(400 МГц, MeOD) δ м ч 9,693 (с, 1H), 9,288 (д, 1H), 8,323 (д, 1H), 7,336 (м, 2H), 7,099 (м, 2H), 6 801 (с, 1H), 5,003 (с, 2H), 4,110 (с, 2H), 3,894 (м, 4 H), 3,522 (м, 4 H), 3,298 (м, 2H), 1,526 (с, 6 H)

134		1-ацетил-4-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил]піперазин	(400 МГц, хлороформ-d) $\delta$ м ч 8,59 (д, J=6,04 Гц, 2H), 7,60 (д, J=6,29 Гц, 2H), 7,13 - 7,24 (м, 2H), 7,03 (т, J=8,56 Гц, 2H), 6,40 (с, 2H), 4,90 (с, 2H), 4,03 (с, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,53 - 3,65 (м, 4 H), 3,48 (шс 4 H)
135		2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]-N-(цис-4-гідроксициклогексил)-N-метилацетамід	(400 МГц, ДМСО-D6) $\delta$ м ч 8,61 (2H, д, J=6,32 Гц) 7,81 - 7,90 (2H, м) 7,31 (2H, дд, J=8,34, 5,56 Гц) 7,16 (2H, т, J=8,84 Гц) 6,61 (1H, с) 6,20 (2H, с) 5,24 (1H, с) 5,17 (1H, с) 4,11 - 4,21 (1H, м) 3,96 (2H, д, J=6,82 Гц) 3,76 - 3,86 (2H, м) 3,61 - 3,74 (1H, м) 2,89 (1,5 H, с) 2,72 (1,5 H, с) 1,67 - 2,00 (4H, м) 1,35 - 1,61 (3 H, м) 1,23 (2H, д J=10,36 Гц)
136		1'-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил]-1,4'-біпіперидин-2-он	(400 МГц, ДМСО-D6) $\delta$ м ч 8,45 - 8,59 (2H, м) 7,58 - 7,73 (2H, м) 7,24 - 7,38 (2H, м) 7,04 - 7,22 (2H, м) 6,53 (1H, с) 5,18 (2H, к, J=16,93 Гц) 4,45 - 4,59 (1H, м) 4,38 (1H, д, J=12,63 Гц) 3,88 - 3,98 (3 H, м) 3,03 - 3,18 (3 H, м) 2,54 - 2,68 (1H, м) 2,23 (2H, т, J=6,32 Гц) 1,59 - 1,77 (5 H, м) 1,45 - 1,57 (3 H, м)
137		4-(1'-[[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил]піперидин-4-іл)морфолін	(400 МГц, ДМСО-D6) $\delta$ м ч 8,44 - 8,65 (2H, м) 7,60 - 7,71 (2H, м) 7,29 (2H, дд J=8,59, 5,56 Гц) 7,05 - 7,20 (2H, м) 6,52 (1H, с) 5,04 - 5,26 (2H, м) 4,24 (1H, д J=13,39 Гц) 3,94 (2H, с) 3,89 (1H, д, J=13,14 Гц) 3,51 - 3,64 (4H, м) 3,04 (1H, т, J=11,87 Гц) 2,62 (1H, т, J=11,49 Гц) 2,33 - 2,47 (5 H, м) 1,78 (2H, т, J=12,25 Гц) 1,32 - 1,48 (1H, м) 1,09 - 1,30 (1H, м)

Приклад 138: дані in vitro активності для прикладів 1-137

#### 1. Визначення $K_{iapp}$ сполуки

Визначення  $K_{iapp}$  сполук винаходу стосовно рекомбінантного ферменту Сур3А4 проводили наступним чином. Дослідження проводили в 100

мМ буфері фосфату натрію рН 7,0, 5 мМ ТСЕР і що містить 2 % диметилформаміду (кінцева концентрація) при додаванні субстрату і інгібітору. Типово реакцію для визначення значень  $K_{iapp}$  проводили при кімнатній температурі на чорних 96-лункових поліпропіленових планшетах Костар з u-

подібним дном. В кожній лунці, попередньо інкубували рекомбінантний CYP3A4 фермент (5,5 нМ або 8 нМ, кінцева концентрація в залежності від комерційного джерела фермента) в присутності інгібітора протягом принаймні 30 хвилин в буфері дослідження. Коли попередня інкубація завершувалась (~ 30 хв), реакцію починали додаючи NADPH (200 мкМ, кінцева концентрація) і 7-бензилокси-4-(трифторметил)-кумарин (BFC) (5 мкМ, кінцева концентрація). Окислений кумарин реєстрували використовуючи зчитувач 96-лункового планшету POLARstar (BMG LABTECH, Offenburg, Germany).

Вимірювали початкові швидкості реакції протягом перших 5 хв реакції, коли вивільнення флуоресцентного продукту є лінійним з часом, у відсутності і в присутності різних концентрацій інгібіторів. Для нечасткових & часткових інгібіторів, значення  $K_{iapp}$  визначали використовуючи рівняння для сильнозв'язуючого інгібітора запропонованого Моррісоном (Morrison JF Biochim Biophys Acta 1969, 185 269-86) і Седласеком та спів. (Szedlascek, S.E., Ostafe, V., Serban, M. i Vlad, M.O. Biochem J. 1988, 254: 311-312), відповідно.

Флуоресцентний субстрат BFC одержували від Sigma (St Louis, MO). В цьому дослідженні використовували два комерційні джерела рекомбінантних ферментів рекомбінантний фермент CYP3A4 - b5 (Baculosomes<sup>®</sup>) одержували від Invitrogen (Carlsbad, CA) і рекомбінантний фермент CYP3A4 + b5 (Supersomes<sup>®</sup>) одержували від BD Biosciences (Woburn, MA).

2 Визначення  $IC_{50}$  стосовно CYP3A4 шляхом вимірювання інгібування метаболізму тестостерону

Це дослідження проводили використовуючи стандартний 96 лунковий планшет. Значення  $IC_{50}$

розраховують з відсотка інгібування, що визначений для кожної тестованої сполуки при 6 концентраціях (наприклад 750, 250, 83,3, 27,8, 9,3 і 3,1 нМ). Інкубаційна суміш субстрату містить 25 мкМ тестостерону, 0,1 мг/мл мікросоми печінки людини, 1 мМ NADPH і буферу фосфату калію (100 мМ, pH 7,4). Проводили кількісне визначення площі піку метаболіту порівняно з внутрішнім стандартом за допомогою РХ-МС/МС аналізу. Протікування 6-β-ОН-тестостерону при метаболізмі тестостерону визначають після інкубування протягом восьми хвилин порівняно із стандартною кривою утворення метаболіту.

Зразки аналізували за MRM способом використовуючи маспектрометр Sciex API 3000 (Applied Biosystems, Foster City, CA) з бінарним насосом Парадім MS4 (Michrom BioResources Inc., Auburn, CA) і автозразковцем LEAP CTC PAL (LEAP Technologies, Carrboro, NC). Для розділення використовували колонку Phenomenex Synergi 4 мк, Polar-RP 10 × 2,0 мм (Phenomenex Torrance, CA) для розділення з рухомою фазою 0,1% мурашиної кислоти у воді (А) і 0,1% мурашиної кислоти в метанолі (В). Використовували наступний градієнт:

Час (хвилин)	% В	Швидкість потоку (мл/хв)
0,0	0	0,8
0,1	95	0,8
0,55	95	0,8
0,6	0	0,8

Об'єм зразка, що ін'єктувався, був 10 мкл і потік, що виходить з колонки розділяли і 0,4 мл/хв подавали до маспектрометра Аналіз проводили використовуючи наступні налаштування маспектрометра API 3000:

Налаштування приладу

Спосіб іонізації	ЕСІ, позитивна
Інтерфейс	Турбо-юнорозпилення
Температура десольваци (TEM)	450°C
Напруга юнорозпилення (IS)	5000
Газ завіса (CUR)	15
Розпилювач (NEB)	10
Газ зіткнення (CAD)	6
Потенціал на вході (EP)	10

Сполука		Перехід (м/г)	DP	FP	CE	CXP	Час утрим. (хв)
6-ОН-Тестостерон	аналіт	305,4>269,2	56	170	21	18	0,44

3. Визначення  $IC_{50}$  стосовно CYP3A4 шляхом вимірювання інгібування метаболізму мідазоламу

Це дослідження проводили використовуючи стандартний 96 лунковий планшет. Значення  $IC_{50}$  розраховують з відсотка інгібування, що визначений для кожної тестованої сполуки при 6 концентраціях (наприклад: 750, 250, 83,3, 27,8, 9,3 і 3,1 нМ). Інкубаційна суміш субстрату містить 2 мкМ мідазоламу, 0,1 мг/мл мікросоми печінки людини, 1 мМ NADPH і буферу фосфату калію (100 мМ, pH 7,4). Проводили кількісне визначення площі піку метаболіту порівняно з внутрішнім стандартом за допомогою РХ-МС/МС аналізу. Протікування 1-гідроксимідазоламу при метаболізмі мідазоламу

визначають після інкубування протягом восьми хвилин порівняно із стандартною кривою утворення метаболіту.

Зразки аналізували за MRM способом використовуючи маспектрометр Sciex API 3000 (Applied Biosystems, Foster City, CA) з бінарним насосом Парадім MS4 (Michrom BioResources Inc., Auburn, CA) і автозразковцем LEAP CTC PAL (LEAP Technologies, Carrboro, NC). Для розділення використовували колонку Phenomenex Synergi, 4 мк, Polar-RP, 10 × 2,0 мм (Phenomenex, Torrance, CA) з рухомою фазою: 0,1% мурашиної кислоти у воді (А) і: 0,1% мурашиної кислоти в метанолі (В). Використовували наступний градієнт:

Час (хвилин)	% В	Швидкість потоку (мл/хв)
0,0	0	0,8
0,1	95	0,8
0,55	95	0,8
0,6	0	0,8

Об'єм зразка, що ін'єктувався, був 10 мкл і потік, що виходить з колонки розділяла і 0,4 мл/хв подавали до маспектрометра. Аналіз проводили використовуючи наступні налаштування маспектрометра API 3000:  
Налаштування приладу

Спосіб іонізації	ECI, позитивна
Інтерфейс	Турбо-іонорозпилення
Температура десольвації (TEM)	450°C
Напруга іонорозпилення (IS)	5000
Газ завіса (CUR)	15
Розпилювач (NEB)	10
Газ зіткнення (CAD)	6
Потенціал на вході (EP)	10

Сполука		Перехід (m/z)	DP	FP	CE	CXP	Час утрим. (хв)
1-гідроксимідазолам	Аналіт	342,2>203,1	46	130	29	18	0,44

Приклад №	IC <sub>50</sub> , мкМ (HLM, тестостерон)	IC <sub>50</sub> , мкМ (HLM, мідазолам)	K <sub>iapp</sub> , мкМ (Бакулосомес®, BFC)	K <sub>iapp</sub> , мкМ (Суперсомес®, BFC)
1	<0,0220	0,077	0,0557	0,0064
2	0,956		0,13	
3	0,077	0,094	0,533	
4	0,057	0,023	0,0211	0,0061
5	0,033	0,01	0,085	
6	0,024	0,0218	0,0237	0,0118
7	0,105	0,073	0,196	0,033
8	0,273	0,114	0,547	
9	0,056		0,202	
10	0,033	0,013	0,0297	
11	0,012	<0,00300	0,00841	
12	0,009	<0,00300	0,00701	
13	0,009	<0,00346	0,0111	
14	0,015	0,013	0,0236	
15	0,013	0,009	0,0222	
16	0,016	0,00707	0,0369	0,0139
17	0,035	0,0115	0,0667	0,0231
18	0,018		0,0706	
19	0,033	0,0138	0,128	0,0057
20	0,251	0,228	0,0365	
22	0,072	0,084	0,166	
23	0,218	0,375	0,159	
24	0,047	0,027	0,0772	
25	<0,0120	0,045	0,0568	
26				
27	0,021	0,086	0,12	
28	0,0305	0,0792	0,608	
29	0,054		0,159	
30	0,446	0,773	0,646	
31	0,0225	0,0466	0,105	
32	0,015	0,061	0,12	
40	>0,750	0,446	>1,00	
50	0,168	0,132	0,729	0,389
51	0,0225	0,0466	0,105	
52	0,056	0,071	0,175	
53	0,095	0,028	0,034	
54	<0,0120	<0,0120	0,0085	
55	<0,0120	0,044	0,101	
56	<0,0120	<0,0120	0,0303	
57	0,062	0,064	0,124	
58	0,027	0,043	0,103	
59	0,0665	0,0944	0,142	
60	0,032	0,02	0,0765	
61	0,038	0,016	0,134	

62	0,111	0,047	0,604	
63	0,048	0,04	0,178	
64	0,032	0,028	0,185	
65	0,134	0,059	0,673	
66	0,072	0,084	0,166	
67	0,052	0,042	0,074	
68	0,081	0,091	0,137	
69	0,0203	0,0555	0,18	
70	<0,0120	0,019	0,0238	
71	0,035	0,034	0,0599	0,0237
72	0,026	0,026	0,226	
73	0,0435	0,018	0,211	0,0339
74	0,114	0,046	0,19	
75	0,0215	0,0175	0,118	
76	0,0333	<0,0184	0,117	
77	0,0545	0,0511	0,166	
78	0,04		0,0834	
79	0,019	0,016	0,052	
80	0,065	0,064	0,0516	
81	0,068	0,063	0,124	
82	0,025	0,023	0,109	
83	0,0235	0,015	0,0458	
84	0,041	0,021	0,156	
85	0,028	0,031	0,0843	
86	0,013	0,018	0,0571	
87	0,019	0,019	0,108	
88	0,016	0,024	0,0753	
89	0,015	0,016	0,0728	
90	0,012	0,019	0,0773	
91	0,018	0,019	0,112	
92	0,015	0,007	0,0241	
93	0,007	0,014	0,0134	0,0039
94	0,022		0,112	
95	<0,0210	<0,0120	0,0871	0,0059
96	<0,0225	<0,0130	0,0227	
97	<0,0120	0,045	0,232	
98	0,082	0,108	0,378	
99	0,064	0,032	0,248	0,0178
100	0,0845	0,044	0,298	0,0225
101	0,035	0,0105	0,158	
102	0,023	0,012	0,107	
103	0,068	0,025	0,106	
104	0,046		0,106	
105	0,036		0,055	
106	0,023		0,0782	
107	0,029		0,165	
108	0,241		0,0881	
109	0,036		0,0643	
110	0,016		0,0158	
111	0,714	0,223	0,838	
112	0,009	0,006	0,002	
113	0,011	0,009	0,00676	
114	0,019	0,01	0,0227	
115	0,015	0,004	0,0338	
116	0,008	<0,00300	0,0141	
117	0,018	0,011	0,0702	
118	0,013	0,00837	0,0442	0,0065
119	>0,750	0,167	0,314	0,166
120	0,027	0,017	0,003	0,0068
121	0,088	0,045	0,0978	0,0136
122	>0,750	0,62	0,482	0,178
123	0,554	0,397	0,459	0,167
124	0,032	0,025	0,123	0,0147
125	0,027	0,022	0,0666	0,00884
126	0,059	0,034	0,196	0,031
127	0,08	0,041	0,141	0,0191
128	0,026	0,022	0,0488	0,00507
129	0,066	0,022	0,312	0,017
130	0,032	0,015	0,0276	0,00618

131	0,037	0,0139	0,0111	0,00283
132	0,04	0,023	0,0996	0,0716
133	0,044	0,083	0,21	0,174
134	0,051	0,0169	0,131	0,0168
135	0,021	0,00867	0,108	0,0358
136	0,023	<0,00833	0,0291	0,0119
137	0,031	0,0101	0,0129	0,0036

Приклад 139: Одержання даних дифракції рентгенівських променів на порошку (ДРПП):

Дані дифракції рентгенівських променів на порошку одержували на Bruker D8 Discover Powder X-ray Diffractometer з GADDS детектором. Джерелом рентгенівського випромінювання був Cu, напруга була 40 кВ і сила струму 40 мА. Типово, приблизно 3 - 4 мг зразка сполуки упаковували рівномірно в окружність з діаметром приблизно 0,2 дюймів на нікелевій пластинці. Час експерименту був 2 хвилини з ХУ-осциляцією.

Приклад 140: Одержання даних диференційної скануючої калориметрії (ДСК):

Дані диференційної скануючої калориметрії одержували на ДСК-1000 з TA Instruments використовуючи герметичний піддон з булавкою і при швидкості сканування 10°C на хвилину. Типово, використовують приблизно 1 - 2 мг зразка сполуки.

Приклад 141: N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил}піперидин-4-іл)метансульфонамід

N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил}піперидин-4-іл)метансульфонамід (200 мг) додавали до EtOAc і суміш нагрівали до повного розчинення твердої речовини. Додавали норіт і одержану суміш обережно нагрівали і потім фільтрували. Одержаний розчин концентрували, додавали маленьку кількість гексанів і розчин залишали нагріватись до кімнатної температури. Одержану білу тверду речовину збирали, промивали 30% EtOAc/гексани і сушили у вакуумі при 60 °C і приблизно 12 Торр.

Піки ДРПП:

Кут (2-Тета °)	значення d (Ангстрем)
7,25	12,19
14,36	6,16
15,33	5,77
16,09	5,50
17,99	4,93
18,71	4,74
19,59	4,53
20,67	4,29
21,17	4,19
22,27	3,99
23,66	3,76
24,52	3,63
25,14	3,54
26,36	3,38
28,47	3,13
29,83	2,99
31,05	2,88

Приклад 142: Гідрат мезилатної солі N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил}піперидин-4-іл)метансульфонамід

N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил}піперидин-4-іл)метансульфонамід (51 мг, 0,11 ммоль) розчиняли в суміші ізопропілового спирту (4 мл) і 1,4-діоксані (4 мл). До одержаного розчину додавали 1N метансульфонову кислоту (121 мкл, 0,12 ммоль). Одержану прозору суміш перемішували при кімнатній температурі 2 години і потім охолоджували і перемішували протягом ще 2 годин. Одержану тверду речовину фільтрували, одержуючи приблизно 57 мг гідрату мезилатної солі N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил}піперидин-4-іл)метансульфонамід, що сушили у вакуумній печі протягом ночі при 40°C.

Піки ДРПП:

Кут (2-Тета °)	значення d (Ангстрем)
9,47	9,33
11,45	7,72
15,03	5,89
16,85	5,26
17,80	4,98
19,46	4,56
21,70	4,09
25,13	3,54
26,24	3,39
28,86	3,09

Приклад 143: Безводна форма мезилатної солі N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил}піперидин-4-іл)метансульфонамід

Гідрат мезилатної солі N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил}піперидин-4-іл)метансульфонамід (з Прикладу 141) суспендували в толуолі при 90°C протягом 2 годин. Одержану тверду речовину збирали фільтруванням і сушили у вакуумі при 40 °C одержуючи тверду речовину.

Піки ДРПП:

Кут (2-Тета °)	значення d (Ангстрем)
6,51	13,56
10,50	8,42
12,88	6,87
13,75	6,44
16,51	5,36
17,05	5,20
18,78	4,72

20,15	4,40
21,33	4,16
22,35	3,97
23,65	3,76
25,32	3,51
26,27	3,39
27,71	3,22
30,50	2,93
33,57	2,67
34,56	2,59
35,44	2,53

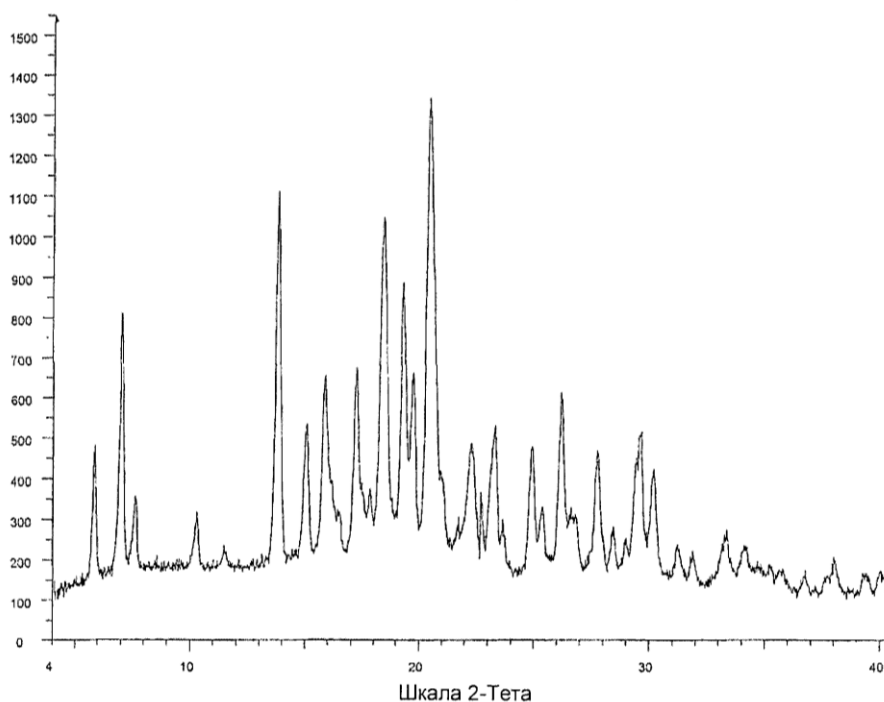
Приклад 144: Фосфатна сіль N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил}піперидин-4-іл)метансульфонаміду

Кристалічну форму фосфатної солі N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил}піперидин-4-іл)метансульфонаміду одержували розчиненням N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил}піперидин-4-іл)метансульфонаміду (197 мг) в ацетонітрилі (10 мл), що нагрівали до 65°C. Одержаний розчин залишали охолоджуватись до кімнатної температури і додавали 2 М фосфорну кислоту (210 мкл), що викликало утворення осаду. Одержану суміш перемішували при 65°C протягом 30 хв, охолоджували до кімнатної температури і одержану білу тверду речовину збирали вакуумним фільтруванням (235 мг (волога)). Тверду речовину сушили in вакуумній печі при 60°C, суспендували в толуолі при 90°C протягом ночі, фільтрували і сушили у вакуумній печі при 60°C одержуючи безводну фосфатну сіль N-(1-{2-[5-(4-фторбензил)-3-піридин-4-іл-1Н-піразол-1-іл]ацетил}піперидин-4-іл)метансульфонаміду.

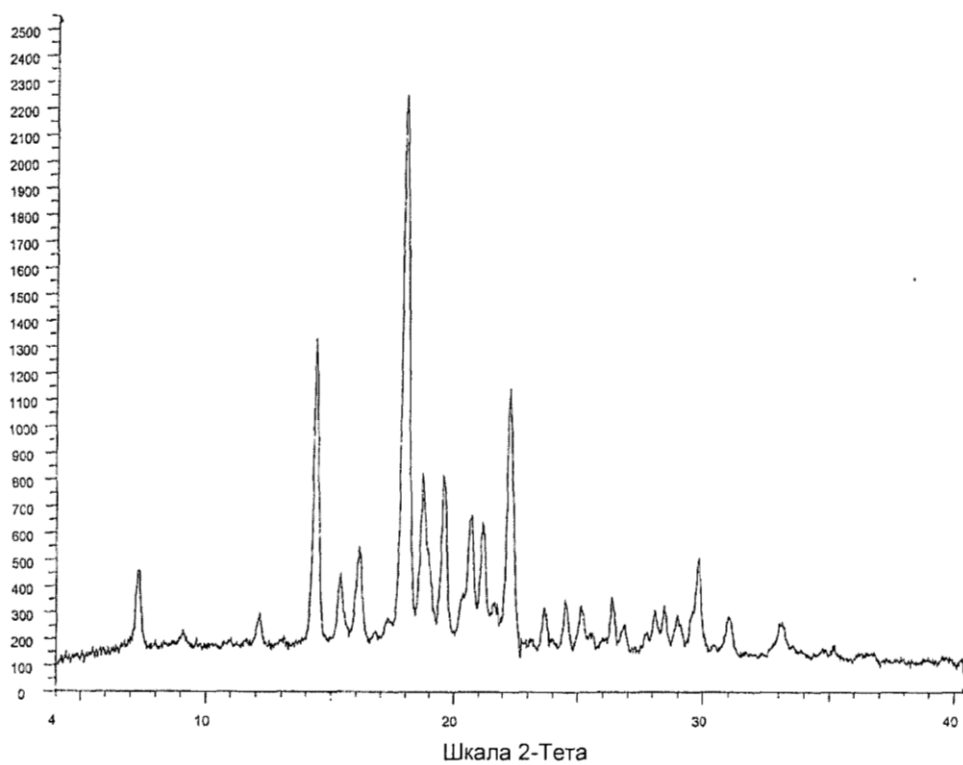
#### Піки ДРПП:

Кут (2-Тета °)	значення d (Ангстрем)
11,21	7,89
13,31	6,64
15,76	5,62
16,88	5,25
17,69	5,01
18,33	4,84
18,81	4,71
19,43	4,57
20,68	4,29
21,97	4,04
22,47	3,95
23,34	3,81
23,81	3,73
24,75	3,59
25,97	3,43
26,76	3,33
27,17	3,28
28,19	3,16
29,01	3,08
31,94	2,80
33,97	2,64
35,67	2,51
37,14	2,42

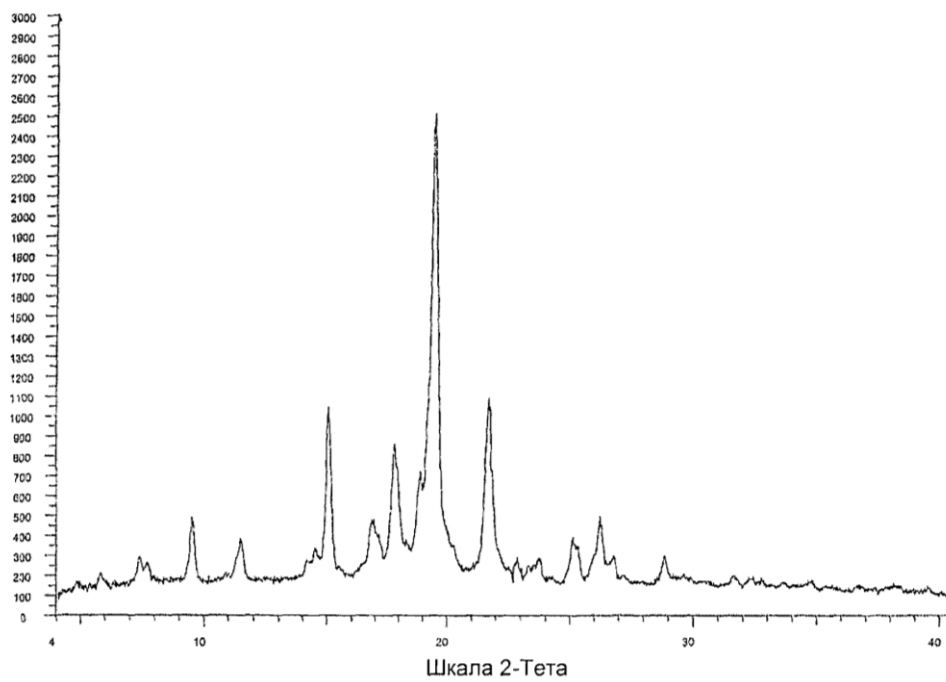
ФІГ. 1



ΦΙΓ. 2

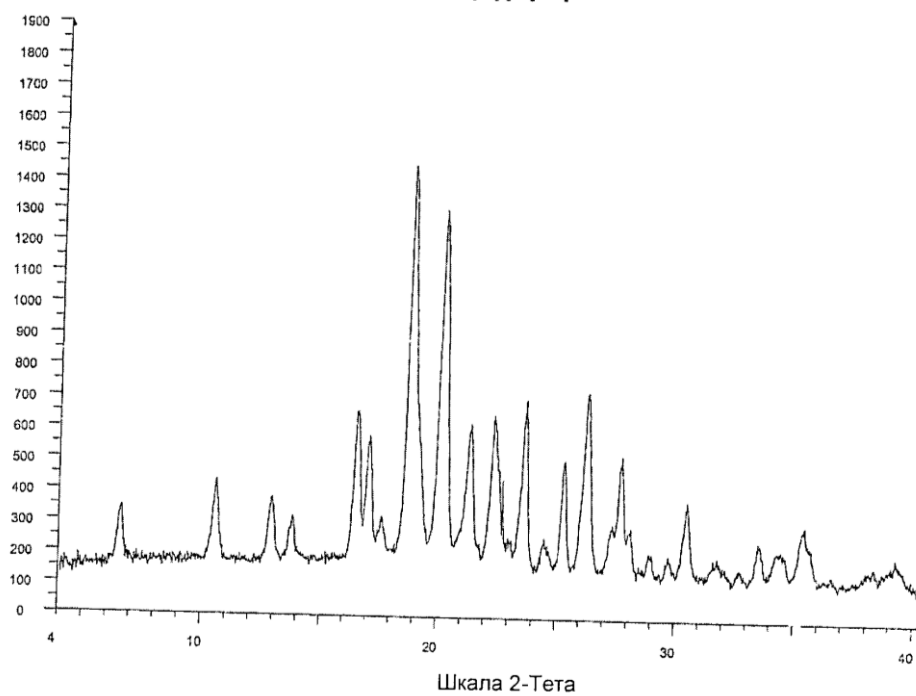


ΦΙΓ. 3





ФІГ. 4



ФІГ. 5

