

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 046965

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2024.05.16

(21) Номер заявки

202191818

(22) Дата подачи заявки

2020.01.28

(51) Int. Cl. C07D 231/40 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(54) 3-КАРБОНИЛАМИНО-5-ЦИКЛОПЕНТИЛ-1Н-ПИРАЗОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ОБЛАДАЮЩИЕ ИНГИБИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ CDK2

(31) 62/799,455; 62/959,042

(32) 2019.01.31; 2020.01.09

(33) US

(43) 2021.10.20

(86) PCT/IB2020/050653

(87) WO 2020/157652 2020.08.06

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ПФАЙЗЕР ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Бехенна Дуглас Карл, Фриман-Кук

Кевин Дэниэл, Хоффман Роберт

Луис, Нагата Асако, Нинкович Саша,

Саттон Скотт Чаннинг (US)

(74) Представитель:

Поликарпов А.В., Соколова М.В.,

Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев

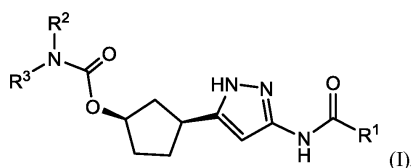
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,

Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(56) WO-A1-2005051919

MASCARENHAS N.M. ET AL.: "An efficient tool for identifying inhibitors based on 3D-QSAR and docking using feature-shape pharmacophore of biologically active conformation - A case study with CDK2/CyclinA", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 43, no. 12, 1 December 2008 (2008-12-01), pages 2807-2818, XP025714726, ISSN: 0223-5234, DOI:10.1016/J.EJMECH.2007.10.016 [retrieved on 2007-10-22], table 1; compound 20

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I)



и их энантиомерам, и к фармацевтически приемлемым солям формулы (I) и указанных энантиомеров, где R¹, R² и R³ такие, как определено в данном документе. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения и соли, и к способам и применениям таких соединений, солей и композиций для лечения аномального роста клеток, включая рак, у нуждающегося в этом субъекта.

B1

046965

046965 B1

Предпосылки создания изобретения

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения и соли, и к их применению. Соединения, соли и композиции по настоящему изобретению могут быть полезными для лечения аномального роста клеток, такого как рак, у субъекта.

Описание предшествующего уровня техники

Циклин-зависимые киназы (CDK) и родственные серин/треонинпротеинкиназы являются важными клеточными ферментами, которые выполняют важнейшие функции в регуляции деления и пролиферации клеток. Сообщалось, что CDK 1-4, 6, 10, 11 играют прямую роль в прохождении клеточного цикла, тогда как CDK 3, 5 и 7-9 могут играть непрямую роль (например, посредством активации других CDK, регуляции транскрипции или нейрональных функций). Каталитические единицы CDK активируются путем связывания с регуляторными субъединицами, известными как циклины, с последующим фосфорилированием. Циклины могут быть подразделены на четыре основных класса (циклины G₁, G₁/S, S и M), чьи уровни экспрессии варьируют в разных точках клеточного цикла. Циклин B/CDK1, циклин A/CDK2, циклин E/CDK2, циклин D/CDK4, циклин D/CDK6 и по всей вероятности другие гетеродины являются важнейшими регуляторами прохождения клеточного цикла.

Сверхэкспрессия CDK2 связана с аномальной регуляцией клеточного цикла. Комплекс циклин E/CDK2 играет важную роль в регуляции G₁/S перехода, биосинтеза гистонов и дупликации centrosom. Прогрессирующее фосфорилирование ретинобластомы (Rb) комплексом циклин D/Cdk4/6 и комплексом циклин E/Cdk2 высвобождает фактор транскрипции G₁, E2F, и промотирует вхождение в S-фазу. Активация комплекса циклин A/CDK2 во время ранней S-фазы промотирует фосфорилирование эндогенных субстратов, которые обеспечивают репликацию ДНК и инактивацию E2F, для завершения S-фазы (Asghar et al. History and future of targeting cycline-dependent kinases in cancer therapy, Nat. Rev. Drug. Discov. 2015; 14(2): 130-146).

Циклин E, регуляторный циклин для CDK2, часто сверхэкспрессируется при раке. Амплификацию или сверхэкспрессию циклина E уже давно связывают с плохими исходами при раке молочной железы (Keomarsi et al., Cycline E and survival in patients with breast cancer. N Engl J Med. (2002) 347:1566-75). Сверхэкспрессия циклина E2 (CCNE2) связана с эндокринной резистентностью в клетках рака молочной железы, и сообщалось, что ингибирование CDK2 восстанавливает восприимчивость к тамоксифену или ингибиторам CDK4 в резистентных к тамоксифену и сверхэкспрессирующих CCNE2 клетках (Caldon et al., Cycline E2 overexpresion is associated with endocrine resistance but not insensitivity to CDK2 inhibition in human breast cancer cells. Mol Cancer Ther. (2012) 11:1488-99; Herrera-Abreu et al., Early Adaptation and Acquired Resistance to CDK4/6 Inhibition in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer, Cancer Res. (2016) 76: 2301-2313). По имеющимся сведениям, амплификация циклина E также вносит вклад в резистентность к трастузумабу при HER2+ раке молочной железы (Scaltriti et al. Cycline E amplification/overexpression is a mechanism of trastuzumab resistance in HER2+ breast cancer patients, Proc Natl Acad Sci. (2011) 108: 3761-6). Также по имеющимся сведениям, сверхэкспрессия циклина E играет роль в базальноподобном и трижды отрицательном раке молочной железы (TNBC), а также в воспалительном раке молочной железы (Elsawaf & Sinn, Triple Negative Breast Cancer: Clinical and Histological Correlations, Breast Care (2011) 6:273-278; Alexander et al., Cycline E overexpression as a biomarker for combination treatment strategies in inflammatory breast cancer, Oncotarget (2017) 8: 14897-14911).

Амплификация или сверхэкспрессия циклина E1 (CCNE1) также связана с плохими исходами при раке яичника, желудка, эндометрия и других видах рака (Nakayama et al., Gene amplification CCNE1 is related to poor survival and potential therapeutic target in ovarian cancer, Cancer (2010) 116: 2621-34; Etemadmoghadam et al., Resistance to CDK2 inhibitors is Associated with Selection of Polyploid Cells in CCNE1-Amplified Ovarian Cancer, Clin Cancer Res (2013) 19: 5960-71; Au-Yeung et al., Selective Targeting of Cycline E1-Amplified High-Grade Serous Ovarian Cancer by Cycline-Dependent Kinase 2 and AKT Inhibition, Clin. Cancer Res. (2017) 23:1862-1874; Ayhan et al., CCNE1 copy-number gain and overexpression identify ovarian clear cell carcinoma with poor prognosis, Modern Pathology (2017) 30: 297-303; Ooi et al., Gene amplification of CCNE1, CCND1, and CDK6 in gastric cancers detected by multiplex ligation-dependent probe amplification and fluorescence in situ hybridization, Hum Pathol. (2017) 61: 58-67; Noske et al., Detection of CCNE1/URI (19q12) amplification by in situ hybridisation is common in high grade and type II endometrial cancer, Oncotarget (2017) 8: 14794-14805).

Низкомолекулярный ингибитор динациклиб (МК-7965) ингибирует CDK1, CDK2, CDK5 и CDK9 и в настоящее время находится в стадии клинических испытаний в отношении рака молочной железы и гематологических видов рака. Селициклиб (росковитин или CYC202), который ингибирует CDK2, CDK7 и CDK9, исследовали при назофарингиальном раке и NSCLC и в настоящее время исследуется в комбинации с сапатабином у пациентов с BRCA мутациями. CYC065, который ингибирует CDK2 и CDK9, находится на ранней стадии клинических испытаний. Несмотря на значительные усилия, к настоящему времени не существует разрешенных к применению агентов, направленно воздействующих на CDK2 (Cicenas et al. Highlights of Latest Advances in Research on CDK Inhibitors. Cancers, (2014) 6:2224-2242).

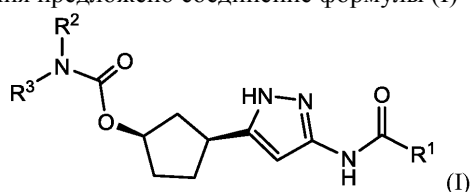
Остается потребность в обнаружении ингибиторов CDK, имеющих новые профили активности, таких как селективные ингибиторы CDK2, которые могут быть полезными для лечения рака и других пролиферативных заболеваний или состояний. В частности, ингибиторы CDK2 могут быть полезны в лечении опухолей с амплифицированным CCNE1 или CCNE2.

Краткое изложение сущности изобретения

Согласно настоящему изобретению предложены, в частности, соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли. Такие соединения могут ингибировать активность CDK, включая CDK2, тем самым осуществляя биологические функции. В некоторых воплощениях согласно изобретению предложены соединения, которые являются селективными в отношении CDK2. Также предложены фармацевтические композиции и лекарственные средства, содержащие соединения или соли по изобретению, сами по себе или в комбинации с дополнительными противораковыми терапевтическими агентами.

Согласно настоящему изобретению также предложены, в частности, способы получения соединений, фармацевтически приемлемых солей и композиций по изобретению и способы их использования.

В одном аспекте изобретения предложено соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой $-L^1$ -(5-10-членный гетероарил) или $-L^1$ -(C_6 - C_{12} -арил), где указанный 5-10-членный гетероарил или C_6 - C_{12} -арил возможно замещен одним или более R^4 ;

R^2 и R^3 независимо представляет собой H, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -фторалкил, $-L^2$ -(C_3 - C_7 -циклоалкил) или $-L^2$ -(4-7-членный гетероцикл), где каждый указанный C_1 - C_6 -алкил и C_1 - C_6 -фторалкил возможно замещен одним или более R^5 , и каждый указанный C_3 - C_7 -циклоалкил и 4-7-членный гетероцикл возможно замещен одним или более R^6 ; или

R^2 и R^3 взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4-6-членного гетероцикла, возможно содержащего дополнительный гетероатом, выбранный из O, N(R^7) и S(O)_q, в качестве члена кольца, где указанный 4-6-членный гетероцикл возможно замещенный одним или более R^8 ;

каждый L^1 и L^2 независимо представляет собой связь или C_1 - C_2 -алкилен, возможно замещенный одним или более R^9 ;

каждый R^4 независимо представляет собой F, Cl, OH, CN, $NR^{10}R^{11}$, C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -фторалкил, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -фторалкокси, C_3 - C_8 -циклоалкил, $C(O)NR^{10}R^{11}$, SO_2R^{12} , $SO(=NH)R^{12}$ или $SO_2NR^{10}R^{11}$, где каждый C_1 - C_4 -алкил и C_1 - C_4 -фторалкил возможно замещен одним или более R^{13} ;

каждый R^5 независимо представляет собой OH, C_1 - C_4 -алкокси или $NR^{10}R^{11}$;

каждый R^6 независимо представляет собой F, OH, C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -фторалкил, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -фторалкокси или $NR^{10}R^{11}$, где каждый C_1 - C_4 -алкил и C_1 - C_4 -фторалкил возможно замещен одним или более R^{13} ;

R^7 представляет собой H, C_1 - C_4 -алкил или $C(O)$ - C_1 - C_4 -алкил;

каждый R^8 независимо представляет собой F, OH, C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -алкокси или CN;

каждый R^9 независимо представляет собой F, OH или C_1 - C_2 -алкил;

каждый R^{10} и R^{11} независимо представляет собой H или C_1 - C_4 -алкил;

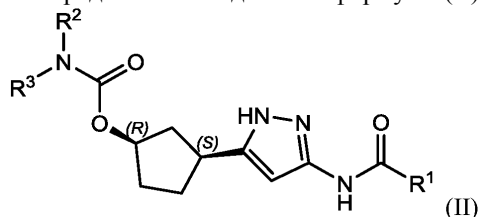
каждый R^{12} представляет собой C_1 - C_4 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил;

каждый R^{13} независимо представляет собой OH, C_1 - C_4 -алкокси или $NR^{14}R^{15}$;

каждый R^{14} и R^{15} независимо представляет собой H или C_1 - C_4 -алкил; и

q равно 0, 1 или 2.

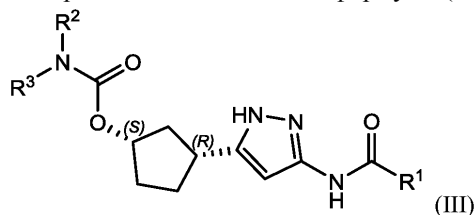
В другом аспекте изобретения предложено соединение формулы (II)



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 , R^2 и R^3 такие, как определено для формулы (I).

В другом аспекте изобретения предложено соединение формулы (III)



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 , R^2 и R^3 такие, как определено для формулы (I).

В другом аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по изобретению, согласно любой из формул, описанных в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит два или более фармацевтически приемлемых носителей и/или эксципиентов.

Согласно изобретению также предложены терапевтические способы и применения, включающие введение соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли субъекту.

В одном аспекте изобретения предложен способ лечения аномального роста клеток, в частности рака, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. Соединения по изобретению можно вводить в виде единственных агентов или их можно вводить в комбинации с другими противораковыми терапевтическими агентами, в частности агентами стандартного лечения, подходящими для конкретного вида рака.

В еще одном аспекте изобретения предложен способ лечения аномального роста клеток, в частности рака, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту некоторого количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с некоторым количеством дополнительного противоракового агента, где указанные количества вместе эффективны в лечении указанного аномального роста клеток.

В другом аспекте изобретения предложено соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении субъекта, нуждающегося в таком лечении. В некоторых воплощениях изобретения предложено соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении аномального роста клеток, в частности рака, у субъекта.

В еще одном аспекте изобретения предложено применение соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для лечения аномального роста клеток, в частности рака, у субъекта.

В другом аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция для применения в лечении аномального роста клеток, в частности рака, у нуждающегося в этом субъекта, содержащая соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

В другом аспекте изобретения предложено соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства, в частности лекарственного средства для лечения аномального роста клеток, такого как рак.

В еще одном другом аспекте изобретения предложено применение соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения аномального роста клеток, такого как рак, у субъекта.

В другом аспекте изобретения предложен способ лечения расстройства, опосредованного CDK2, у субъекта, включающий введение субъекту соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, которое является эффективным для лечения указанного расстройства, в частности рака.

Каждое из воплощений соединений по настоящему изобретению, описанное ниже, можно комбинировать с одним или более другими воплощениями соединений по настоящему изобретению, описанными в данном документе, не противоречащими воплощению(ям), с которыми его комбинируют.

Кроме того, каждое из воплощений, описывающих ниже изобретение, охватывает в своем объеме фармацевтически приемлемые соли соединений по изобретению. Соответственно, фраза "или его фармацевтически приемлемая соль" подразумевает в описании изобретения все соединения, описанные в данном документе, если прямо не указано иное.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1 демонстрирует рентгеновскую структуру монокристалла (1R,3S)-3-[3-({3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил}карбонил)амино)-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-пропан-2-илкарбамата моногидрата (форма 1).

Фиг. 2 демонстрирует спектр ДРЛП (1R,3S)-3-[3-({3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил}карбонил)амино)-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-пропан-2-илкарбамата моногидрата (форма 1).

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение легче понять, обратившись к следующему подробному описанию предпочтительных воплощений изобретения и к примерам, включенным в него. Следует иметь в виду, что терминология, использованная в данном документе, предназначена только для описания конкретных воплощений и не является ограничивающей. Следует также иметь в виду, что если в данном документе не дано конкретного определения, то терминология, использованная в данном документе, применена в ее традиционном значении, известном в соответствующей области техники.

Использованная в данном документе форма единственного числа включает в себя формы множественного числа, если не указано иное; например, заместитель включает в себя один или более заместителей.

Изобретение, описанное в данном документе, соответствующим образом может быть осуществлено на практике в отсутствие любого(ых) элемента(ов), конкретно не раскрытого(ых) в данном документе. Так, например, в каждом случае в данном документе любой из терминов "содержащий", "состоящий по существу из" и "состоящий из" может быть заменен любым из двух других терминов.

"Алкил" относится к насыщенному одновалентному алифатическому углеводородному радикалу, включая прямоцепочечные и разветвленные группы, имеющему конкретно указанное количество атомов углерода. Алкильные заместители обычно содержат от 1 до 12 атомов углерода ("C₁-C₁₂-алкил"), часто от 1 до 8 атомов углерода ("C₁-C₈-алкил") или еще чаще от 1 до 6 атомов углерода ("C₁-C₆-алкил"), от 1 до 5 атомов углерода ("C₁-C₅-алкил"), от 1 до 4 атомов углерода ("C₁-C₄-алкил") или от 1 до 2 атомов углерода ("C₁-C₂-алкил"). Примеры алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, н-гептил, н-октил и т.п. Предпочтительные C₁-C₄-алкильные группы включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил. Предпочтительные C₁-C₆-алкильные группы включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил и н-гексил.

Алкильные группы, описанные в данном документе как возможно замещенные, могут быть замещены одной или более группами-заместителями, как дополнительно определено в формуле изобретения. Такие возможные группы-заместители выбраны независимо, если не указано иное. Общее количество групп-заместителей может равняться общему количеству атомов водорода на алкильной группировке в той степени, в которой такое замещение имеет химический смысл. Возможно замещенные алкильные группы обычно содержат от 1 до 6 возможных заместителей, иногда от 1 до 5 возможных заместителей, от 1 до 4 возможных заместителей или предпочтительно от 1 до 3 возможных заместителей.

Иллюстративные группы-заместители на алкильных группах включают галоген, -ОН, C₁-C₄-алкокси или NR^xR^y, где каждый R^x и R^y независимо представляет собой H или C₁-C₄-алкил. Будет понятно, что NR^xR^y использован в целом здесь для ссылки на amino-заместители (например, NR¹⁰R¹¹ как часть возможного заместителя R⁵ или NR¹⁴R¹⁵ как часть возможного заместителя R¹³), как определено в формуле изобретения. В некоторых случаях замещенные алкильные группы конкретно названы путем ссылки на группу-заместитель. Например, "галогеналкил" относится к алкильной группе, имеющей конкретное количество атомов углерода, которая замещена одним или более галогеновыми заместителями, и обычно содержит 1-6 атомов углерода, 1-5 атомов углерода, 1-4 атомов углерода или 1-2 атома углерода и 1, 2 или 3 атома галогена (т.е. "C₁-C₅-галогеналкил", "C₁-C₄-алогеналкил" или "C₁-C₂-галогеналкил").

Более конкретно, фторированные алкильные группы могут конкретно упоминаться как "фторалкильные" группы (например, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄ или C₁-C₂-фторалкильные группы), которые обычно замещены 1, 2 или 3 атомами фтора. Например, C₁-C₄-фторалкил включает в себя трифторметил (-CF₃), дифторметил (-CF₂H), фторметил (-CFH₂), дифторэтил (-CH₂CF₂H) и т.п. Такие группы могут быть дополнительно замещены возможными группами-заместителями, как дополнительно описано в данном документе. Аналогично, алкильные группы, замещенные -ОН, C₁-C₄-алкокси или NR^xR^y, могут упоминаться как "гидроксиалкил", "алкоксиалкил" или "аминоалкил", имеющий в каждом случае указанное количество атомов углерода.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения алкильные и фторалкильные группы возможно замещены одним или более возможными заместителями и предпочтительно 1-4, 1-3 или 1-2 возможными заместителями.

"Алкилен" в данном документе относится к двухвалентной углеводородной группе, имеющей конкретно указанное количество атомов углерода, которая может связывать две другие группы вместе. Такие группы могут упоминаться как, например, C₁-C₆-алкилен, C₁-C₄-алкилен, C₁-C₂-алкилен и т.д. Если конкретно указано, алкилен также может быть замещен другими группами и может иметь одну или более степеней ненасыщения (т.е. алкениленовая или алкиленовая группировка) или может включать в себя кольца. Открытые валентности алкилена необязательно должны быть на противоположных концах цепи. Разветвленные алкиленовые группы могут включать -CH(Me)-, -CH₂CH(Me)- и -C(Me)₂-, которые также охвачены термином "алкилены". В тех случаях, когда алкиленовая группа описана как возможно замещенная, заместители включают те заместители, которые описаны в данном документе. Например, C₁-C₂-алкилен может представлять собой метилен или этилен.

"Алкокси" относится к одновалентной группе -О-алкил, где алкильная часть имеет конкретно ука-

занное количество атомов углерода. Алкоксигруппы типично содержат от 1 до 8 атомов углерода ("C₁-C₈-алкокси"), или от 1 до 6 атомов углерода ("C₁-C₆-алкокси"), или от 1 до 4 атомов углерода ("C₁-C₄-алкокси"). Например, C₁-C₄-алкокси включает в себя метокси, этокси, изопропокси, третбутилокси (т.е. -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃) и т.п. Алкоксигруппы возможно могут быть замещены одним или более атомами галогенов, и в частности одним или более атомами фтора, в количестве вплоть до общего количества атомов водорода, присутствующих на алкильной части. Такие группы упоминаются как группы "галогеналкокси" (или, если они фторированы, то более конкретно как "фторалкокси"), имеющие конкретно указанное количество атомов углерода и замещенные одним или более галогеновыми заместителями. Обычно такие группы содержат 1-6 атомов углерода, предпочтительно 1-4 атома углерода и иногда 1-2 атома углерода и 1, 2 или 3 атома галогена (т.е. "C₁-C₆-галогеналкокси", "C₁-C₄-алогеналкокси" или "C₁-C₂-галогеналкокси"). Более конкретно, фторированные алкильные группы конкретно могут упоминаться как фторалкоксигруппы, например C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂-фторалкоксигруппы, которые обычно замещены 1, 2 или 3 атомами фтора. Так, C₁-C₄-фторалкокси включает в себя трифторметилокси (-OCF₃), дифторметилокси (-OCF₂H), фторметилокси (-OCFH₂), дифторэтилокси (-OCH₂CF₂H) и т.п.

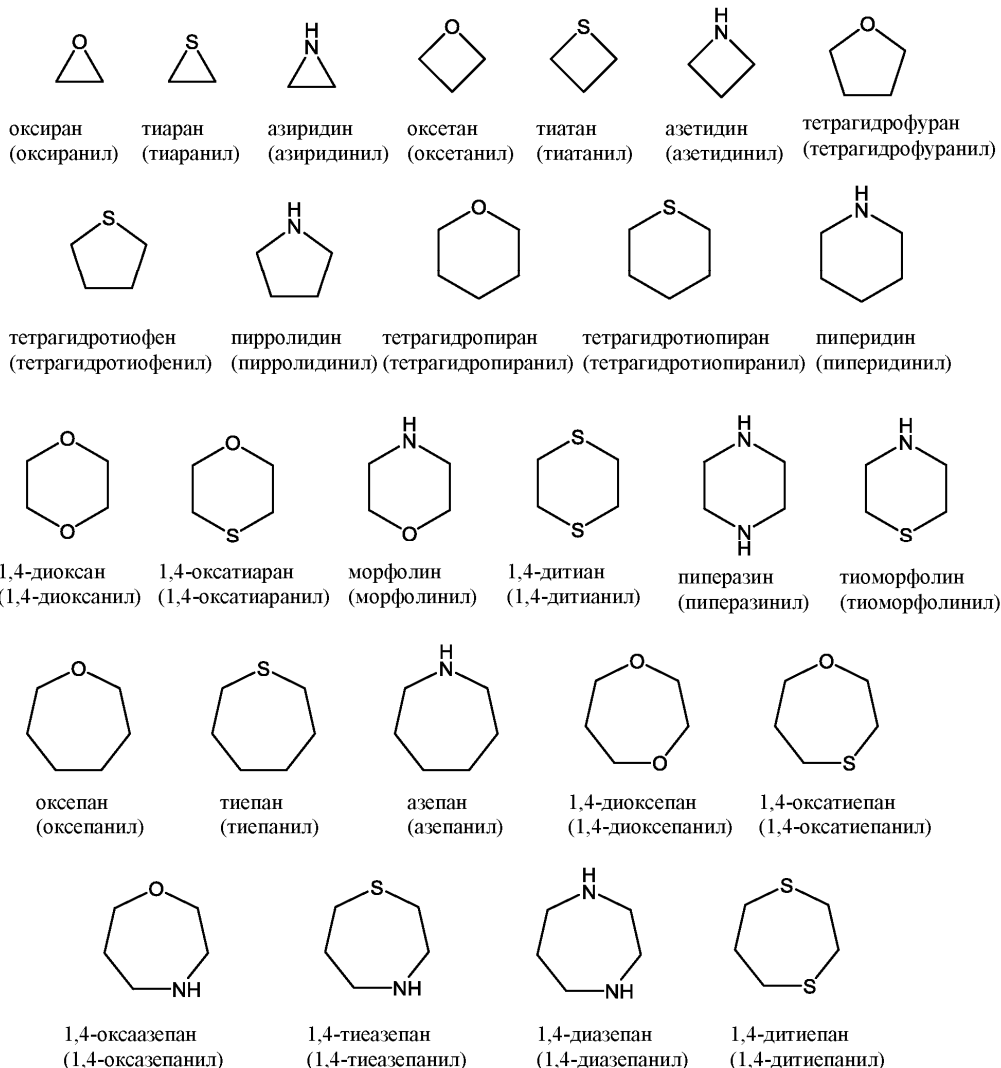
"Циклоалкил" относится к неароматической насыщенной карбоциклической кольцевой системе, содержащей конкретно указанное количество атомов углерода, которая может представлять собой моноциклическую, спироциклическую, мостиковую или конденсированную бициклическую или полициклическую кольцевую систему, которая связана с основной молекулой через атом углерода циклоалкильного кольца. Обычно циклоалкильные группы по изобретению содержат от 3 до 8 атомов углерода ("C₃-C₈-циклоалкил"), предпочтительно от 3 до 7 атомов углерода ("C₃-C₇-циклоалкил") или от 3 до 6 атомов углерода ("C₃-C₆-циклоалкил"). Репрезентативные примеры циклоалкильных колец включают, например, циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, циклогептан и т.п. Циклоалкильные группы могут быть возможно замещены, не замещены или замещены группами, которые описаны в данном документе.

Термины "гетероцикл" или "гетероциклический" могут быть использованы взаимозаменяемым образом и относятся к неароматической насыщенной кольцевой системе, содержащей конкретно указанное количество кольцевых атомов, содержащей по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, в качестве члена кольца, где кольцевые атомы S возможно замещены одной или двумя оксогруппами (т.е. S(O)_q, где q равно 0, 1 или 2), и где гетероциклическое кольцо связано с основной молекулой через кольцевой атом, который может представлять собой C или N. Если конкретно указано, такие гетероциклические кольца могут быть частично ненасыщенными. Гетероциклические кольца включают кольца, которые являются спироциклическими, мостиковыми или конденсированными с одним или более другими гетероциклическими или карбоциклическими кольцами, где такие спироциклические, мостиковые или конденсированные кольца сами могут быть насыщенными, частично ненасыщенными или ароматическими в той степени ненасыщения или ароматичности, которая имеет химический смысл, при условии, что точка присоединения к основной молекуле является атомом гетероциклической части кольцевой системы. Предпочтительно, гетероциклические кольца содержат от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O, и S(O)_q, в качестве членов кольца, и более предпочтительно от 1 до 2 кольцевых гетероатомов, при условии, что такие гетероциклические кольца не содержат двух смежных атомов кислорода.

Гетероциклические группы являются незамещенными или замещены подходящими группами-заместителями, как описано в данном документе. Такие заместители могут присутствовать на гетероциклическом кольце, присоединенном к основной молекуле, или на спироциклическом, мостиковом или конденсированном кольце, присоединенном к ней. Кроме того, кольцевые атомы N возможно замещены группами, подходящими для амина, например алкилом, ацилом, карбамоилом, сульфонилом и т.п.

Гетероциклы типично включают 3-8-членные гетероциклические группы и, более предпочтительно, 4-7 или 4-6-членные гетероциклические группы в соответствии с определением, которое дано в данном документе.

Иллюстративные примеры насыщенных гетероциклов включают, без ограничения:



В некоторых воплощениях гетероциклические группы содержат 3-8 кольцевых членов, включая как атомы углерода, так и не углеродные гетероатомы, и часто 4-7 или 4-6 кольцевых членов. В некоторых воплощениях группы-заместители, содержащие 4-7-членные гетероциклы, выбраны из азетидинильных, пирролидинильных, пиперидинильных, пиперазинильных, азепанильных, диазепанильных, оксетанильных, тетрагидрофуранильных, тетрагидропиранильных, тетрагидротиопиранильных, морфолинильных и тиоморфолинильных колец, каждое из которых возможно замещено, как описано в данном документе, в той степени, в которой замещение имеет химический смысл.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения циклоалкильные и гетероциклические группы возможно замещены одним или более возможными заместителями, как описано в данном документе.

Понятно, что не более чем два атома N, O или S обычно связаны последовательно, за исключением случая, когда группа оксо присоединена к S с образованием сульфонильной группы, или в случае некоторых гетероароматических колец, таких как триазол, тетразол, оксадиазол, тиadiaзол, триазин и т.п.

"Арил" или "ароматический" относятся к возможно замещенной моноциклической или конденсированной бициклической или полициклической кольцевой системе, имеющей известные характеристики ароматичности, где по меньшей мере одно кольцо содержит полностью сопряженную π -электронную систему. Обычно арильные группы содержат от 6 до 20 атомов углерода (" C_6 - C_{20} -арил") в качестве членов кольца, предпочтительно от 6 до 14 атомов углерода (" C_6 - C_{14} -арил") или, более предпочтительно, от 6 до 12 атомов углерода (" C_6 - C_{12} -арил"). Конденсированные арильные группы могут включать в себя арильное кольцо (например, фенильное кольцо), конденсированное с другим арильным или гетероарильным кольцом или конденсированное с насыщенным или частично ненасыщенным карбоциклическим или гетероциклическим кольцом, при условии, что точкой присоединения к основной молекуле на таких конденсированных кольцевых системах является атом ароматической части кольцевой системы. Например, без ограничения, арильные группы включают фенил, бифенил, нафтил, антраценил, фенантренил, инданил, инденил и тетрагидронафтил. Арильная группа не замещена или замещена, как далее описано в данном документе.

Аналогично, "гетероарил" или "гетероароматический" относятся к моноциклическим или конденсированным бициклическим или полициклическим кольцевым системам, имеющим известные характеристики ароматичности, которые содержат конкретно указанное количество кольцевых атомов, как определено выше для "арила", которые включают по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, в качестве члена кольца в ароматическом кольце. Включение гетероатома допускает ароматичность в 5-членных кольцах, а также в 6-членных кольцах. В типичных случаях гетероарильные группы содержат от 5 до 12 кольцевых атомов ("5-12-членный гетероарил") и, более предпочтительно, от 5 до 10 кольцевых атомов ("5-10-членный гетероарил"). Гетероарильные кольца присоединены к основной молекуле через кольцевой атом гетероароматического кольца при условии сохранения ароматичности. Так, 6-членные гетероарильные кольца могут быть присоединены к основной молекуле через кольцевой атом S, а 5-членные гетероарильные кольца могут быть присоединены к основной молекуле через кольцевой атом C или N. Гетероарильные группы также могут быть конденсированными с другим арильным или гетероарильным кольцом, или могут быть конденсированными с насыщенным или частично ненасыщенным карбоциклическим или гетероциклическим кольцом, при условии, что точкой присоединения к основной молекуле на таких конденсированных кольцевых системах является атом гетероароматической части кольцевой системы. Примеры незамещенных гетероарильных групп включают, без ограничения, пиразол, триазол, изоксазол, оксазол, тиазол, тиadiaзол, имидазол, пиридин, пиазин, индазол и бензи-мидазол. Дополнительные гетероарильные группы включают пиррол, фуран, тиофен, оксадиазол, тетра-зол, пиридазин, пиримидин, бензофуран, бензотиофен, индол, хиолин, изохиолин, пурин, триазин, нафтиридин и карбазол. Во многих воплощениях 5- или 6-членные гетероарильные группы представляют собой пиразольные, триазольные, изоксазольные, оксазольные, тиазольные, тиadiaзольные, имидазольные, пиридиновые или пиазиновые кольца. Гетероарильная группа не замещена или замещена, как далее описано в данном документе.

Арильные и гетероарильные группировки, описанные в данном документе как возможно замещенные, могут быть замещены одной или более группами-заместителями, которые выбраны независимо, если не указано иное. Общее количество групп-заместителей может быть равно общему количеству атомов водорода на арильной, гетероарильной или гетероциклической группировке, в той степени, в которой такое замещение имеет химический смысл и сохраняется ароматичность в случае арильных и гетероарильных колец. Возможно замещенные арильные или гетероарильные группы типично содержат от 1 до 5 возможных заместителей, иногда от 1 до 4 возможных заместителей, предпочтительно от 1 до 3 возможных заместителей или, более предпочтительно, 1-2 возможных заместителей, как описано в данном документе.

Примеры моноциклических гетероарильных групп включают, без ограничения:



пиррол
(пирролил)



фуран
(фуранил)



тиофен
(тиофенил)



пиразол
(пиразолил)



индазол
(индазолил)



изоксазол
(изоксазолил)



оксазол
(оксазолил)



изотиазол
(изотиазолил)



тиазолил
(тиазолил)



1,2,3-триазол
(1,2,3-триазолил)



1,3,4-триазол
(1,3,4-триазолил)



1-окса-2,3-дiazол
(1-окса-2,3-дiazолил)



1-окса-2,4-дiazол
(1-окса-2,4-дiazолил)



1-окса-2,5-дiazол
(1-окса-2,5-дiazолил)



1-окса-3,4-дiazол
(1-окса-3,4-дiazолил)



1-тиа-2,3-дiazол
(1-тиа-2,3-дiazолил)



1-тиа-2,4-дiazол
(1-тиа-2,4-дiazолил)



1-тиа-2,5-дiazол
(1-тиа-2,5-дiazолил)



1-тиа-3,4-дiazол
(1-тиа-3,4-дiazолил)



тетразол
(тетразолил)



пиридин
(пиридинил)



пиридазин
(пиридазинил)

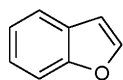


пиримидин
(пиримидинил)

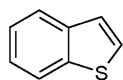


пиразин
(пиразинил)

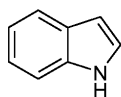
Иллюстративные примеры конденсированных кольцевых гетероарильных групп включают, без ограничения:



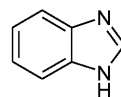
бензофуран
(бензофуранил)



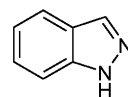
бензотиофен
(бензотиофенил)



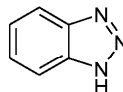
индол
(индолил)



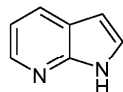
бензимидазол
(бензимидазолил)



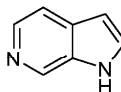
индазол
(индазолил)



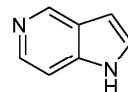
бензотриазол
(бензотриазолил)



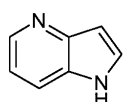
пирроло[2,3-*b*]пиридин
(пирроло[2,3-*b*]пиридинил)



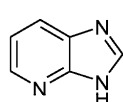
пирроло[2,3-*c*]пиридин
(пирроло[2,3-*c*]пиридинил)



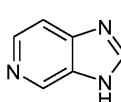
пирроло[3,2-*c*]пиридин
(пирроло[3,2-*c*]пиридинил)



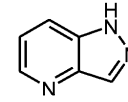
пирроло[3,2-*b*]пиридин
(пирроло[3,2-*b*]пиридинил)



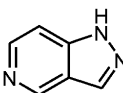
имидазо[4,5-*b*]пиридин
(имидазо[4,5-*b*]пиридинил)



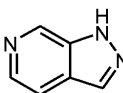
имидазо[4,5-*c*]пиридин
(имидазо[4,5-*c*]пиридинил)



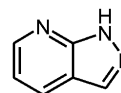
пиразоло[4,3-*d*]пиридин
(пиразоло[4,3-*d*]пиридинил)



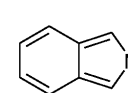
пиразоло[4,3-*c*]пиридин
(пиразоло[4,3-*c*]пиридинил)



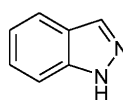
пиразоло[3,4-*c*]пиридин
(пиразоло[3,4-*c*]пиридинил)



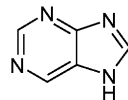
пиразоло[3,4-*b*]пиридин
(пиразоло[3,4-*b*]пиридинил)



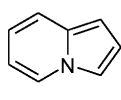
изоиндол
(изоиндолил)



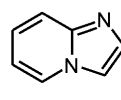
индазол
(индазолил)



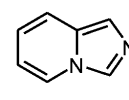
пурин
(пуринил)



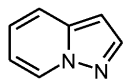
индолизин
(индолизинил)



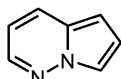
имидазо[1,2-*a*]пиридин
(имидазо[1,2-*a*]пиридинил)



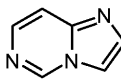
имидазо[1,5-*a*]пиридин
(имидазо[1,5-*a*]пиридинил)



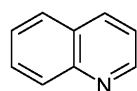
пиразоло[1,5-*a*]пиридин
(пиразоло[1,5-*a*]пиридинил)



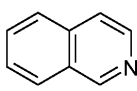
пирроло[1,2-*b*]пиридазин
(пирроло[1,2-*b*]пиридазинил)



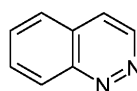
имидазо[1,2-*c*]пиридин
(имидазо[1,2-*c*]пиридинил)



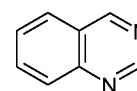
хинолин
(хинолинил)



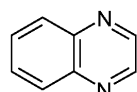
изохинолин
(изохинолинил)



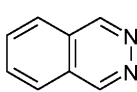
циннолин
(циннолинил)



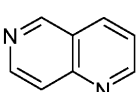
хиназолин
(хиназолинил)



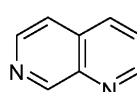
хиноксалин
(хиноксалинил)



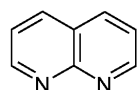
фталазин
(фталазинил)



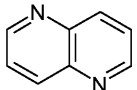
1,6-нафтиридин
(1,6-нафтиридинил)



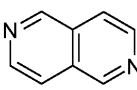
1,7-нафтиридин
(1,7-нафтиридинил)



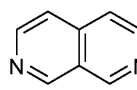
1,8-нафтиридин
(1,8-нафтиридинил)



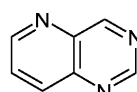
1,5-нафтиридин
(1,5-нафтиридинил)



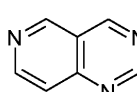
2,6-нафтиридин
(2,6-нафтиридинил)



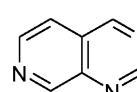
2,7-нафтиридин
(2,7-нафтиридинил)



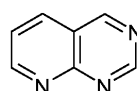
пиридо[3,2-d]пиримидин
(пиридо[3,2-d]пиримидинил)



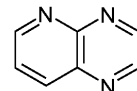
пиридо[4,3-d]пиримидин
(пиридо[4,3-d]пиримидинил)



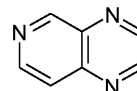
пиридо[3,4-d]пиримидин
(пиридо[3,4-d]пиримидинил)



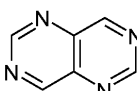
пиридо[2,3-d]пиримидин
(пиридо[2,3-d]пиримидинил)



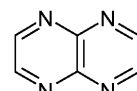
пиридо[2,3-b]пиразин
(пиридо[2,3-b]пиразинил)



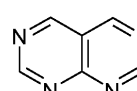
пиридо[3,4-b]пиразин
(пиридо[3,4-b]пиразинил)



пиримидо[5,4-d]пиримидин
(пиримидо[5,4-d]пиримидинил)



пиразино[2,3-b]пиразин
(пиразино[2,3-b]пиразинил)



пиримидо[4,5-d]пиримидин
(пиримидо[4,5-d]пиримидинил)

"Гидроксн" относится к группе OH.

"Циано" относится к группе $-C\equiv N$.

"Незамещенный амино" относится к группе $-NH_2$. В тех случаях, когда амино описан как замещенный или возможно замещенный, тогда этот термин охватывает группы формы $-NR^xR^y$, где каждый из R^x и R^y такой, как далее описано в данном документе. Например, "алкиламино" относится к группе $-NR^xR^y$, где один из R^x и R^y представляет собой алкильную группировку, а другой представляет собой H, и "диалкиламино" относится к $-NR^xR^y$, где оба R^x и R^y представляют собой алкильные группировки, причем эти алкильные группировки имеют конкретно указанное количество атомов углерода (например, $-NH-C_1-C_4$ -алкил или $-N(C_1-C_4\text{-алкил})_2$). Следует иметь в виду, что NR^xR^y используется в целом для обозначения аминозаместителей (например, $NR^{10}R^{11}$ как часть возможной группы-заместителя R^5 или $NR^{14}R^{15}$ как часть возможной группы-заместителя R^{13}), как определено в формуле изобретения.

"Галоген" или "галогено" относится к фтору, хлору, бром и йоду (F, Cl, Br, I). Предпочтительно, галоген относится к фтору или хлору (F или Cl).

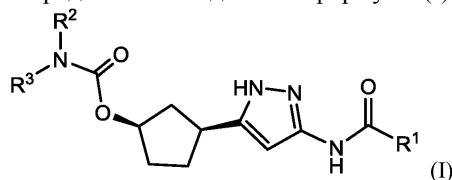
"Возможный" или "возможно" означает, что описанное впоследствии событие или обстоятельство необязательно может иметь место, и описание включает в себя случаи, когда событие или обстоятельство имеет место, и случаи, когда оно отсутствует.

Термины "возможно замещенный" и "замещенный или незамещенный" использованы взаимозаменяемым образом, чтобы показать, что конкретная описываемая группа может не иметь заместителей, не являющихся атомами водорода, (т.е. незамещенная), или группа может иметь один или более заместителей, не являющихся атомами водорода, (т.е. замещенная). Если конкретно не указано иное, общее количество заместителей, которое может присутствовать, равно количеству атомов H, присутствующих на незамещенной форме описываемой группы. В тех случаях, когда возможный заместитель присоединен посредством двойной связи, например заместитель оксо ($=O$), тогда такая группа занимает две доступные валентности, поэтому общее количество других заместителей, которые включены, сокращается вдвое. В случае, когда возможные заместители выбраны независимо из перечня альтернатив, тогда выбранные группы являются одинаковыми или разными. Из текста описания изобретения будет понятно, что коли-

чество и природа возможных групп-заместителей будут ограничены в той степени, в которой такие замещения имеют химический смысл.

Часто группа, описанная в данном документе как возможно замещенная "одной или более" группами-заместителями, возможно замещена 1-4, предпочтительно возможно замещена 1-3 и более предпочтительно возможно замещена 1-2 такими заместителями. Указание в данном документе, что группа "возможно замещена одним или более" из списка возможных заместителей, может быть заменено на "возможно замещена 1-4", "возможно замещена 1-3", "возможно замещена 1-2", "возможно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя", "возможно замещена одним, двумя или тремя" или "возможно замещена одним или двумя" такими возможными группами-заместителями.

В одном аспекте изобретения предложено соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой $-L^1-(5-10\text{-членный гетероарил})$ или $-L^1-(C_6-C_{12}\text{-арил})$, где указанный 5-10-членный гетероарил или C_6-C_{12} -арил возможно замещен одним или более R^4 ;

R^2 и R^3 независимо представляет собой H, C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -фторалкил, $-L^2-(C_3-C_7\text{-циклоалкил})$ или $-L^2-(4-7\text{-членный гетероцикл})$, где каждый указанный C_1-C_6 -алкил и C_1-C_6 -фторалкил возможно замещен одним или более R^5 , и каждый указанный C_3-C_7 -циклоалкил и 4-7-членный гетероцикл возможно замещен одним или более R^6 ; или

R^2 и R^3 взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4-6-членного гетероцикла, возможно содержащего дополнительный гетероатом, выбранный из O, $N(R^7)$ и $S(O)_q$, в качестве члена кольца, где указанный 4-6-членный гетероцикл возможно замещен одним или более R^8 ;

каждый L^1 и L^2 независимо представляет собой связь или C_1-C_2 -алкилен, возможно замещенный одним или более R^9 ;

каждый R^4 независимо представляет собой F, Cl, OH, CN, $NR^{10}R^{11}$, C_1-C_4 -алкил, C_1-C_4 -фторалкил, C_1-C_4 -алкокси, C_1-C_4 -фторалкокси, C_3-C_8 -циклоалкил, $C(O)NR^{10}R^{11}$, SO_2R^{12} , $SO(=NH)R^{12}$ или $SO_2NR^{10}R^{11}$, где каждый C_1-C_4 -алкил и C_1-C_4 -фторалкил возможно замещен одним или более R^{13} ;

каждый R^5 независимо представляет собой OH, C_1-C_4 -алкокси или $NR^{10}R^{11}$;

каждый R^6 независимо представляет собой F, OH, C_1-C_4 -алкил, C_1-C_4 -фторалкил, C_1-C_4 -алкокси, C_1-C_4 -фторалкокси или $NR^{10}R^{11}$, где каждый C_1-C_4 -алкил и C_1-C_4 -фторалкил возможно замещен одним или более R^{13} ;

R^7 представляет собой H, C_1-C_4 -алкил или $C(O)-C_1-C_4$ -алкил;

каждый R^8 независимо представляет собой F, OH, C_1-C_4 -алкил, C_1-C_4 -алкокси или CN;

каждый R^9 независимо представляет собой F, OH или C_1-C_2 -алкил;

каждый R^{10} и R^{11} независимо представляет собой H или C_1-C_4 -алкил;

каждый R^{12} представляет собой C_1-C_4 -алкил или C_3-C_6 -циклоалкил;

каждый R^{13} независимо представляет собой OH, C_1-C_4 -алкокси или $NR^{14}R^{15}$;

каждый R^{14} и R^{15} независимо представляет собой H или C_1-C_4 -алкил; и

q равно 0, 1 или 2.

Соединения формулы (I) характеризуются син-взаиморасположением групп-заместителей в положениях 1 и 3 циклопентильного кольца. Соединения формулы (I) могут присутствовать в виде единственного энантиомера, имеющего син относительную конфигурацию в положениях 1 и 3 (т.е. (1R,3S) или (1S,3R)) или в виде смеси син энантиомерных форм, например рацемической смеси (1R,3S) и (1S,3R).

В соединениях формулы (I) R^1 представляет собой $-L^1-(5-10\text{-членный гетероарил})$ или $-L^1-(C_6-C_{12}\text{-арил})$, где указанный 5-10-членный гетероарил или C_6-C_{12} -арил возможно замещен одним или более R^4 .

В некоторых воплощениях R^1 представляет собой $-L^1-(5-10\text{-членный гетероарил})$, где указанный 5-10-членный гетероарил возможно замещен одним или более R^4 . В некоторых таких воплощениях указанный 5-10-членный гетероарил представляет собой пиразолил, триазолил, изоксазолил, оксазолил, тиазолил, тиадиазолил, имидазолил, пиридинил, пиазинил, индазолил или бензимидазолил, где указанный 5-10-членный гетероарил возможно замещен одним или более R^4 . В некоторых воплощениях указанный 5-10-членный гетероарил представляет собой пиразолил или триазолил, возможно замещенный одним или более R^4 . В конкретных воплощениях указанный 5-10-членный гетероарил представляет собой пиразолил, возможно замещенный одним или более R^4 . В других воплощениях указанный 5-10-членный гетероарил представляет собой триазолил, возможно замещенный одним или более R^4 . В других воплощениях указанный 5-10-членный гетероарил представляет собой изоксазолил, оксазолил, тиазолил, тиадиазолил, имидазолил, пиридинил, пиазинил, индазолил или бензимидазолил, где указанный 5-10-членный гетероарил возможно замещен одним или более R^4 . В некоторых воплощениях указанный 5-10-членный гетероарил представляет собой изоксазолил или оксазолил, возможно замещенный одним или более R^4 .

В конкретных воплощениях указанный 5-10-членный гетероарил представляет собой изоксазол, возможно замещенный одним или более R^4 . В других воплощениях указанный 5-10-членный гетероарил представляет собой тиазол, тиадиазол или имидазол, где указанный 5-10-членный гетероарил возможно замещен одним или более R^4 . Еще в других воплощениях указанный 5-10-членный гетероарил представляет собой пиридин, пирозин, индазол или бензимидазол, где указанный 5-10-членный гетероарил возможно замещен одним или более R^4 . В некоторых воплощениях каждого из вышеизложенных указанный 5-10-членный гетероарил возможно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя R^4 . В некоторых воплощениях каждого из вышеизложенных указанный 5-10-членный гетероарил возможно замещенный одним или двумя R^4 .

В других воплощениях R^1 представляет собой $-L^1-(C_6-C_{12}-арил)$, где указанный C_6-C_{12} -арил возможно замещен одним или более R^4 . В некоторых таких воплощениях указанный C_6-C_{12} -арил представляет собой фенил, возможно замещенный одним или более R^4 . В некоторых воплощениях каждого из вышеизложенных указанный C_6-C_{12} -арил возможно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя R^4 . В некоторых воплощениях каждого из вышеизложенных указанный C_6-C_{12} -арил возможно замещен одним или двумя R^4 .

В соединениях формулы (I) L^1 представляет собой связь или C_1-C_2 -алкилен, возможно замещенный одним или более R^9 . В некоторых таких воплощениях указанный L^1 представляет собой связь или C_1-C_2 -алкилен, возможно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя R^9 . В некоторых таких воплощениях L^1 представляет собой связь или C_1-C_2 -алкилен, возможно замещенный одним или двумя R^9 . В некоторых таких воплощениях L^1 представляет собой связь, метилен или этилен. В некоторых таких воплощениях L^1 представляет собой связь или метилен. В некоторых воплощениях каждого из вышеизложенных L^1 представляет собой связь. В других воплощениях каждого из вышеизложенных L^1 представляет собой C_1-C_2 -алкилен, возможно замещенный одним или более R^9 . В некоторых таких воплощениях указанный L^1 представляет собой C_1-C_2 -алкилен, возможно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя R^9 . В некоторых таких воплощениях указанный L^1 представляет собой C_1-C_2 -алкилен, возможно замещенный одним или двумя R^9 . В некоторых таких воплощениях L^1 представляет собой метилен или этилен (т.е. $-CH_2$ или $-CH_2CH_2-$). В некоторых воплощениях L^1 представляет собой метилен.

В соединениях формулы (I) R^2 и R^3 независимо представляют собой H, C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -фторалкил, $-L^2-(C_3-C_7-циклоалкил)$ или $-L^2-(4-7-членный гетероцикл)$, где каждый указанный C_1-C_6 -алкил и C_1-C_6 -фторалкил возможно замещен одним или более R^5 , и каждый указанный C_3-C_7 -циклоалкил и 4-7-членный гетероцикл возможно замещен одним или более R^6 ; или R^2 и R^3 взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4-6-членного гетероцикла, возможно содержащего дополнительный гетероатом, выбранный из O, N(R^7) и S(O)_q, в качестве члена кольца, где указанный 4-6-членный гетероцикл возможно замещен одним или более R^8 .

В некоторых воплощениях R^2 и R^3 независимо представляют собой H, C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -фторалкил, $-L^2-(C_3-C_7-циклоалкил)$ или $-L^2-(4-7-членный гетероцикл)$, где каждый указанный C_1-C_6 -алкил и C_1-C_6 -фторалкил возможно замещен одним или более R^5 , и каждый указанный C_3-C_7 -циклоалкил и 4-7-членный гетероцикл возможно замещен одним или более R^6 . В некоторых таких воплощениях указанные C_1-C_6 -алкил и C_1-C_6 -фторалкил возможно замещены одним, двумя, тремя или четырьмя R^5 , и каждый указанный C_3-C_7 -циклоалкил и 4-7-членный гетероцикл возможно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя R^6 . В некоторых таких воплощениях указанные C_1-C_6 -алкил и C_1-C_6 -фторалкил возможно замещены одним или двумя R^5 , и каждый указанный C_3-C_7 -циклоалкил и 4-7-членный гетероцикл возможно замещен одним или двумя R^6 .

В некоторых воплощениях R^2 и R^3 независимо представляют собой H, C_1-C_6 -алкил или C_1-C_6 -фторалкил, где каждый указанный C_1-C_6 -алкил и C_1-C_6 -фторалкил возможно замещен одним или более R^5 . В некоторых таких воплощениях каждый указанный C_1-C_6 -алкил и C_1-C_6 -фторалкил возможно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя R^5 . В некоторых таких воплощениях каждый указанный C_1-C_6 -алкил и C_1-C_6 -фторалкил возможно замещен одним или двумя R^5 . В конкретных воплощениях R^2 и R^3 независимо представляют собой H, C_1-C_6 -алкил или C_1-C_6 -фторалкил. В конкретных воплощениях R^2 представляет собой H, и R^3 представляет собой C_1-C_6 -алкил или C_1-C_6 -фторалкил. В конкретных воплощениях R^2 представляет собой H, и R^3 представляет собой CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$ или $C(CH_3)_3$.

В других воплощениях R^2 и R^3 независимо представляют собой H, $-L^2-(C_3-C_7-циклоалкил)$ или $-L^2-(4-7-членный гетероцикл)$, где каждый указанный C_3-C_7 -циклоалкил и 4-7-членный гетероцикл возможно замещен одним или более R^6 . В некоторых таких воплощениях R^2 представляет собой H, и R^3 представляет собой $-L^2-(C_3-C_7-циклоалкил)$ или $-L^2-(4-7-членный гетероцикл)$, где каждый указанный C_3-C_7 -циклоалкил и 4-7-членный гетероцикл возможно замещен одним или более R^6 . В конкретных воплощениях R^2 представляет собой H, и R^3 представляет собой $-L^2-(C_3-C_7-циклоалкил)$, где указанный C_3-C_7 -циклоалкил возможно замещен одним или более R^6 . В некоторых воплощениях каждого из вышеуказанных, каждый указанный C_3-C_7 -циклоалкил и 4-7-членный гетероцикл возможно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя R^6 . В некоторых воплощениях каждого из вышеуказанных каждый указанный C_3-C_7 -циклоалкил и 4-7-членный гетероцикл возможно замещен одним или двумя R^6 . В некото-

рых таких воплощениях каждый R^6 представляет собой CH_3 .

В соединениях формулы (I) L представляет собой связь или C_1 - C_2 -алкилен, возможно замещенный одним или более R^9 . В некоторых таких воплощениях указанный L^2 представляет собой связь или C_1 - C_2 -алкилен, возможно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя R^9 . В некоторых таких воплощениях L представляет собой связь или C_1 - C_2 -алкилен, возможно замещенный одним или двумя R^9 . В некоторых таких воплощениях L^2 представляет собой связь, метилен или этилен. В некоторых таких воплощениях L^2 представляет собой связь или метилен. В некоторых воплощениях каждого из вышеизложенных L^2 представляет собой связь. В других воплощениях каждого из вышеизложенных L^2 представляет собой C_1 - C_2 -алкилен, возможно замещенный одним или более R^9 . В некоторых таких воплощениях L^2 представляет собой C_1 - C_2 -алкилен, возможно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя R^9 . В некоторых таких воплощениях L представляет собой C_1 - C_2 -алкилен, возможно замещенный одним или двумя R^9 . В некоторых таких воплощениях L^2 представляет собой метилен или этилен (т.е. $-CH_2$ или $-CH_2CH_2-$). В некоторых воплощениях L^2 представляет собой метилен.

В некоторых воплощениях R^2 и R^3 взяты вместе с атомом N , к которому они присоединены, с образованием 4-6-членного гетероцикла, возможно содержащего дополнительный гетероатом, выбранный из O , $N(R^7)$ и $S(O)_q$, в качестве члена кольца, где указанный 4-6-членный гетероцикл может быть замещен одним или более R^8 , и где q равно 0, 1 или 2. В некоторых таких воплощениях указанный 4-6-членный гетероцикл может быть замещен одним, двумя, тремя или четырьмя R^8 . В некоторых таких воплощениях указанный 4-6-членный гетероцикл может быть замещен одним или двумя R^8 .

В некоторых таких воплощениях R^2 и R^3 взяты вместе с атомом N , к которому они присоединены, с образованием возможно замещенного 4-6-членного гетероцикла, возможно содержащего дополнительный гетероатом, выбранный из O , $N(R^7)$ и $S(O)_q$, в качестве члена кольца, где указанный 4-6-членный гетероцикл представляет собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил или тиоморфолинил, каждый из которых может быть замещен одним или более R^8 . В некоторых таких воплощениях R^2 и R^3 взяты вместе с атомом N , к которому они присоединены, с образованием азетидинила или пирролидинила, каждый из которых может быть замещен одним или более R^8 . В конкретных воплощениях R^2 и R^3 взяты вместе с атомом N , к которому они присоединены, с образованием азетидинила, возможно замещенного одним или более R^8 . В некоторых воплощениях каждого из вышеизложенных указанный 4-6-членный гетероцикл может быть замещен одним, двумя, тремя или четырьмя R^8 . В некоторых воплощениях каждого из вышеизложенных указанный 4-6-членный гетероцикл может быть замещен одним или двумя R^8 . В некоторых таких воплощениях каждый R^8 представляет собой CH_3 .

В соединениях формулы (I) каждый R^4 независимо представляет собой F , Cl , OH , CN , $NR^{10}R^{11}$, C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -фторалкил, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -фторалкокси, C_3 - C_8 -циклоалкил, $C(O)NR^{10}R^{11}$, SO_2R^{12} , $SO(=NH)R^{12}$ или $SO_2NR^{10}R^{11}$, где каждый C_1 - C_4 -алкил и C_1 - C_4 -фторалкил может быть замещен одним или более R^{13} . В некоторых воплощениях каждый R^4 независимо представляет собой C_1 - C_4 -алкил или C_1 - C_4 -алкокси, где каждый C_1 - C_4 -алкил может быть замещен одним или более R^{13} . В некоторых таких воплощениях каждый R^{13} представляет собой OCH_3 . В некоторых воплощениях каждого из вышеизложенных каждый C_1 - C_4 -алкил и C_1 - C_4 -фторалкил может быть замещен одним, двумя, тремя или четырьмя R^{13} . В некоторых воплощениях каждого из вышеизложенных каждый C_1 - C_4 -алкил и C_1 - C_4 -фторалкил может быть замещен одним или двумя R^{13} . В конкретных воплощениях каждый R^4 (или R^4 , замещенный R^{13}) независимо представляет собой CH_3 , OCH_3 или CH_2OCH_3 .

В соединениях формулы (I) каждый R^5 независимо представляет собой OH , C_1 - C_4 -алкокси или $NR^{10}R^{11}$. В некоторых таких воплощениях каждый R^5 независимо представляет собой OH , OCH_3 , NH_2 , $NHCH_3$ или $N(CH_3)_2$.

В соединениях формулы (I) каждый R^6 независимо представляет собой F , OH , C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -фторалкил, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -фторалкокси или $NR^{10}R^{11}$, где каждый C_1 - C_4 -алкил и C_1 - C_4 -фторалкил может быть замещен одним или более R^{13} . В некоторых воплощениях каждый R^6 независимо представляет собой C_1 - C_4 -алкил или C_1 - C_4 -алкокси, где каждый C_1 - C_4 -алкил может быть замещен одним или более R^{13} . В некоторых воплощениях каждого из вышеизложенных каждый C_1 - C_4 -алкил может быть замещен одним, двумя, тремя или четырьмя R^{13} . В некоторых воплощениях каждого из вышеизложенных каждый C_1 - C_4 -алкил может быть замещен одним или двумя R^{13} . В некоторых таких воплощениях R^{13} представляет собой CH_3 или OCH_3 . В конкретных воплощениях каждый R^6 независимо представляет собой CH_3 , OCH_3 или CH_2OCH_3 . В конкретных воплощениях каждый R^6 независимо представляет собой CH_3 .

В соединениях формулы (I) R^7 представляет собой H , C_1 - C_4 -алкил или $C(O)$ - C_1 - C_4 -алкил. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой H , CH_3 или $C(O)CH_3$.

В соединениях формулы (I) каждый R^8 независимо представляет собой F , OH , C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -алкокси или CN . В конкретных воплощениях каждый R^8 независимо представляет собой F , OH , CH_3 , OCH_3 или CN . В конкретных воплощениях каждый R^8 представляет собой CH_3 .

В соединениях формулы (I) каждый R^9 независимо представляет собой F , OH или C_1 - C_2 -алкил. В некоторых воплощениях R^9 представляет собой F , OH или CH_3 . В конкретных воплощениях R^9 представляет собой F , OH или CH_3 . В некоторых воплощениях L^1 и L^2 представляют собой связь или незамещенный C_1 - C_2 -алкилен, и R^9 отсутствует.

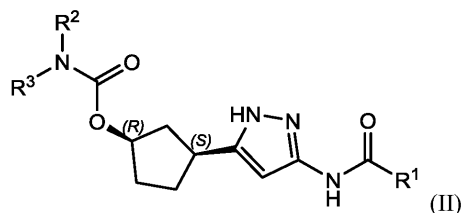
В соединениях формулы (I) каждый R^{10} и R^{11} независимо представляет собой H или C_1 - C_4 -алкил. В конкретных воплощениях каждый из R^{10} и R^{11} независимо представляет собой H или CH_3 .

В соединениях формулы (I) каждый R^{12} представляет собой C_1 - C_4 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил. В конкретных воплощениях каждый R^{12} представляет собой CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$ или циклопропил.

В соединениях формулы (I) каждый R^{13} независимо представляет собой OH, C_1 - C_4 -алкокси или $NR^{14}R^{15}$. В конкретных воплощениях каждый R^{13} независимо представляет собой OH, $OCH=$ или $NR^{14}R^{15}$, где R^{14} и R^{15} независимо представляют собой H или CH_3 . В конкретных воплощениях каждый R^{13} независимо представляет собой OH, OCH_3 , NH_2 , $NHCH_3$ или $N(CH_3)_2$.

В соединениях формулы (I) каждый из R^{14} и R^{15} независимо представляет собой H или C_1 - C_4 -алкил. В конкретных воплощениях R^{14} и R^{15} независимо представляют собой H или CH_3 .

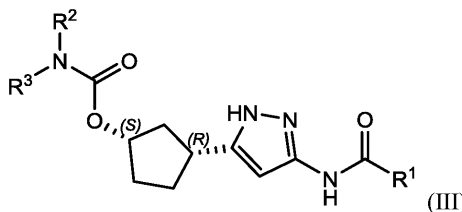
В некоторых воплощениях соединение формулы (I) имеет абсолютную стереохимию, показанную в формуле (II)



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 , R^2 и R^3 такие, как определено для формулы (I).

В некоторых воплощениях соединение формулы (I) имеет абсолютную стереохимию, показанную в формуле (III)



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 , R^2 и R^3 такие, как определено для формулы (I).

Соединения формул (II) и (III) сохраняют син-взаиморасположение групп-заместителей в положении 1 и 3 цикlopентильного кольца, но присутствуют в виде энантиомера, указанного в по существу энантиомерно чистой форме.

Каждый из аспектов и воплощений, описанных в данном документе в отношении формулы (I), применим также к соединениям формул (II) или (III).

В некоторых воплощениях изобретения предложены соединения формулы (I), (II) или (III) или их фармацевтически приемлемые соли, где:

R^1 представляет собой $-L^1$ -(5-10-членный гетероарил), возможно замещенный одним или двумя R^4 ;

R^2 и R^3 независимо представляют собой H, C_1 - C_6 -алкил, $-L^2$ -(C_3 - C_7 -циклоалкил), где указанный C_3 - C_7 -циклоалкил возможно замещен одним R^6 ;

каждый из L^1 и L^2 независимо представляет собой связь или метилен;

каждый R^4 независимо представляет собой F, Cl, OH, CN, $NR^{10}R^{11}$, C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -фторалкил, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -фторалкокси, C_3 - C_8 -циклоалкил, $C(O)NR^{10}R^{11}$, SO_2R^{12} , $SO(=NH)R^{12}$ или $SO_2NR^{10}R^{11}$, где каждый C_1 - C_4 -алкил и C_1 - C_4 -фторалкил возможно замещен одним R^{13} ;

каждый R^6 независимо представляет собой F, OH, C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -фторалкил, C_1 - C_4 -алкокси C_1 - C_4 -фторалкокси или $NR^{10}R^{11}$, где каждый C_1 - C_4 -алкил и C_1 - C_4 -фторалкил возможно замещен одним R^{13} ;

каждый R^{10} и R^{11} независимо представляет собой H или C_1 - C_4 -алкил;

каждый R^{12} представляет собой C_1 - C_4 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил; и

каждый R^{13} независимо представляет собой OH, C_1 - C_4 -алкокси или $NR^{14}R^{15}$.

В других воплощениях изобретения предложены соединения формулы (I), (II) или (III) или их фармацевтически приемлемые соли, где:

R^1 представляет собой $-L^1$ -(5-10-членный гетероарил), возможно замещенный одним или двумя R^4 ;

R^2 и R^3 независимо представляют собой H, C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_7 -циклоалкил, возможно замещенный одним C_1 - C_4 -алкил;

L^1 независимо представляет собой связь или метилен; и

каждый R^4 независимо представляет собой C_1 - C_4 -алкил, возможно замещенный OH или C_1 - C_4 -алкокси.

В дополнительных воплощениях изобретения предложены соединения формулы (I), (II) или (III)

или их фармацевтически приемлемые соли, имеющие два или более следующих признаков:

R^1 представляет собой $-L^1$ -(5-10-членный гетероарил), где указанный 5-10-членный гетероарил возможно замещен одним или более R^4 ;

R^2 и R^3 независимо представляют собой H или C_1 - C_6 -алкил;

L^1 представляет собой связь или C_1 - C_2 -алкилен;

каждый R^4 независимо представляет собой C_1 - C_4 -алкил, где каждый C_1 - C_4 -алкил возможно замещен одним или более R^{13} ;

каждый R^{13} независимо представляет собой OH, C_1 - C_4 -алкокси или $NR^{14}R^{15}$; и

каждый из R^{14} и R^{15} независимо представляет собой H или C_1 - C_4 -алкил.

В некоторых таких воплощениях изобретения предложены соединения формулы (I), (II) или (III) или их фармацевтически приемлемые соли, имеющие два или более следующих признаков:

R^1 представляет собой $-L^1$ -(5-10-членный гетероарил), возможно замещенный одним или более R^4 , где указанный 5-10-членный гетероарил представляет собой пиразолил;

R^2 представляет собой H;

R^3 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, предпочтительно C_1 - C_4 -алкил;

L^1 представляет собой связь;

каждый R^4 независимо представляет собой C_1 - C_4 -алкил, где каждый C_1 - C_4 -алкил возможно замещен одним или более R^{13} ;

каждый R^{13} независимо представляет собой OH, OCH_3 или $NR^{14}R^{15}$; и

каждый из R^{14} и R^{15} независимо представляет собой H или CH_3 .

В других воплощениях изобретения предложены соединения формулы (I), (II) или (III) или их фармацевтически приемлемые соли, имеющие два или более следующих признаков:

R^1 представляет собой $-L^1$ -(5-10-членный гетероарил), где указанный 5-10-членный гетероарил возможно замещен одним или более R^4 ;

R^2 и R^3 независимо представляют собой H или $-L^2$ -(C_3 - C_7 -циклоалкил), где указанный C_3 - C_7 -циклоалкил возможно замещен одним или более R^6 ;

L^1 представляет собой связь или C_1 - C_2 -алкилен;

L^2 представляет собой связь или C_1 - C_2 -алкилен;

каждый R^4 независимо представляет собой C_1 - C_4 -алкил, где каждый C_1 - C_4 -алкил возможно замещен одним или более R^{13} ;

каждый R^6 независимо представляет собой F, OH или C_1 - C_4 -алкил;

каждый R^{13} независимо представляет собой OH, C_1 - C_4 -алкокси или $NR^{14}R^{15}$; и

каждый из R^{14} и R^{15} независимо представляет собой H или C_1 - C_4 -алкил.

В других воплощениях изобретения предложены соединения формулы (I), (II) или (III) или их фармацевтически приемлемые соли, имеющие два или более следующих признаков:

R^1 представляет собой $-L^1$ -(5-10-членный гетероарил), возможно замещенный одним или более R^4 , где указанный 5-10-членный гетероарил представляет собой изоксазолил;

L^1 представляет собой C_1 - C_2 -алкилен;

R^2 представляет собой H;

R^3 представляет собой $-L^2$ -(C_3 - C_7 -циклоалкил), возможно замещенный одним или более R^6 ;

L^2 представляет собой связь;

каждый R^4 независимо представляет собой C_1 - C_4 -алкил, где каждый C_1 - C_4 -алкил возможно замещен одним или более R^{13} ;

каждый R^6 независимо представляет собой F, OH, или C_1 - C_4 -алкил;

каждый R^{13} независимо представляет собой OH, C_1 - C_4 -алкокси или $NR^{14}R^{15}$; и

каждый из R^{14} и R^{15} независимо представляет собой H или C_1 - C_4 -алкил.

В другом аспекте изобретения предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений, проиллюстрированных в примерах 1-649 включительно, или их фармацевтически приемлемых солей.

В другом аспекте изобретения предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:

- (1R,3S)-3-(3-{{(2-метоксипиридин-4-ил)ацетил}амино})-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-пропилкарбамата;
- (1R,3S)-3-(3-{{(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)ацетил}амино})-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-пропан-2-илкарбамата;
- (1R,3S)-3-(3-{{(1-метил-1H-индазол-5-ил)ацетил}амино})-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-этилкарбамата;
- (1R,3S)-3-(3-{{(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбонил}амино})-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-(2S)-бутан-2-илкарбамата;
- (1R,3S)-3-(3-{{(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетил}амино})-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамата;
- (1R,3S)-3-(3-{{(5-метоксипиразин-2-ил)ацетил}амино})-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамата;
- (1R,3S)-3-(3-{{(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)ацетил}амино})-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамата;
- (1R,3S)-3-[3-{{(3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)карбонил}амино)-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамата;
- (1R,3S)-3-[3-{{(3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)карбонил}амино)-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-[(2ξ)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамата (Изомера А);
- (1R,3S)-3-[3-{{(3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)карбонил}амино)-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-[(2ξ)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамата (Изомера В);
- (1R,3S)-3-(3-{{(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетил}амино})-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-*трет*-бутилкарбамата;
- (1R,3S)-3-(3-{{(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил}амино})-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-2,2-диметилазетидин-1-карбоксилата;
- (1R,3S)-3-[3-{{(3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)карбонил}амино)-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-пропан-2-илкарбамата;
- (1R,3S)-3-[3-{{(3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)карбонил}амино)-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-(2S)-бутан-2-илкарбамата;
- (1R,3S)-3-(3-{{(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил}амино})-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамата;
- (1R,3S)-3-[3-{{(1,2-оксазол-5-илацетил)амино}}-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-(2S)-бутан-2-илкарбамата;
- (1R,3S)-3-[3-{{(1,2-оксазол-3-илацетил)амино}}-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-*трет*-бутилкарбамата; и
- (1R,3S)-3-(3-{{(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетил}амино})-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-(1-метилциклобутил)карбамата;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте изобретения предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:

- (1R,3S)-3-[3-{{(3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)карбонил}амино)-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-пропан-2-илкарбамата; и
- (1R,3S)-3-[3-{{(3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)карбонил}амино)-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-пропан-2-илкарбамата; или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте изобретения предложен (1R,3S)-3-[3-{{(3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)карбонил}амино)-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-пропан-2-илкарбамат или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте изобретения предложен (1R,3S)-3-[3-{{(3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-

ил]карбонил}амино)-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-пропан-2-илкарбамат в форме свободного основания.

В другом аспекте изобретения предложен (1R,3S)-3-[3-({3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил]карбонил}амино)-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-пропан-2-илкарбамат в форме фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых воплощениях изобретения предложен (1R,3S)-3-[3-({3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил]карбонил}амино)-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-пропан-2-илкарбамата моногидрат (форма 1). В некоторых таких воплощениях моногидрат (форма 1) характеризуется картиной дифракции рентгеновских лучей на порошке (ДРЛП) (2θ), содержащей:

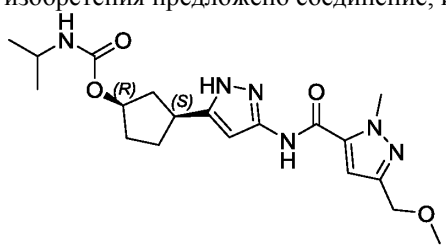
(а) один, два, три, четыре, пять или больше, чем пять пиков, выбранных из группы, состоящей из пиков, указанных в табл. 1, в $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; (б) один, два, три, четыре, пять или больше, чем пять пиков, выбранных из группы, состоящей из 10,4; 11,7; 12,9; 18,2 и 24,2 в $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; (в) любые два пика, выбранные из группы, состоящей из 10,4; 11,7; 12,9; 18,2 и 24,2 в $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; (г) любые три пика, выбранные из группы, состоящей из 10,4; 11,7; 12,9; 18,2 и 24,2 в $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; (д) любые четыре пика, выбранные из группы, состоящей из 10,4; 11,7; 12,9; 18,2 и 24,2 в $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; (е) пики при 10,4; 11,7; 12,9; 18,2 и 24,2 в $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; (ж) пик при 10,4 и один, два, три или четыре пика, выбранные из группы, состоящей из 11,7; 12,9; 18,2 и 24,2 в $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; (з) пик при 11,7 и один, два, три или четыре пика, выбранные из группы, состоящей из 10,4; 12,9; 18,2 и 24,2 в $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; (и) пик при 12,9 и один, два, три или четыре пика, выбранные из группы, состоящей из 10,4; 11,7; 18,2 и 24,2 в $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; (к) пик при 18,2 и один, два, три или четыре пика, выбранные из группы, состоящей из 10,4; 11,7; 12,9 и 24,2 в $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; (л) пик при 24,2 и один, два, три или четыре пика, выбранные из группы, состоящей из 10,4; 11,7; 12,9 и 18,2 в $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; или (м) пики при значениях 29, по существу такие же, как показано на фиг. 2.

В другом воплощении изобретения предложен (1R,3S)-3-(3-{{3-метил-1,2-оксазол-5-ил}ацетил}амино)-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом воплощении изобретения предложен (1R,3S)-3-(3-{{3-метил-1,2-оксазол-5-ил}ацетил}амино)-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат в форме свободного основания.

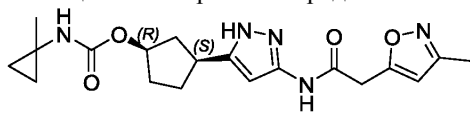
В другом воплощении изобретения предложен (1R,3S)-3-(3-{{3-метил-1,2-оксазол-5-ил}ацетил}амино)-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат в форме фармацевтически приемлемой соли.

В конкретном воплощении изобретения предложено соединение, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном конкретном воплощении изобретения предложено соединение, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемая соль.

В предпочтительных воплощениях соединения по изобретению являются селективными ингибиторами CDK2, т.е. они имеют более низкую константу ингибирования (например, K_i или IC_{50}) в отношении CDK2 по сравнению с другими ферментативными мишенями. Новые данные свидетельствуют о том, что ингибирование GSK3 β может быть связано с желудочно-кишечной токсичностью, которая наблюдалась с некоторыми ингибиторами CDK. Соединения, которые являются селективными ингибиторами CDK2 по сравнению с GSK3 β , могут обеспечивать улучшенный профиль безопасности, улучшенную схему введения доз (например, за счет уменьшения необходимости снижения дозы или перерыва введения доз), и/или повышение общей эффективности благодаря возможности введения более высоких доз, применению режима непрерывного введения доз и/или продлению времени общего лечения. Аналогично, селективные ингибиторы CDK2 могут иметь пониженный риск некоторых гематологических токсических воздействий, которые, как сообщалось, связаны с ингибированием CDK6.

В некоторых воплощениях соединения по изобретению являются селективными по отношению к CDK2 по сравнению с CDK1. В некоторых таких воплощениях соединения демонстрируют по меньшей

мере 10-кратную селективность в отношении CDK2 по сравнению с CDK1. В других воплощениях соединения демонстрируют по меньшей мере 20-кратную селективность в отношении CDK2 по сравнению с CDK1. В конкретных воплощениях соединения демонстрируют по меньшей мере 30-кратную селективность в отношении CDK2 по сравнению с CDK1.

В некоторых воплощениях соединения по изобретению являются селективными по отношению к CDK2 по сравнению с CDK4 и/или CDK6. В некоторых таких воплощениях соединения демонстрируют по меньшей мере 10-кратную селективность в отношении CDK2 по сравнению с CDK4 и/или CDK6. В других воплощениях соединения демонстрируют по меньшей мере 20-кратную селективность в отношении CDK2 по сравнению с CDK4 и/или CDK6. В конкретных воплощениях соединения демонстрируют по меньшей мере 30-кратную селективность в отношении CDK2 по сравнению с CDK4 и/или CDK6.

В некоторых воплощениях соединения по изобретению являются селективными по отношению к CDK2 по сравнению с GSK3 β . В некоторых таких воплощениях соединения демонстрируют по меньшей мере 10-кратную селективность в отношении CDK2 по сравнению с GSK3 β . В других воплощениях соединения демонстрируют по меньшей мере 20-кратную селективность в отношении CDK2 по сравнению с GSK3 β . В конкретных воплощениях соединения демонстрируют по меньшей мере 30-кратную селективность в отношении CDK2 по сравнению с GSK3 β .

"Фармацевтическая композиция" относится к смеси одного или более соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов или пролекарств в качестве активного ингредиента и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого носителя или эксципиента. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит два или более фармацевтически приемлемых носителей и/или эксципиентов. В других воплощениях фармацевтическая композиция дополнительно содержит по меньшей мере один дополнительный противораковый терапевтический агент.

В одном аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит два или более фармацевтически приемлемых носителей и/или эксципиентов.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция дополнительно содержит по меньшей мере один дополнительный противораковый терапевтический агент. В некоторых таких воплощениях комбинация обеспечивает аддитивный, более чем аддитивный или синергетический противораковый эффект.

Термин "аддитивный" означает, что результат комбинации двух соединений, компонентов или агентов направленного действия не больше, чем сумма каждого соединения, компонента или агента направленного действия индивидуально.

Термин "синергия" или "синергетический" означает, что результат комбинации двух соединений, компонентов или целевых агентов больше, чем сумма каждого соединения, компонента или агента направленного действия индивидуально. Это улучшение лечения заболевания, состояния или расстройства представляет собой "синергетический эффект". "Синергетическое количество" представляет собой количество комбинации двух соединений, компонентов или агентов направленного действия, которое дает синергетический эффект, как "синергетический" определен в данном документе.

При определении синергетического взаимодействия одного или двух компонентов оптимальный диапазон для этого эффекта и абсолютные диапазоны доз каждого компонента для этого эффекта могут быть однозначно измерены путем введения компонентов в разных диапазонах доз и/или соотношений доз пациентам, нуждающимся в лечении. Тем не менее, обнаружение синергии на моделях *in vitro* или моделях *in vivo* может прогнозировать эффект у людей и других видов, и модели *in vitro* или модели *in vivo* существуют, как описано в данном документе, для измерения синергетического эффекта. Результаты таких исследований могут быть использованы также для прогнозирования диапазонов эффективной дозы и соотношения концентраций в плазме и абсолютных доз и концентраций в плазме, необходимых для людей и других видов, например путем применения фармакокинетических и/или фармакодинамических методов.

Если не указано иное, все ссылки в данном документе на соединения по изобретению включают ссылки на их соли, сольваты, гидраты и комплексы и на сольваты, гидраты и комплексы их солей, включая их полиморфы, стереоизомеры и меченные изотопами варианты.

Соединения по изобретению могут существовать в форме фармацевтически приемлемых солей, таких как, например, соли присоединения кислоты и соли присоединения основания соединений одной из формул, приведенных в данном документе. Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства родительского соединения. Фраза "фармацевтически приемлемая(ые) соль(и)", используемая в данном документе, если не указано иное, охватывает соли, образованные кислотными или основными группами, которые могут присутствовать в соединениях формул, раскрытых в данном документе.

Например, соединения по изобретению, которые являются основными по своей природе, способны

образовывать разнообразные соли с различными неорганическими и органическими кислотами. Хотя такие соли должны быть фармацевтически приемлемыми для введения животным, на практике часто бывает желательно сначала выделить соединение по настоящему изобретению из реакционной смеси в виде фармацевтически неприемлемой соли, а затем просто превратить последнюю назад в соединение в форме свободного основания путем обработки щелочным реагентом и после этого превратить последнее свободное основание в фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты. Соли присоединения кислоты основных соединений по данному изобретению могут быть получены путем обработки основного соединения по существу эквивалентным количеством выбранной минеральной или органической кислоты в среде водного растворителя или в подходящем органическом растворителе, таком как метанол или этанол. После выпаривания растворителя получают целевую твердую соль. Целевая соль присоединения кислоты может быть также осаждена из раствора свободного основания в органическом растворителе при добавлении в раствор соответствующей минеральной или органической кислоты.

Кислотами, которые могут быть использованы для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты таких основных соединений, являются кислоты, которые образуют нетоксичные соли присоединения кислоты, т.е. соли, содержащие фармацевтически приемлемые анионы, такие как соли гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, нитрат, сульфат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, ацетат, лактат, салицилат, цитрат, кислый цитрат, тартрат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкуронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, пара-толуолсульфонат и 1,1'-метилен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат) (т.е. памоат).

Примеры солей включают, без ограничения, соли ацетат, акрилат, бензолсульфонат, бензоат (такой как хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, гидроксibenзоат и метоксибензоат), бикарбонат, бисульфат, бисульфит, битартрат, борат, бромид, бутин-1,4-диоат, кальция эдетат, камзилат, карбонат, хлорид, капроат, каприлат, клавуланат, цитрат, деканоат, дигидрохлорид, дигидрофосфат, эдетат, эдисилат, эстолат, эзилат, этилсукцинат, формиат, фумарат, глупцентат, глюконат, глутамат, гликолят, гликоллиларсанилат, гепаноат, гексин-1,6-диоат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, γ -гидроксибутират, йодид, изобутират, изотионат, лактат, лактобинат, лаурат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метафосфат, метансульфонат, метилсульфат, моногидрофосфат, мукат, напсилат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат, нитрат, олеат, оксалат, памоат (эмбонат), пальмитат, пантотенат, фенилацетат, фенилбутират, фенилпропионат, фталат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, пропансульфонат, пропионат, пропионат, пиродифосфат, пиродисульфат, салицилат, стеарат, субацетат, суберат, сукцинат, сульфат, сульфонат, сульфит, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтилодод и валерат.

Иллюстративные примеры подходящих солей включают органические соли, получаемые из аминокислот, таких как глицин и аргинин, аммиака, первичных, вторичных и третичных аминов и циклических аминов, таких как пиперидин, морфолин и пиперазин, и неорганические соли, производные натрия, кальция, калия, магния, марганца, железа, меди, цинка, алюминия и лития.

Соединения по изобретению, содержащие основную группировку, такую как аминокислота, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с различными аминокислотами помимо кислот, упомянутых выше.

Альтернативно, соединения, которые являются кислотными по своей природе, могут быть способными образовывать соли оснований с различными фармакологическими катионами. Примеры таких солей включают соли щелочных металлов или щелочно-земельных металлов, и в частности соли натрия и калия. Все эти соли получают общепринятыми способами. Химическими основаниями, используемыми в качестве реагентов для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения основания по данному изобретению, являются те, которые образуют нетоксичные соли присоединения основания с кислотными соединениями, описанными в данном документе. Эти соли могут быть получены любым подходящим способом, например путем обработки свободной кислоты неорганическим или органическим основанием, таким как амин (первичный, вторичный или третичный), гидроксид щелочного металла или гидроксид щелочно-земельного металла или т.п. Эти соли могут быть получены также путем обработки соответствующих кислотных соединений водным раствором, содержащим желаемые фармакологически приемлемые катионы, и последующего выпаривания полученного раствора досуха, предпочтительно при пониженном давлении. Альтернативно, они могут быть получены также путем смешивания вместе растворов кислотных соединений в низших спиртах и желаемого алкоксида щелочного металла и последующего выпаривания полученного раствора досуха, как указано выше. В любом случае, предпочтительным является использование стехиометрических количеств реагентов, чтобы гарантировать завершение реакции и максимальные выходы целевого конечного продукта.

Химическими основаниями, которые могут быть использованы в качестве реагентов для получения фармацевтически приемлемых основных солей соединений по изобретению, которые являются кислотными по своей природе, являются те реагенты, которые образуют нетоксичные соли присоединения основания с такими соединениями. Такие нетоксичные основные соли включают, без ограничения, соли, образованные фармакологически приемлемыми катионами, такими как катионы щелочных металлов (например, калия и натрия) и катионы щелочно-земельных металлов (например, кальция и магния), ам-

мониевые соли или водорастворимые соли присоединения амина, такого как N-метилглюкамин-(меглумин), и низший алканоламмониевые и другие основные соли фармацевтически приемлемых органических аминов.

Могут быть образованы также гемисоли кислот и оснований, например гемисульфатные и гемикальциевые соли.

Информацию о подходящих солях смотри в Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Способы получения фармацевтически приемлемых солей соединений по изобретению известны специалисту в данной области техники.

Соли по настоящему изобретению могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники. Фармацевтически приемлемая соль соединения по изобретению легко может быть получена путем смешивания вместе растворов соединения и желаемой кислоты или основания, где что подходит. Соль может быть осаждена из раствора и собрана фильтрованием или может быть выделена выпариванием растворителя. Степень ионизации соли может колебаться от полностью ионизированной до почти неионизированной.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что соединения по изобретению в форме свободного основания, имеющие основную функциональную группу, могут быть превращены в соли присоединения кислоты путем обработки стехиометрическим избытком подходящей кислоты. Соли присоединения кислоты соединений по изобретению могут быть обратно превращены в соответствующее свободное основание путем обработки стехиометрическим избытком подходящего основания, такого как карбонат калия или гидроксид натрия, в типичных случаях в присутствии водного растворителя и при температуре от примерно 0 до 100°C. Форма свободного основания может быть выделена общепринятыми способами, такими как экстракция органическим растворителем. Кроме того, соли присоединения кислоты соединений по изобретению могут быть взаимно превращены, воспользовавшись разной растворимостью солей, летучестью или кислотностью кислот, или путем обработки соответственно нагруженной ионообменной смолой. Например, ионный обмен может быть осуществлен в результате реакции солей соединений по изобретению с небольшим стехиометрическим избытком кислоты с более низким рК, чем у кислотного компонента исходной соли. Это превращение обычно проводят при температуре от примерно 0°C до температуры кипения растворителя, используемого в качестве среды для этой процедуры. Аналогичные обмены возможны с солями присоединения основания, обычно через промежуточную форму свободного основания.

Соединения по изобретению могут существовать в несольватированной форме и в сольватированных формах. Когда растворитель или вода прочно связаны, тогда комплекс будет иметь четко определенную стехиометрию независимо от влажности. Однако когда растворитель или вода слабо связаны, как в канальных сольватах и гигроскопических соединениях, тогда содержание воды/растворителя будет зависеть от влажности и условий сушки. В таких случаях нестехиометрия будет нормой. Термин "сольват" используется в данном документе для описания молекулярного комплекса, содержащего соединение по изобретению и одну или более молекул фармацевтически приемлемого растворителя, например этанола. Термин "гидрат" используется, когда растворителем является вода. Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с изобретением включают гидраты и сольваты, причем кристаллизационный растворитель может представлять собой растворитель, меченный изотопом, например D₂O, d₆-ацетон, d₆-DMSO.

В объем изобретения также входят такие комплексы, как клатраты, комплексы включения типа лекарственное средство-хозяин, где, в отличие от вышеупомянутых сольватов, лекарственное средство и хозяин присутствуют в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Охвачены также комплексы лекарственного средства, содержащие два или более органических и/или неорганических компонентов, которые могут присутствовать в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Полученные комплексы могут быть ионизированными, частично ионизированными или неионизированными. Информацию о таких комплексах смотри в J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 by Haleblan (August 1975), полное содержание которого включено в данное описание посредством ссылки.

Изобретение также относится к пролекарствам соединений формул, приведенных в данном документе. Так, некоторые производные соединений по изобретению, которые сами могут обладать невысокой фармакологической активностью или могут не обладать фармакологической активностью, при введении пациенту могут превращаться в соединения по изобретению, например в результате гидролитического расщепления. Такие производные называются "пролекарствами". Дополнительную информацию об использовании пролекарств можно найти в 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi and W Stella) и 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association), полное содержание которых включено в данное описание посредством ссылки.

Пролекарства в соответствии с изобретением могут быть получены, например, путем замещения соответствующих функциональных групп, присутствующих в соединениях по изобретению, некоторыми группировками, известными специалистам в данной области техники как "прогруппировки", которые описаны, например, в "Design of Prodrugs" by H Bundgaard (Elsevier, 1985), полное содержание которого

включено в данное описание посредством ссылки.

Некоторые не ограничивающие примеры пролекарств в соответствии с изобретением включают:

(1) если соединение содержит функциональную группу карбоновой кислоты (-COOH), то его сложный эфир, например, замещение водорода (C₁-C₈)алкилом;

(2) если соединение содержит спиртовую функциональную группу (-OH), то его эфир, например, замещение водорода (C₁-C₆)алканоилоксиметилом или фосфатно-эфирной группой; и

(3) если соединение содержит функциональную группу первичного или вторичного амина (-NH₂ или -NHR, где R≠H), то его амид, например, замещение одного или обоих атомов водорода метаболически подходящей лабильной группой, такой как амид, карбамат, мочевины, фосфонат, сульфонат и т.д.

Дополнительные примеры замещающих групп в соответствии с приведенными выше примерами и примерами пролекарств других типов можно найти в вышеупомянутых источниках информации. И наконец, некоторые соединения по изобретению сами могут действовать как пролекарства других соединений по изобретению.

В объем изобретения также входят метаболиты соединений формул, описанных в данном документе, т.е. соединения, образованные *in vivo* после введения лекарственного средства.

В дополнение к син-взаиморасположению групп-заместителей в положениях 1 и 3 циклопентильного кольца в формулах (I), (II) и (III) соединения формул, приведенных в данном документе, могут иметь дополнительные асимметрические атомы углерода как часть групп-заместителей, определенных как R¹, R² и R³, или возможных заместителей, присоединенных к этим группам. В таких дополнительных асимметрических центрах сплошная линия указывает на то, что охвачены все возможные стереоизомеры по этому атому углерода, тогда как сплошной или пунктирный клин указывает на то, что охвачен только показанный изомер по такому стереоцентру, если не указано иное. Соединения формул, приведенных в данном документе, могут включать в себя группы-заместители, содержащие цис и транс геометрические изомеры, ротационные изомеры, атропизомеры, конформационные изомеры и таутомеры соединений по изобретению, включая соединения, проявляющие более чем один тип изомерии.

Охвачены также соли присоединения кислоты или соли присоединения основания, где противоион является оптически активным, например d-лактат или l-лизин, или рацемическим, например dl-тарtrat или dl-аргинин.

Когда какой-либо рацемат кристаллизуется, возможны кристаллы двух разных типов. Первый тип: рацемическое соединение (истинный рацемат), упомянутое выше, когда образуется одна гомогенная форма кристалла, содержащая оба энантиомера в эквимолярных количествах. Второй тип: рацемическая смесь или конгломерат, когда две формы кристалла образуются в эквимолярных количествах, каждая из которых содержит единственный энантиомер.

Соединения по изобретению могут проявлять явление таутомерии и структурной изомерии. Например, соединения могут существовать в нескольких таутомерных формах, включая енольную и иминную форму, и кето и енаминную форму, и геометрические изомеры и их смеси. Все такие таутомерные формы входят в объем соединений по изобретению. Таутомеры существуют в виде смесей таутомеров в растворе. В твердой форме обычно один таутомер преобладает. Даже если может быть описан один таутомер, настоящее изобретение охватывает все таутомеры соединений приведенных формул.

Кроме того, некоторые соединения по изобретению могут образовывать атропизомеры (например, замещенные биарилы). Атропизомеры представляют собой конформационные стереоизомеры, которые имеют место, когда вращение вокруг одинарной связи в молекуле не допускается или сильно замедляется в результате стерических взаимодействий с другими частями молекулы, и заместители на обоих концах одинарной связи являются несимметричными. Взаимное превращение атропизомеров является достаточно медленным для осуществления разделения и выделения в predetermined условиях. Энергетический барьер для термической рацемизации может определяться стерическим затруднением свободного вращения одной или более связей, образующих хиральную ось.

В тех случаях, когда соединение по изобретению содержит алкенильную или алкениленовую группу, тогда возможны геометрические цис/транс (или Z/E) изомеры. Цис/транс изомеры могут быть разделены общепринятыми методами, известными специалистам в данной области техники, например хроматографией и фракционной кристаллизацией.

Общепринятые методы получения/выделения индивидуальных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (ЖХВД) или сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ).

Альтернативно, рацемат (или рацемический предшественник) может быть подвергнут взаимодействию с подходящим оптически активным соединением, например спиртом, или, в случае, когда соединение содержит кислотную или основную группировку, с кислотой или основанием, такими как винная кислота или l-фенилэтиламин. Полученная диастереомерная смесь может быть разделена хроматографией и/или фракционной кристаллизацией, и один или оба диастереоизомера могут быть превращены в соответствующий(ие) чистый(ые) энантиомер(ы) способами, известными специалистам в данной области техники.

Хиральные соединения по изобретению (и их хиральные предшественники) могут быть получены в энантиомерно-обогащенной форме с использованием хроматографии, обычно ЖХВД, на асимметрической смоле с подвижной фазой, состоящей из углеводорода, обычно гептана или гексана, содержащего от 0 до 50% изопропанола, обычно от 2 до 20%, и от 0 до 5% алкиламина, обычно 0,1% диэтиламина. Концентрирование элюата приводит к получению обогащенной смеси.

Стереоизомерные конгломераты могут быть разделены стандартными методами, известными специалистам в данной области техники (смотри, например, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel, Wiley, New York, 1994), полное описание которого включено в данный документ посредством ссылки.

Энантиомерная чистота соединений, описанных в данном документе, может быть охарактеризована термином энантиомерный избыток (ee), который указывает на степень, в которой образец содержит один энантиомер в большем количестве, чем другой. Рацемическая смесь имеет ee 0%, а полностью чистый единственный энантиомер имеет ee 100%. Аналогично, диастереомерная чистота может быть охарактеризована термином диастереомерный избыток (de). В данном документе "энантиомерно чистый" или "по существу энантиомерно чистый" означает, что соединение содержит один энантиомер соединения и по существу не содержит противоположный энантиомер соединения. Типичное энантиомерно чистое соединение содержит более чем примерно 95 мас.% одного энантиомера соединения и менее чем примерно 5 мас.% противоположного энантиомера соединения, предпочтительно более чем примерно 97 мас.% одного энантиомера соединения и менее чем примерно 3 мас.% противоположного энантиомера соединения, предпочтительнее более чем примерно 98 мас.% одного энантиомера соединения и менее чем примерно 2 мас.% противоположного энантиомера соединения, и еще предпочтительней более чем примерно 99 мас.% одного энантиомера соединения и менее чем примерно 1 мас.% противоположного энантиомера соединения.

Настоящее изобретение также охватывает меченные изотопами соединения, которые идентичны соединениям одной из приведенных формул, но в которых фактически один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличающиеся от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе.

Меченные изотопом соединения по изобретению обычно могут быть получены стандартными методами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными способом, описанным в данном документе, с использованием соответствующего меченного изотопом реагента вместо немеченого реагента, используемого в ином случае.

Примеры изотопов, которые могут быть введены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как, без ограничения, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl . Некоторые меченные изотопом соединения по изобретению, например соединения, в которые введены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , полезны для использования в анализах распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Тритированные изотопы, т.е. Н и углерод-14, т.е. ^{14}C , являются особенно предпочтительными благодаря легкости их получения и детектирования. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е. Н, может давать некоторые терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например увеличением периода полувыведения *in vivo* или снижением требований к дозировке, и, следовательно, в некоторых обстоятельствах может быть предпочтительным. Меченные изотопом соединения по изобретению обычно могут быть получены по методикам, раскрытым на схемах и/или в примерах и получениях ниже, с заменой немеченого реагента меченым реагентом.

Соединения по изобретению, предназначенные для фармацевтического применения, можно вводить в виде кристаллических или аморфных продуктов или их смесей. Они могут быть приготовлены, например, в виде твердых масс, порошков или пленок такими способами, как осаждение, кристаллизация, сублимационная сушка, распылительная сушка или испарительная сушка. Для этой цели может быть использована сушка под действием микроволнового излучения и радиочастотная сушка.

Терапевтические способы и применения.

Согласно изобретению также предложены терапевтические способы и применения, включающие введение соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, одного(ой) или в комбинации с другими терапевтическими агентами или паллиативными агентами.

В одном аспекте изобретения предложен способ лечения аномального роста клеток у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте изобретения предложен способ лечения аномального роста клеток у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту некоторого количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с некоторым количеством дополнительного терапевтического агента (например, противоракового терапевтического агента), где указанные количества вместе эффективны в лечении аномального роста клеток.

В другом аспекте изобретения предложено соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении аномального роста клеток у субъекта.

В дополнительном аспекте изобретения предложено применение соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для лечения аномального роста клеток у субъекта.

В другом аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция для применения в лечении аномального роста клеток у нуждающегося в этом субъекта, содержащая соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

В другом аспекте изобретения предложено соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства, в частности лекарственного средства для лечения аномального роста клеток.

В еще одном другом аспекте изобретения предложено применение соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения аномального роста клеток у субъекта.

Во многих воплощениях способов, предложенных в данном документе, аномальный рост клеток представляет собой рак. Соединения по изобретению можно вводить в виде единственных агентов или можно вводить в комбинации с другими противораковыми терапевтическими агентами, в частности стандартными агентами, подходящими для конкретного рака.

В некоторых воплощениях предложенные способы приводят к одному или более следующим эффектам: (1) ингибирование пролиферации раковых клеток; (2) ингибирование инвазивности раковых клеток; (3) индуцирование апоптоза раковых клеток; (4) ингибирование метастазирования раковых клеток; или (5) ингибирование ангиогенеза.

В другом аспекте изобретения предложен способ лечения расстройства, опосредованного CDK2, у субъекта, включающий введение субъекту соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, которое является эффективным для лечения указанного расстройства, в частности рака.

В некоторых аспектах и воплощениях соединений, композиций, способов и применений, описанных в данном документе, соединения по изобретению являются селективными в отношении CDK2 по сравнению с другими CDK, в частности CDK1. В некоторых воплощениях соединения по изобретению являются селективными в отношении CDK2 по сравнению с CDK4 и/или CDK6. В других аспектах и воплощениях соединения по изобретению являются селективными в отношении CDK2 по сравнению с киназой гликогенсинтазы 3 бета (GSK3 β). Соединения по изобретению включают соединения любой из формул, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемые соли.

В другом аспекте изобретения предложен способ ингибирования пролиферации раковых клеток у субъекта, включающий введение субъекту соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, эффективном для ингибирования пролиферации клеток.

В другом аспекте изобретения предложен способ ингибирования инвазивности раковых клеток у субъекта, включающий введение субъекту соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, эффективном для ингибирования инвазивности клеток.

В другом аспекте изобретения предложен способ индуцирования апоптоза раковых клеток у субъекта, включающий введение субъекту соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, эффективном для индуцирования апоптоза.

В другом аспекте изобретения предложен способ ингибирования метастазирования раковых клеток у субъекта, включающий введение субъекту соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, эффективном для ингибирования метастазирования клеток.

В другом аспекте изобретения предложен способ ингибирования ангиогенеза у субъекта, включающий введение субъекту соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, эффективном для ингибирования ангиогенеза.

Во многих воплощениях способов, предложенных в данном документе, аномальный рост клеток представляет собой рак. В некоторых таких воплощениях рак выбран из рака молочной железы, рака яичника, рака мочевого пузыря, рака матки, рака предстательной железы, рака легкого (включая NSCLC (немелкоклеточный рак легкого), SCLC (мелкоклеточный рак легкого), плоскоклеточную карциному или аденокарциному), рака пищевода, рака в области головы и шеи, колоректального рака, рака почки (включая RCC (почечно-клеточная карцинома)), рака печени (включая HCC (печеночно-клеточная карцинома)), рака поджелудочной железы, рака желудка (т.е. желудочного рака) и рака щитовидной железы. В дополнительных воплощениях способов, предложенных в данном документе, рак представляет собой рак молочной железы, рак яичника, рак мочевого пузыря, рак матки, рак предстательной железы, рак легкого, рак пищевода, рак печени, рак поджелудочной железы и рак желудка.

В других воплощениях рак представляет собой рак молочной железы, включая, например, ER-положительный/HR-положительный рак молочной железы, HER2-отрицательный рак молочной железы; ER-положительный/HR-положительный рак молочной железы, HER2-положительный рак молочной железы; трижды отрицательный рак молочной железы (TNBC); или воспалительный рак молочной железы. В некоторых воплощениях рак молочной железы представляет собой эндокринно-устойчивый рак молочной железы, устойчивый к трастузумабу рак молочной железы или рак молочной железы, демонстриру-

рующей первичную или приобретенную устойчивость к ингибированию CDK4/CDK6. В некоторых воплощениях рак молочной железы представляет собой запущенный или метастатический рак молочной железы. В некоторых воплощениях каждого из вышеуказанных раков молочной железы характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1 и/или CCNE2.

В некоторых воплощениях способов, предложенных в данном документе, аномальный рост клеток представляет собой рак, характеризующийся амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1 и/или CCNE2. В некоторых воплощениях способов, предложенных в данном документе, субъекта идентифицируют как имеющего рак, характеризующийся амплификацией или экспрессией CCNE1 и/или CCNE2.

В некоторых воплощениях рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы и рака яичника. В некоторых таких воплощениях рак представляет собой рак молочной железы или рак яичника, характеризующийся амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1 и/или CCNE2. В некоторых таких воплощениях рак представляет собой (а) рак молочной железы или рак яичника; (б) рак, характеризующийся амплификацией или сверхэкспрессией циклина E1 (CCNE1) или циклина E2 (CCNE2); или (в) оба (а) и (б). В некоторых воплощениях рак представляет собой рак яичника.

В некоторых воплощениях соединение по изобретению вводят в качестве терапии первой линии. В других воплощениях соединение по изобретению вводят в качестве терапии второй (или последней) линии. В некоторых воплощениях соединение по изобретению вводят в качестве терапии второй (или последней) линии с последующим лечением эндокринным терапевтическим агентом и/или ингибитором CDK4/CDK6. В некоторых воплощениях соединение по изобретению вводят в качестве терапии второй (или последней) линии с последующим лечением эндокринным терапевтическим агентом. В некоторых воплощениях соединение по изобретению вводят в качестве терапии второй (или последней) линии с последующим лечением ингибитором CDK4/CDK6. В некоторых воплощениях соединение по изобретению вводят в качестве терапии второй (или последней) линии с последующим лечением эндокринным терапевтическим агентом, например ингибитором ароматазы, SERM или SERD. В некоторых воплощениях соединение по изобретению вводят в качестве терапии второй (или последней) линии с последующим лечением ингибитором CDK4/CDK6. В некоторых воплощениях соединение по изобретению вводят в качестве терапии второй (или последней) линии с последующим лечением одним или более режимами химиотерапии, включающими, например, таксаны или платиновые агенты. В некоторых воплощениях соединение по изобретению вводят в качестве терапии второй (или последней) линии с последующим лечением агентами, направленными на HER2, например трастузумабом.

В данном документе "эффективная дозировка" или "эффективное количество" лекарственного средства, соединения или фармацевтической композиции представляет собой количество, достаточное для оказания благотворного или желаемого воздействия на любой один или более симптомов, включая биохимические, гистологические и/или поведенческие симптомы, заболевания, его осложнений и промежуточных патологических фенотипов, присутствующих во время развития заболевания. Для терапевтического применения "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения, подлежащего введению, которое будет ослаблять до некоторой степени один или более симптомов расстройства, подлежащего лечению. При упоминании лечения рака терапевтически эффективное количество относится к количеству, которое дает эффект (1) сокращения размеров опухоли, (2) ингибирования (то есть замедления до некоторой степени, предпочтительно остановки) метастазирования опухоли, (3) ингибирования до некоторой степени (то есть замедления до некоторой степени, предпочтительно остановки) роста опухоли или инвазивности опухоли, (4) ослабления до некоторой степени (или, предпочтительно, устранения) одного или более признаков или симптомов, ассоциированных с раком, (5) снижения дозы других лекарственных средств, необходимых для лечения заболевания, и/или (6) усиления эффекта другого лекарственного средства, и/или (7) задержки прогрессирования заболевания у пациента.

Эффективную дозировку можно вводить одним или более введениями. Для целей этого изобретения эффективная дозировка лекарственного средства, соединения или фармацевтической композиции представляет собой количество, достаточное для осуществления профилактического или терапевтического лечения либо напрямую, либо опосредованно. Как понятно в клиническом контексте, эффективная дозировка лекарственного средства, соединения или фармацевтической композиции может достигаться или может не достигаться в сочетании с другим лекарственным средством, соединением или фармацевтической композицией.

"Опухоль" применительно к субъекту, у которого диагностирован рак или имеется предрасположенность к возникновению рака, относится к злокачественному или потенциально злокачественному новообразованию или тканевой массе любого размера и охватывает первичные опухоли и вторичные новообразования. Солидная опухоль представляет собой аномальный рост или массу ткани, которая обычно не содержит цист или жидких областей. Примерами солидных опухолей являются саркомы, карциномы и лимфомы. Лейкозы (рак крови) обычно не образуют солидных опухолей (National Cancer Institute, Dictionary Cancer Terms).

"Опухолевая нагрузка" или "опухолевая масса" относится к общему количеству опухолеобразного материала, распределенного по всему организму. Опухолевая нагрузка относится к общему количеству раковых клеток или общему размеру опухоли(ей) по всему организму, включая лимфатические узлы и

костный мозг. Опухолевая нагрузка может быть определена различными методами, известными в данной области, например с использованием циркулей или методами визуализации, например ультразвуковым сканированием, сканированием костной ткани, компьютерной томографией (СТ) или магнитно-резонансной визуализацией (MRI).

Термин "размер опухоли" относится к общему размеру опухоли, который может быть измерен как длина и ширина опухоли. Размер опухоли может быть определен различными методами, известными в данной области, такими как, например, путем измерения размеров опухоли(ей) после удаления из субъекта, например с использованием циркулей или методами визуализации, например сканированием костной ткани, ультразвуковым сканированием, CR или MRI.

В данном документе "субъект" относится к субъекту-человеку или субъекту-животному. В некоторых предпочтительных воплощениях субъект представляет собой человека.

Термин "лечить" или "лечение" рака в данном документе означает введение соединения по настоящему изобретению субъекту, имеющему рак, или у которого диагностирован рак, для достижения по меньшей мере одного положительного терапевтического эффекта, такого как, например, снижение количества раковых клеток, сокращение размера опухоли, снижение скорости инфильтрации раковых клеток в периферические органы или снижение скорости метастазирования опухоли или роста опухоли, реверсирование, облегчение, торможение прогрессирования или предупреждение расстройства или состояния, к которому такой термин применяется, или одного или более симптомов такого расстройства или состояния. Термин "лечение" в данном документе, если не указано иное, относится к акту лечения как "лечения", которое определено непосредственно выше. Термин "лечение" также охватывает адьювантное и неоадьювантное лечение субъекта.

Для целей этого изобретения благотворные или желаемые клинические результаты включают, без ограничения, одно или более из следующего: снижение пролиферации (или задержка) неопластической или раковой клетки; ингибирование метастазирования неопластических клеток; сокращение или уменьшение размера опухоли; ремиссия рака; уменьшение симптомов, являющихся следствием рака; увеличение качества жизни страдающих раком; уменьшение дозы других лекарственных средств, необходимых для лечения рака; задержка прогрессирования рака; излечение рака; преодоление одного или более механизмов устойчивости рака; и/или пролонгирование выживаемости раковых пациентов. Положительные терапевтические эффекты при раке могут быть измерены несколькими путями (см., например, W. A. Weber, Assessing tumor response to therapy, J. Nucl. Med. 50 Suppl. 1:1S-10S (2009)). Например, что касается ингибирования роста опухоли (T/C), согласно стандартам Национального института рака (National Cancer Institute (NCI)), T/C менее или равно 42% представляет собой минимальный уровень противоопухолевой активности. T/C <10% считается высоким уровнем противораковой активности, и T/C (%) = медианный объем опухоли леченного/медианный объем опухоли контроля $\times 100$.

В некоторых воплощениях лечение, достигнутое соединением по изобретению, определяют, основываясь на любом из следующего: частичный ответ (PR), полный ответ (CR), общий ответ (OR), выживаемость без прогрессирования (PFS), выживаемость без признаков заболевания (DFS) и общая выживаемость (OS). PFS, также именуемое как "время до прогрессирования опухоли", показывает продолжительность времени во время и после лечения, в течение которого рак не растет, и включает в себя количество времени, в течение которого пациенты испытывали CR или PR, а также количество времени, в течение которого пациенты испытывали стабильное заболевание (SD). DFS относится к продолжительности времени во время и после лечения, в течение которого пациенты остаются без признаков заболевания. OS относится к увеличению продлению продолжительности жизни по сравнению с субъектами или пациентами, ранее не получавшими лечения. В некоторых воплощениях ответ на комбинацию по изобретению представляет собой любой из PR, CR, PFS, DFS, OR или OS, которые оцениваются с использованием критериев оценки ответа при солидных опухолях Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1.

Режим лечения для соединения по изобретению, который является эффективным для лечения ракового пациента, может варьироваться в зависимости от факторов, таких как стадия заболевания, возраст и масса тела пациента и способность терапии вызывать противораковый ответ у субъекта. Хотя воплощение любого из аспектов изобретения может не быть эффективным в достижении положительного терапевтического эффекта у каждого субъекта, эффект должен быть таковым у статистически значимого количества субъектов, которое определено в соответствии с любым статистическим критерием, известным в данной области, таким как t-критерий Студента, χ^2 -критерий U-критерий Манна-Уитни, критерий Крускала-Уолиса (H-критерий), критерий Джонкхиера-Терпстры и критерий Уилкоксона.

Термины "режим лечения", "протокол введения доз" и "режим введения доз" используются взаимозаменяемым образом для указания дозы и расписания введения каждого соединения по изобретению, одного или в комбинации с другим терапевтическим агентом.

"Ослабление" означает уменьшение или положительное изменение одного или более симптомов после лечения комбинацией, описанной в данном документе, по сравнению с отсутствием введения комбинации. "Ослабление" также охватывает сокращение или уменьшение продолжительности симптома.

"Аномальный рост клеток" в данном документе, если не указано иное, относится к росту клеток,

который происходит независимо от нормальных регуляторных механизмов (например, потеря контактного ингибирования). Аномальный рост клеток может быть доброкачественным (не раковым) или злокачественным (раковым).

Аномальный рост клеток включает в себя аномальный рост: (1) опухолевых клеток (опухолей), которые демонстрируют повышенную экспрессию CDK2; (2) опухолей, которые разрастаются при аберрантной активации CDK2; (3) опухолей, характеризующихся амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1 и/или CCNE2; и (4) опухолей, устойчивых к эндокринной терапии, антагонистам HER2 или ингибированию CDK4/6.

Термин "дополнительный противораковый терапевтический агент" в данном документе означает любой один или более чем один терапевтический агент, иной, чем соединение по изобретению, который применяют или могут применять в лечении рака. В некоторых воплощениях такие дополнительные противораковые терапевтические агенты включают соединения из следующих классов: митотические ингибиторы, алкилирующие агенты, антимаболиты, противоопухолевые антибиотики, агенты против ангиогенеза, ингибиторы топоизомеразы I и II, растительные алкалоиды, гормональные агенты и антагонисты, ингибиторы факторов роста, лучевая терапия, ингибиторы сигнальной трансдукции, такие как ингибиторы протеинтиразинкиназ и/или серин/треонинкиназ, ингибиторы клеточного цикла, модификаторы биологического ответа, ингибиторы ферментов, антисмысловые олигонуклеотиды или производные олигонуклеотидов, цитотоксические средства и иммуно-онкологические агенты и т.п.

В некоторых воплощениях дополнительный противораковый агент представляет собой эндокринный агент, такой как ингибитор ароматазы, SERD или SERM.

В других воплощениях соединение по изобретению можно вводить в комбинации со стандартным агентом. В некоторых воплощениях соединение по изобретению можно вводить в комбинации с эндокринной терапией, например такими агентами, как летрозол, фулвестрант, тамоксифен, экземестан или анастрозол. В некоторых воплощениях соединение по изобретению можно вводить в комбинации с химиотерапевтическим агентом, например доцетакселом, паклитакселом, цисплатином, карбоплатином, капецитабином, гемцитабином или винорелбином. В других воплощениях соединение по изобретению можно вводить в комбинации с анти-HER2 агентом, например трастузумабом или пертузумабом.

В некоторых воплощениях дополнительный противораковый агент представляет собой агент против ангиогенеза, включая, например, ингибиторы VEGF, ингибиторы VEGFR, ингибиторы TIE-2, ингибиторы PDGFR, ингибиторы ангиопоэтина, ингибиторы PKC β , ингибиторы COX-2 (циклооксигеназа II), интегрины (альфа-v/бета-3), ингибиторы MMP-2 (матриксная металлопротеиназа 2) и ингибиторы MMP-9 (матриксная металлопротеиназа 9). Предпочтительные агенты против ангиогенеза включают сунитиниб (SutentTM), бевацизумаб (AvastinTM), акситиниб (AG 13736), SU 14813 (Pfizer) и AG 13958 (Pfizer). Дополнительные агенты против ангиогенеза включают ваталаниб (CGP 79787), сорафениб (NexavarTM), пегаптаниб октанатрий (MacugenTM), вандетаниб (ZactimaTM), PF-0337210 (Pfizer), SU 14843 (Pfizer), AZD 2171 (AstraZeneca), ранибизумаб (LucentisTM), NeovastatTM (AE 941), тетрапиомолибдат (CopeixaTM), AMG 706 (Amgen), VEGF Trap (AVE 0005), CEP 7055 (Sanofi-Aventis), XL 880 (Exelixis), телатиниб (BAY 57-9352) и CP-868,596 (Pfizer). Другие агенты против ангиогенеза включают энзастаурин (LY 317615), мидостаурин (CGP 41251), перифосин (KRX 0401), тепренон (SelbexTM) и UCN 01 (Kyowa Hakko). Другие примеры агентов против ангиогенеза включают целекоксиб (CelebrexTM), парекоксиб (DynastatTM), деракоксиб (SC 59046), лумиракоксиб (PreigeTM), валдекоксиб (VextraTM), рофекоксиб (VioxxTM), игуратимод (CareramTM), IP 751 (Invedus), SC-58125 (Pharmacia) и эторикоксиб (ArcoxiaTM). Еще дополнительные агенты против ангиогенеза включают экзисулинд (AptosynTM), салсалат (AmigesicTM), дифлунизал (DolobidTM), ибупрофен (MotrinTM), кетопрофен (OrudisTM), набуметон (RelafenTM), пироксикам (FeldeneTM), напроксен (AleveTM, NaprosynTM), диклофенак (VoltarenTM), индометацин (IndocinTM), сулиндак (ClinorilTM), толметин (TolectinTM), этодолак (LodineTM), кеторолак (ToradolTM) и оксапрозин (DayproTM). Еще дополнительные агенты против ангиогенеза включают АВТ 510 (Abbott), апратастат (TMI 005), AZD 8955 (AstraZeneca), инциклинид (MetastatTM) и PCK 3145 (Procyon). Еще дополнительные агенты против ангиогенеза включают ацитретин (NeotigasonTM), плитидепсин (AplidineTM), циленгид (EMD 121974), комбретастатин А4 (CA4P), фенретинид (4 HPR), галофугинон (TempostatinTM), PanzemTM (2-метоксэстрадиол), PF-03446962 (Pfizer), ребимастан (BMS 275291), катумаксомаб (RemovabTM), леналидомид (RevlimidTM), скваламин (EVIZONTM), талидомид (ThalidomidTM), UkrainTM (NSC 631570), VitaxinTM (MEDI 522) и золедроновую кислоту (ZometaTM).

В других воплощениях дополнительный противораковый агент представляет собой так называемый ингибитор сигнальной трансдукции (например, ингибирующее средства, с помощью которых регуляторные молекулы, управляющие фундаментальными процессами клеточного роста, дифференцировки и выживаемости, коммуницируют внутри клетки). Ингибиторы сигнальной трансдукции включают небольшие молекулы, антитела и антисмысловые молекулы. Ингибиторы сигнальной трансдукции включают, например, ингибиторы киназ (например, ингибиторы тирозинкиназы или ингибиторы серин/треонинкиназы) и ингибиторы клеточного цикла. Более конкретно, ингибиторы сигнальной транс-

дукции включают, например, ингибиторы фарнезилпротеинтрансферазы, ингибитор EGF, ErbB-1 (EGFR), ErbB-2, *pan erb*, ингибиторы IGF1R, MEK, ингибиторы c-Kit, ингибиторы FLT-3, ингибиторы K-Ras, ингибиторы киназы PI3, ингибиторы JAK, ингибиторы STAT, ингибиторы Raf киназы, ингибиторы Akt, ингибитор mTOR, ингибиторы P70S6 киназы, ингибиторы WNT пути и так называемые многоцелевые ингибиторы киназ. Дополнительные примеры ингибиторов сигнальной трансдукции, которые могут быть использованы в сочетании с соединением по изобретению и фармацевтической композицией, описанными в данном документе, включают BMS 214662 (Bristol-Myers Squibb), лонафарниб (SarasarTM), пелитрексол (AG 2037), магузумаб (EMD 7200), нимотузумаб (TheraCIM h-R3TM), панитумумаб (VectibixTM), вандетаниб (ZactimaTM), пазопаниб (SB 786034), ALT 110 (Alteris Therapeutics), BIBW 2992 (Boehringer Ingelheim) и CerveneTM (TP 38). Другие примеры ингибиторов сигнальной трансдукции включают гефитиниб (IressaTM), цетуксимаб (ErbixTM), эрлогиниб (TarcevaTM), трастузумаб (HerceptinTM), сунитиниб (SutentTM), иматиниб (GleevecTM), кризотиниб (Pfizer), лорлатиниб (Pfizer), дакомитиниб (Pfizer), бозутиниб (Pfizer), гедатолисиб (Pfizer), канертиниб (CI 1033), пертузумаб (OmnitargTM), лапатиниб (TucserbTM), пелитиниб (ЕКВ 569), милтефозин (MiltefosinTM), BMS 599626 (Bristol-Myers Squibb), Lapuleucel-T (NeuvengTM), NeuVaxTM (вакцина против рака E75), OsidemTM (IDM 1), мубритиниб (TAK-165), CP-724,714 (Pfizer), панитумумаб (VectibixTM), ARRY 142886 (Array Biopharm), эверолимус (CerticanTM), зотаролимус (EndeavorTM), темсиролимус (ToriselTM), AP 23573 (ARIAD) и VX 680 (Vertex), XL 647 (Exelixis), сорафениб (NexavarTM), LE-AON (Джоржтаунский университет (Georgetown University)) и GI-4000 (Globelimmune). Другие ингибиторы сигнальной трансдукции включают АВТ 751 (Abbott), алвоцитиб (флавопиридол), BMS 387032 (Bristol Myers), EM 1421 (Erimos), индисулам (E 7070), селициклиб (CYC 200), BIO 112 (Onc Bio), BMS 387032 (Bristol-Myers Squibb), палбоциклиб (Pfizer) и AG 024322 (Pfizer).

В других воплощениях дополнительный противораковый агент представляет собой так называемый классический антинеопластический агент. Классические антинеопластические агенты включают, без ограничения, гормональные модуляторы, такие как гормональный, антигормональный, андрогенный агонист, антагонист андрогенов и антиэстрогеновые терапевтические агенты, ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), ингибиторы DNA метилтрансферазы, сайленсинговые агенты или агенты активации генов, рибонуклеазы, протеосомные средства, ингибиторы топоизомеразы I, производные камптотецина, ингибиторы топоизомеразы II, алкилирующие агенты, антиметаболиты, ингибитор поли(ADP-рибоза)полимеразы-1 (PARP-1) (такой как, например, талазопариб, олапариб, рукапариб, нирапариб, инипариб, велипариб), ингибиторы микротубулина, антибиотики, ингибиторы веретенообразных структур растительного происхождения, платина-координированные соединения, генные терапевтические агенты, антисмысловые олигонуклеотиды, сосудистые агенты направленного действия (VTA) и статины. Примеры классических антинеопластических агентов, используемых в комбинированной терапии с соединением по изобретению, возможно с одним или более другими агентами, включают, без ограничения, глюкокортикоиды, такие как дексаметазон, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон и прогестины, такие как медроксипрогестерон, мегестрола ацетат (Megace), мифепристон (RU-486), селективные модуляторы рецепторов эстрогенов (SERM; такие как тамоксифен, ралоксифен, ласофоксифен, амфимоксифен, арзоксифен, базедоксифен, фиспемифен, ормелоксифен, оспемифен, тесмилифен, торемифен, трилостан и CHF 4227 (Cheisi), селективные понижающие регуляторы эстрогеновых рецепторов (SERD; такие как фулвестрант), экземестан (Aromasin), анастрозол (Arimidex), атаместан, фазрозол, летрозол (Femara), форместан; агонисты гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH; также обычно именуемого лютеинизирующим гормон-высвобождающим гормоном [LHRH]), такие как бусерелин (Suprefact), гoserелин (Zoladex), лейпрорелин (Lupron) и трипторелин (Trelstar), абареликс (Plenaxis), ципротерон, флутамид (Eulexin), мегестрол, нилутамид (Nilandron) и осатерон, дугастерид, эпристерид, финастерид, Serenoa repens, PHL 00801, абареликс, гoserелин, лейпрорелин, трипторелин, бикасутаамид; антиандрогенные агенты, такие как энзалутамид, абиратерона ацетат, бикалутамид (Casodex); и их комбинации. Другие примеры классических антинеопластических агентов, используемых в комбинации с соединением по изобретению, включают, без ограничения, субероланилидгидроксамовую кислоту (SANA, Merck Inc./Aton Pharmaceuticals), депсипептид (FR901228 или FK228), G2M-777, MC-275, пивалоилокси-метилбутират и PXD-101; онконаза (ранпирназа), PS-341 (MLN-341), Velcade (бортезомиб), 9-аминокамптотецин, белотекан, BN-80915 (Roche), камптотецин, дифломотекан, эдотекарин, экзатекан (Daiichi), гиматекан, 10-гидроксикамптотецин, иринотекан HCl (Camptosar), луртотекан, Ogathesin (рубитекан, Supergen), SN-38, топотекан, камптотецин, 10-гидроксикамптотецин, 9-аминокамптотецин, ирино-текан, SN-38, эдотекарин, топотекан, аklarубицин, адриамицин, амонафид, амрубицин, аннамицин, даунорубицин, доксорубицин, элсамитруцин, эпирубицин, этопосид, идарубицин, галарубицин, гидроксикарбамид, неморубицин, новантрон (митоксантрон), пирарубицин, пиксантрон, прокарбазин, ребеккамицин, собузоксан, тафлупосид, валрубицин, Zinocard (дексразоксан), азотистого иприта N-оксид, циклофосфамид, AMD-473, алтретамин, AP-5280, апазиковон, бросталлицин, бендамустин, бусульфан, карбоксон, кармустин, хлорамбуцил, дакарбазин, эстрамустин, фотемустин, глуфосфамид, ифосфамид, KW-2170, ломустин, мафосфамид, мехлоретамин, мелфалан, митобронитол, митолактол, митомицин C, митоксантрон, нимустин, ранимустин, темозоломид, тиотепа и платина-координированные алкилирующие

соединения, такие как цисплатин, Paraplatin (карбоплатин), эптаплатин, лобаплатин, недаплатин, Eloxatin (оксалиплатин, Sanofi), стрептозоцин, сатрплатин и их комбинации.

В еще одном другом воплощении дополнительный противораковый агент представляет собой так называемый ингибитор дигидрофолатредуктазы (такой как метотрексат и NeuTrexin (триметресата глюкуронат)), пуриновые антагонисты (такие как 6-меркаптопуририбозид, меркаптопурин, 6-тиогуанин, кладрибин, клофарабин (Clolar), флударабин, неларабин и ралтитрексед), пиримидиновые антагонисты (такие как 5-фторурацил (5-FU), Alimta (преметрекседа динатриевая соль, LY231514, MTA), капецитабин (Xeloda™), цитозина арабинозид, Gemzar™ (гемцитабин, Eli Lilly), Tegafur (UFT Orzel или Uforal и в том числе TS-1 комбинация тегафура, гиместата и отостата), доксофлуридин, кармофур, цитарабин (включая оксфосфат, фосфат стеарат, формы длительного высвобождения и липосомальные формы), эноцитабин, 5-азациитидин (Vidase), децитабин и этинилцитидин) и другие антиметаболиты, такие как эфлорнитин, гидроксимочевина, лейковорин, нолатрексед (Thymitaq), триапин, триметрексед, N-(5-[N-(3,4-дигидро-2-метил-4-оксохинолин-6-илметил)-N-метиламино]-2-теноил)-L-глутаминовая кислота, AG-014699 (Pfizer Inc.), ABT-472 (Abbott Laboratories), INO-1001 (Inotek Pharmaceuticals), KU-0687 (KuDOS Pharmaceuticals) и GPI 18180 (Guilford Pharm Inc) и их комбинации.

Другие примеры классических антинеопластических цитотоксических агентов включают, без ограничения, абраксан (Abraxis BioScience, Inc.), батабулин (Amgen), EPO 906 (Novartis), винфлунин (Bristol-Myers Squibb Company), актиномицин D, блеомицин, митомицин C, неокарциностагин (Zinostatin), винбластин, винкрестин, виндезин, винорелбин (Navelbine), доцетаксел (Taxotere), ортатаксел, паклитаксел (включая таксопрексин конъюгат ДНА/паклитаксел), цисплатин, карбоплатин, недаплатин, оксалиплатин (Eloxatin), сатрплатин, камптосар, капецитабин (Xeloda), оксалиплатин (Eloxatin), таксотер алитретинин, кафосфамид (Telcyta™), DMXAA (Antisoma), ибандроновая кислота, L-аспарагиназа, пегаспаргаза (Oncaspar™), эфапроксирал (Efaпрохун™ - радиационная терапия), бексаротен (Targretin™), тесмилифен (DPPE, усиливает эффективность цитотоксинов), Theratope™ (Biomira), третионин (Vesanoide™), тирапазамин (Trizaone™), мотексафин-гадолиний (Хcytrin™) Cotara™ (mAb) и NBI-3001 (Protox Therapeutics), полиглутамат-паклитаксел (Хyotax™) и их комбинации. Дополнительные примеры классических антинеопластических агентов включают, без ограничения, Advexin (ING 201), TNFerade (GeneVec, соединение, которое экспрессирует TNFalpha в ответ на радиотерапию), RB94 (Baylor College of Medicine), генасенс (Oblimersen, Genta), комбрестатин A4P (CA4P), Oxi-4503, AVE-8062, ZD-6126, TZT-1027, аторвастатин (Lipitor, Pfizer Inc.), правастатин (Pravachol, Bristol-Myers Squibb), ловастатин (Mevacor, Merck Inc.), симвастатин (Zocor, Merck Inc.), флувастатин (Lescol, Novartis), церивастатин (Baycol, Bayer), розувастатин (Crestor, AstraZeneca), ловостатин, ниацин (Advicor, Kos Pharmaceuticals), кадудт, липитор, торцетрапид и их комбинации.

В других воплощениях дополнительный противораковый агент представляет собой эпигенетический модулятор, например ингибитор или EZH2, SMARCA4, PBRM1, ARID1A, ARID2, ARID1B, DNMT3A, TET2, MLL1/2/3, NSD1/2, SETD2, BRD4, DOT1L, HKMTsanti, PRMT1-9, LSD1, UTX, IDH1/2 или BCL6.

В дополнительных воплощениях дополнительный противораковый агент представляет собой иммуномодуляторный агент, такой как ингибитор CTLA-4, PD-1 или PD-L1 (например, пембролизумаб, ниволумаб или авелумаб), LAG-3, TIM-3, TIGIT, 4-1BB, OX40, GITR, CD40 или CAR-T-клеточная терапия.

В данном документе "рак" относится к любому злокачественному и/или инвазивному росту опухоли, вызванному аномальным ростом клеток. Рак включает в себя солидные опухоли, именуемые по типу клеток, которые образуют их, рак крови, рак кости или лимфатической системы. Примеры солидных опухолей включают саркомы и карциномы. Типы рака крови включают, без ограничения, лейкоз, лимфому и миелому. Рак также включает первичный рак, который возникает в конкретном участке организма, метастатический рак, который распространяется от места, в котором он возник, в другие части организма, рецидив первоначального первичного рака после ремиссии и второй первичный рак, который представляет собой новый первичный рак у лица с историей предыдущего рака типа, отличающегося от более позднего рака.

В некоторых воплощениях способов, предложенных в данном документе, рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, рака яичника, рака мочевого пузыря, рака матки, рака предстательной железы, рака легкого, рака пищевода, рака печени, рака поджелудочной железы и рака желудка. В некоторых таких воплощениях рак характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1 и/или CCNE2.

Лекарственные формы и режимы.

Введение соединений по изобретению можно осуществлять любым способом, который обеспечивает доставку соединений в место действия. Эти способы включают пероральные пути, интрадуоденальные пути, парентеральное инъекционное (включая внутривенное, подкожное, внутримышечное, внутрисосудистое или инфузию), местное и ректальное введение.

Режимы дозировки могут быть скорректированы таким образом, чтобы обеспечивать оптимальный желаемый ответ. Например, можно вводить однократный болюс, можно вводить несколько разделенных

доз с течением времени, или доза может быть пропорционально снижена или увеличена, если этого требует терапевтическая ситуация. Особенно предпочтительным является приготовление парентеральных композиций в стандартной лекарственной форме для облегчения введения и единообразия дозировки. Стандартная лекарственная форма в данном документе относится к физически дискретным единицам, пригодным в качестве унитарных дозровок для субъектов-млекопитающих, которых лечат, причем каждая единица содержит predetermined количество активного соединения, рассчитанное для продуцирования желаемого терапевтического эффекта, совместно с требуемым фармацевтическим носителем. Детализация стандартных лекарственных форм по изобретению обычно диктуется и напрямую зависит от (а) уникальных характеристик химиотерапевтического агента и конкретного терапевтического или профилактического эффекта, которого нужно достичь, и (б) ограничений, характерных в области компандирования такого активного соединения для лечения чувствительных индивидуумов.

Так, специалист сможет понять из описания, приведенного в данном документе, что доза и режим введения доз регулируются в соответствии с методами, известными в терапевтических областях. То есть, максимальная переносимая доза легко может быть установлена, и эффективное количество, приносящее заметную терапевтическую пользу пациенту, также может быть определено, как и временные требования по введению каждого агента для обеспечения обнаружимой терапевтической пользы для пациента. Соответственно, хотя некоторые дозы и режимы введения проиллюстрированы примерами в данном описании, эти примеры никоим образом не ограничивают дозу и режим введения, которые могут быть назначены пациенту при осуществлении настоящего изобретения на практике.

Следует отметить, что дозировки могут варьировать в зависимости от типа и тяжести состояния, которое лечат, и могут включать однократные и многократные дозы. Следует также иметь в виду, что для любого конкретного субъекта конкретные режимы дозировки следует корректировать со временем в соответствии с потребностями индивидуума и профессиональным суждением лица, осуществляющего введение или наблюдающего за введением композиций, и что диапазоны дозировки, указанные в данном описании, являются только иллюстративными и не ограничивают объем или практику заявленной композиции. Например, дозы могут быть скорректированы на основе фармакокинетических или фармакодинамических параметров, которые могут включать клинические эффекты, такие как токсические эффекты, и/или лабораторные значения. Таким образом, настоящее изобретение охватывает повышение дозы для индивидуального пациента, которое определяет специалист. Определение подходящих дозровок и режимов для введения химиотерапевтического агента известно в релевантной области и, как должно быть понятно специалисту, охвачено сведениями, раскрытыми в данном документе.

Количество вводимого соединения по изобретению будет зависеть от субъекта, которого лечат, тяжести расстройства или состояния, скорости введения, распределения соединения и мнения лечащего врача. Однако эффективная дозировка находится в диапазоне от примерно 0,001 до примерно 100 мг на кг массы тела в сутки, предпочтительно от примерно 1 до примерно 35 мг/кг/сутки, однократной дозой или разделенными дозами. Для человека с массой тела 70 кг это количество может составлять от примерно 0,05 до примерно 7 г/сутки, предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 2,5 г/сутки. В некоторых случаях уровни дозировки ниже нижнего предела вышеуказанного диапазона могут быть более чем адекватными, тогда как в других случаях еще более высокие дозы могут быть использованы, не вызывая никаких пагубных побочных эффектов, при условии, что такие более высокие дозы вначале разделяют на несколько небольших доз для введения на протяжении суток.

Приготовление композиций и пути введения.

В данном документе "фармацевтически приемлемый носитель" относится к носителю или разбавителю, который не вызывает значительного раздражения организма и не аннулирует биологическую активность и свойства введенного соединения.

Фармацевтически приемлемый носитель может представлять собой традиционный фармацевтический носитель или эксципиент. Выбор носителя и/или эксципиента в большой степени будет зависеть от таких факторов, как конкретный режим введения, влияние носителя или эксципиента на растворимость и стабильность и природа лекарственной формы.

Подходящие фармацевтические носители включают инертные разбавители или наполнители, воду и различные органические растворители (такие как гидраты и сольваты). Фармацевтическая композиции могут содержать, если это требуется, дополнительные ингредиенты, такие как корригенты, связующие вещества, эксципиенты и т.п. Так, для перорального введения таблетки, содержащие различные эксципиенты, такие как лимонная кислота, могут быть использованы вместе с различными разрыхлителями, такими как крахмал, альгиновая кислота и некоторые сложные силикаты, и со связующими агентами, такими как сахароза, желатин и аравийская камедь. Примеры эксципиентов включают, без ограничения, карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и типы крахмала, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли. Дополнительно, смазывающие агенты, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк, часто используются в целях таблетирования. Твердые композиции подобного типа могут быть использованы также в мягких и твердых желатиновых капсулах. Не ограничивающие примеры веществ, следовательно, включают лактозу или молочный сахар и высокомолекулярные полиэтиленгликоли. Если желательными являются водные суспензии или эликсиры для перо-

рального введения активного соединения, то они могут быть объединены с различными подсластителями или корригентами, окрашивающими веществами или красителями и, если это желательно, эмульгаторами или суспендирующими агентами, вместе с разбавителями, такими как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин или их комбинации.

Фармацевтическая композиция может быть, например, в форме, подходящей для перорального введения, в виде таблетки, капсулы, пилюли, порошка, препаратов длительного высвобождения, растворов, суспензий, для парентеральных инъекций в виде стерильного раствора, суспензии или эмульсии, для местного введения в виде мази или крема, или для ректального введения в виде суппозитория.

Типичные формы для парентерального введения включают растворы или суспензии активных соединений в стерильных водных растворах, например водно-пропиленгликолевых растворах или водно-декстрозных растворах. Такие лекарственные формы могут быть забуферены соответствующим образом, если это желательно.

Фармацевтическая композиция может находиться в стандартных лекарственных формах, подходящих для однократного введения точных доз.

Фармацевтические композиции, подходящие для доставки соединений по изобретению, и способы их получения очевидны специалистам в данной области. Такие композиции и способы их получения можно найти, например, в "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995), полное описание которого включено в данный документ посредством ссылки.

Соединения по изобретению можно вводить перорально. Пероральное введение может включать в себя проглатывание, так что соединение поступает в желудочно-кишечный тракт, или может быть использовано трансбуккальное или сублингвальное введение, при котором соединение поступает в кровоток непосредственно из ротовой полости.

Композиции, подходящие для перорального введения, включают твердые формы, такие как таблетки, капсулы, содержащие твердые частицы, жидкости или порошки, леденцы (в том числе заполненные жидкостью), жевательные резинки, мульти- и наночастицы, гели, твердый раствор, липосомы, пленки (в том числе мукоадгезивные), овули, спреи и жидкие формы.

Жидкие формы включают суспензии, растворы, сиропы и эликсиры. Такие формы могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких или твердых капсулах, и в типичных случаях содержат носитель, например воду, этанол, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, метилцеллюлозу или подходящее масло, и один или более эмульгаторов и/или суспендирующих агентов. Жидкие формы могут быть приготовлены также путем разведения твердого вещества, например из саше.

Соединения по изобретению можно использовать также в быстрорастворимых, быстрораспадающихся лекарственных формах, таких как формы, описанные в Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 by Liang and Chen (2001), полное описание которого включено в данный документ посредством ссылки.

Что касается таблеточных лекарственных форм, в зависимости от дозы лекарственное средство может составлять от 1 до 80 мас.% лекарственной формы, более типично от 5 до 60 мас.% лекарственной формы. В дополнение к лекарственному средству таблетки обычно содержат разрыхлитель. Примеры разрыхлителей включают натрий-крахмала гликолят, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, кальций-карбоксиметилцеллюлозу, натрий-кроскармеллозу, кросповидон, поливинилпирроллидон, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, низший алкил-замещенную гидроксипропилцеллюлозу, крахмал, прежелатинизированный крахмал и альгинат натрия. Как правило, разрыхлитель составляет от 1 до 25 мас.% предпочтительно от 5 до 20 мас.% лекарственной формы.

Связующие вещества обычно используют для придания когезивных свойств композиции в форме таблетки. Подходящие связующие вещества включают микрокристаллическую целлюлозу, желатин, сахара, полиэтиленгликоль, природные и синтетические камеди, поливинилпирроллидон, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу. Таблетки могут также содержать разбавители, такие как лактоза (моногидрат, высушенный распылением моногидрат, безводная и т.п.), маннит, ксилит, декстроза, сахароза, сорбит, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал и двухосновного фосфата кальция дигидрат.

Таблетки возможно могут также содержать поверхностно-активные вещества, такие как лаурилсульфат натрия и полисорбат 80, и глиданты, такие как диоксид кремния и тальк. Поверхностно-активные вещества, если они присутствуют, в типичных случаях присутствуют в количествах от 0,2 до 5 мас.% от массы таблетки, и глиданты, если они присутствуют, в типичных случаях составляют от 0,2 до 1 мас.% таблетки.

Таблетки также обычно содержат смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, стеарилфумарат натрия и смеси стеарта магния с лаурилсульфатом натрия. Смазывающие вещества обычно присутствуют в количествах от 0,25 до 10 мас.% предпочтительно от 0,5 до 3 мас.% от массы таблетки.

Другие традиционные ингредиенты включают антиоксиданты, красители, корригенты, консерванты и агенты, маскирующие вкус.

Иллюстративные таблетки содержат вплоть до примерно 80 мас.% лекарственного средства, от

примерно 10 мас.% до примерно 90 мас.% связующего вещества, от примерно 0 мас.% до примерно 85 мас.% разбавителя, от примерно 2 мас.% до примерно 10 мас.% разрыхлителя и от примерно 0,25 мас.% до примерно 10 мас.% смазывающего вещества.

Таблеточные смеси могут быть спрессованы напрямую или роликом для формования таблеток. Перед таблетированием таблеточные смеси или части смесей альтернативно могут быть подвергнуты влажному гранулированию, сухому гранулированию или гранулированию из расплава, отверждению расплава или экструдированию. Конечный препарат может иметь один или более слоев и может быть покрыт оболочкой или может быть не покрыт оболочкой, или может быть инкапсулирован.

Приготовление таблеток подробно обсуждается в "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", by H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X), полное описание которого включено в данный документ посредством ссылки.

Композиции в твердой форме для перорального введения могут быть приготовлены с возможностью немедленного и/или модифицированного высвобождения. Композиции с модифицированным высвобождением включают композиции с отсроченным, длительным, импульсным, контролируемым, направленным и запрограммированным высвобождением.

Подходящие композиции с модифицированным высвобождением описаны в патенте США № 6106864. Подробные сведения о других подходящих технологиях высвобождения, таких как высокоэнергетические дисперсии и осмотические и покрытые оболочкой частицы, можно найти в Verma et al, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). Применение жевательной резинки для достижения контролируемого высвобождения описано в WO 00/35298. Полное содержание этих источников информации включено в данный документ посредством ссылки.

Соединения по изобретению можно вводить также прямо в кровоток, в мышцу или во внутренний орган. Подходящие способы парентерального введения включают внутривенный, внутриартериальный, интраперитонеальный, интратекальный, интравентрикулярный, интрауретральный, интрастернальный, интракранеальный, внутримышечный и подкожный. Подходящие устройства для парентерального введения включают игольные (в том числе микроигольные) устройства для инъекций, безыгольные устройства для инъекций и инфузионные технические средства.

Парентеральные композиции в типичных случаях представляют собой водные растворы, которые могут содержать эксципиенты, такие как соли, углеводы и буферные агенты (предпочтительно до pH от 3 до 9), но для некоторых применений они могут быть более стабильно приготовлены в виде стерильного неводного раствора или в виде высушенной формы, которую используют совместно с подходящим разбавителем, таким как стерильная апиrogenная вода.

Приготовление парентеральных композиций в стерильных условиях, например лиофилизацией, без труда может быть осуществлено с использованием стандартных фармацевтических методов, известных специалистам в данной области техники.

Растворимость соединений по изобретению, используемых в приготовлении парентеральных растворов, может быть повышена с использованием подходящих средств, таких как включение в состав агентов, повышающих растворимость.

Композиции для парентерального введения могут быть приготовлены с возможностью немедленного и/или модифицированного высвобождения. Композиции с модифицированным высвобождением включают композиции с отсроченным, длительным, импульсным, контролируемым, направленным и запрограммированным высвобождением. Так, соединения по изобретению могут быть приготовлены в виде твердого вещества, полутвердого вещества или тиксотропной жидкости для введения в виде имплантированного депо, обеспечивающего модифицированное высвобождение активного соединения. Примеры таких композиций включают покрытые лекарственным средством стенты и PGLA (сополимер гликолевой кислоты и молочной кислоты) микросферы.

Соединения по изобретению можно вводить также местно на кожу или слизистую оболочку, то есть дермально или трансдермально. Типичные формы композиций для этой цели включают гели, гидрогели, лосьоны, растворы, кремы, мази, присыпки, повязки, пенки, пленки, кожные пластыри, облатки, имплантаты, губки, волокна, бандажи и микроэмульсии. Также могут быть использованы липосомы. Типичные носители включают спирт, воду, минеральное масло, вазелиновое масло, белый вазелин, глицерин, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль. Могут быть включены в состав усилители проникновения (смотри, например, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 by Finnin and Morgan (October 1999)). Другие средства местного введения включают доставку посредством электропорации, ионтофореза, фонофореза, сонофореза и микроигольными или безыгольными (например Powderject™, Bioject™ и т.д.) инъекциями. Полные описания этих источников информации включены в данный документ посредством ссылки.

Композиции для местного введения могут быть приготовлены в форме немедленного и/или модифицированного высвобождения. Композиции с модифицированным высвобождением включают композиции с замедленным, длительным, импульсным, контролируемым, направленным и запрограммированным высвобождением.

Соединения по изобретению можно вводить также интраназально или ингаляцией, обычно в форме сухого порошка (либо только одного соединения, в виде смеси, например, в сухой смеси с лактозой, либо

в виде частицы из смешанных компонентов, например смешанных с фосфолипидами, такими как фосфатидилхолин) из ингалятора сухого порошка или в виде аэрозольного спрея из контейнера под давлением, насоса, распылителя, пульверизатора (предпочтительно пульверизатора, использующего электрогидродинамику для продуцирования тонкого тумана) или небулайзера, с использованием или без использования подходящего пропеллента, такого как 1,1,1,2-тетрафторэтан или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан. Для интраназального применения порошок может включать в себя биоадгезивный агент, например хитозан или циклодекстрин.

Контейнер под давлением, насос, распылитель, пульверизатор или небулайзер содержит раствор или суспензию соединения(ий) по изобретению, содержащую, например, этанол, водный этанол или подходящий альтернативный агент для диспергирования, солюбилизации или продления высвобождения активного вещества, пропеллент(ы) в качестве растворителя и возможное поверхностно-активное вещество, такое как триолеат сорбитана, олеиновая кислота или олигомолочная кислота.

Перед использованием в композиции в форме сухого порошка или суспензии лекарственный продукт подвергают мкмизации до размера, подходящего для доставки ингаляцией (обычно менее 5 мкм). Такого размера можно достичь любым подходящим способом измельчения, таким как размол на спиральной струйной мельнице, размол на струйной мельнице с кипящим слоем, обработка сверхкритической жидкостью до образования наночастиц, гомогенизация высокого давления или распылительная сушка.

Капсулы (изготовленные, например, из желатина или НРМС (гидроксипропилметилцеллюлоза)), блистеры и картриджи для использования в ингаляторе или инсуффляторе могут содержать порошковую смесь соединения по изобретению, подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал, и функционального модификатора, такого как 1-лейцин, маннит или стеарат магния. Лактоза может быть безводной или может быть в форме моногидрата, предпочтительно в форме моногидрата. Другие подходящие эксципиенты включают декстран, глюкозу, мальтозу, сорбит, ксилит, фруктозу, сахарозу и трегалозу.

Подходящая композиция в форме раствора для использования в пульверизаторе, использующем электрогидродинамику для продуцирования тонкого тумана, может содержать от 1 мкг до 20 мг соединения по изобретению на срабатывание, и объем срабатывания может варьироваться от 1 мкл до 100 мкл. Типичная композиция содержит соединение по изобретению, пропиленгликоль, стерильную воду, этанол и хлорид натрия. Альтернативные растворители, которые могут быть использованы вместо пропиленгликоля, включают глицерин и полиэтиленгликоль.

Подходящие корригенты, такие как ментол и левоментол, или подсластители, такие как сахарин или натрий-сахарин, могут быть добавлены в композиции по изобретению, предназначенные для ингаляционного/интраназального введения.

Композиции для ингаляционного/интраназального введения могут быть приготовлены с возможностью немедленного и/или модифицированного высвобождения с использованием, например, сополимера DL-молочной кислоты и гликолевой кислоты (PGLA). Композиции с модифицированным высвобождением включают композиции с замедленным, длительным, импульсным, контролируемым, направленным и запрограммированным высвобождением.

В случае сухих порошковых ингаляторов и аэрозолей единица дозировки отмеряется посредством клапана, который доставляет отмеренное количество. Единицы дозировки в соответствии с изобретением обычно подбираются таким образом, чтобы вводить отмеренную дозу, или "пшик", содержащую желаемое количество соединения по изобретению. Суммарную суточную дозу можно вводить однократной дозой или, чаще, в виде разделенных доз на протяжении суток.

Соединения по изобретению можно вводить ректально или вагинально, например в форме суппозитория, пессария или клизмы. Масло какао является традиционной суппозиторной основой, но могут быть использованы другие альтернативные основы, которые являются подходящими.

Композиции для ректального/вагинального введения могут быть приготовлены с возможностью немедленного и/или модифицированного высвобождения. Композиции с модифицированным высвобождением включают композиции с замедленным, длительным, импульсным, контролируемым, направленным и запрограммированным высвобождением.

Соединения по изобретению можно вводить также непосредственно в глаз или ухо, обычно в форме капель мкмизированной суспензии или раствора в изотоническом, рН-скорректированном, стерильном физиологическом растворе. Другие формы композиции, подходящие для введения в глаз или ухо, включают мази, гели, биоразлагаемые (например, абсорбируемые гелевые губки, коллагеновые) и не биоразлагаемые (например, силиконовые) имплантаты, диски, линзы и дисперсионные или везикулярные системы, такие как ниосомы или липосомы. Полимер, такой как поперечно-сшитая полиакриловая кислота, поливиниловый спирт, гиалуроновая кислота, целлюлозный полимер, например гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза или метилцеллюлоза, или гетерополисахаридный полимер, например гелановая камедь, может быть включен в состав вместе с консервантом, таким как хлорид бензалкония. Такие композиции можно доставлять также посредством ионтофореза.

Композиции для введения в глаз/ухо могут быть приготовлены с возможностью немедленного

и/или модифицированного высвобождения. Композиции с модифицированным высвобождением включают композиции с замедленным, длительным, импульсным, контролируемым, направленным и запрограммированным высвобождением.

Другие технологии.

Соединения по изобретению могут быть объединены с растворимыми макромолекулярными веществами, такими как циклодекстрин и подходящие его производные или полиэтиленгликольсодержащие полимеры, с целью улучшения их растворимости, скорости растворения, маскировки вкуса, биодоступности и/или стабильности для использования в любых вышеупомянутых способах введения.

Было установлено, что комплексы лекарственное средство-циклодекстрин полезны для большинства лекарственных форм и путей введения. Можно использовать как комплексы включения, так и комплексы невключения. В качестве альтернативы прямому комплексообразованию с лекарственным средством, циклодекстрин можно использовать в качестве вспомогательной добавки, т.е. в качестве носителя, разбавителя или солубилизатора. Чаще всего используемыми для этих целей являются альфа-, бета- и гамма-циклодекстрины, примеры которых можно найти в публикациях международных патентных заявок WO 91/11172, WO 94/02518 и WO 98/55148, полные описания которых включены в данный документ посредством ссылки.

Дозировка.

Количество вводимого активного соединения будет зависеть от субъекта, подлежащего лечению, тяжести расстройства или состояния, скорости введения, распределения соединения и мнения лечащего врача. Однако эффективная дозировка в типичных случаях находится в диапазоне от примерно 0,001 до примерно 100 мг на кг массы тела в сутки, предпочтительно от примерно 0,01 до примерно 35 мг/кг/сутки, в однократной дозе или разделенных дозах. Для человека с массой тела 70 кг это количество может составлять от примерно 0,07 до примерно 7000 мг/сутки, предпочтительно от примерно 0,7 до примерно 2500 мг/сутки. В некоторых случаях уровни дозировки ниже нижнего уровня вышеуказанного диапазона могут быть более чем адекватными, тогда как в других случаях еще более высокие дозы могут быть использованы, не вызывая никакого пагубного побочного эффекта, причем такие более высокие дозы обычно разделяют на несколько меньших доз для введения на протяжении суток.

Составной набор.

Поскольку может быть желательным введение комбинации активного соединения, например в целях лечения конкретного заболевания или состояния, в объеме настоящего изобретения предусмотрено, что две или более фармацевтических композиций, по меньшей мере одна из которых содержит соединение по изобретению, традиционно могут быть объединены в форме набора, подходящего для совместного введения композиций. Так, набор по изобретению содержит две или более отдельных фармацевтических композиций, по меньшей мере одна из которых содержит соединение по изобретению, и средство для раздельного содержания указанных композиций, такое как контейнер, секционный флакон или секционный пакет из фольги. Примером такого набора является так называемая блистерная упаковка, используемая для упаковки таблеток, капсул и т.п.

Набор по изобретению особенно подходит для введения разных лекарственных форм, например пероральной и парентеральной, для введения отдельных композиций через разные временные интервалы дозировки или для титрования отдельных композиций относительно друг друга. Чтобы способствовать соблюдению режима приема лекарственных средств, набор обычно содержит инструкции по введению и может быть снабжен памяткой.

Комбинированная терапия.

В данном документе термин "комбинированная терапия" относится к введению соединения по изобретению вместе с по меньшей мере одним дополнительным фармацевтическим или лечебным агентом (например, противораковым агентом) либо последовательно, либо одновременно.

Как указано выше, соединения по изобретению могут быть использованы в комбинации с одним или более дополнительными противораковыми агентами. Эффективность соединений по изобретению при некоторых опухолях может быть повышена за счет комбинирования с другими разрешенными для применения или экспериментальными терапиями рака, например лучевой терапией, хирургическим вмешательством, химиотерапевтическими агентами, направленными терапиями, агентами, которые ингибируют другие пути передачи сигналов, которые разрегулированы в опухолях, и другими усиливающими иммунитет агентами, такими как антагонисты PD-1 и т.п.

При использовании комбинированной терапии один или более дополнительных противораковых агентов можно вводить последовательно или одновременно с соединением по изобретению. В одном воплощении дополнительный противораковый агент вводят млекопитающему (например, человеку) до введения соединения по изобретению. В другом воплощении дополнительный противораковый агент вводят млекопитающему после введения соединения по изобретению. В другом воплощении дополнительный противораковый агент вводят млекопитающему (например, человеку) одновременно с введением соединения по изобретению.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции для лечения аномального роста клеток у млекопитающего, включая человека, содержащей количество соединения по изобретению, как оно

определено выше (включая гидраты, сольваты и полиморфы указанного соединения или его фармацевтически приемлемых солей), в комбинации с одним или более (предпочтительно от одного до трех) противораковыми терапевтическими агентами.

Способы синтеза.

Соединения по изобретению получают согласно иллюстративным методикам, приведенным в данном документе, и их модификациям, известным специалистам в данной области техники.

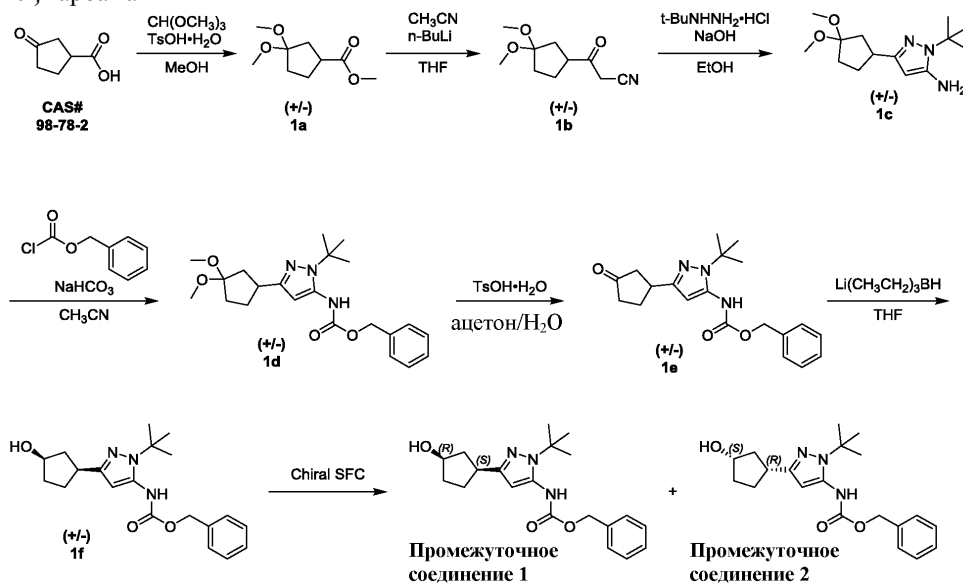
В Примерах использованы следующие сокращения: "Ac" означает ацетил, "AcO" или "OAc" означает ацетокси, "ACN" означает ацетонитрил, "водн." означает водный, "атм" означает атмосфера(ы), "Boc", "Boc" или "boc" означает N-трет-бутоксикарбонил, "Bn" означает бензил, "Bu" означает бутил, "nBu" означает н-бутил, "tBu" означает трет-бутил, "Cbz" означает бензилоксикарбонил, "DCM" (CH_2Cl_2) означает метиленхлорид/дихлорметан, "de" означает диастереомерный избыток, "DEA" означает диэтиламин, "DIPEA" означает диизопропилэтиламин, "DMA" означает N,N-диметилацетамид, "DMAP" означает 4-диметиламинопиридин, "DMF" означает N,N-диметилформамид, "DMSO" означает диметилсульфоксид, "ee" означает энантиомерный избыток, "Et" означает этил, "EtOAc" означает этилацетат, "EtOH" означает этанол, "HATU" означает 1-[бис(диметиламино)метиленил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат, "HOAc" или "AcOH" означает уксусная кислота, "i-Pr" или "iPr" означает изопропил, "iPrA" означает изопропиловый спирт, "Me" означает метил, "MeOH" означает метанол, "MS" означает масс-спектрометрия, "MTBE" означает метил-трет-бутиловый эфир, "Ph" означает фенил, "насыщ." означает насыщенный, "СФХ" означает сверхкритическая флюидная хроматография, "ТЗР" означает пропилфосфоновый ангидрид, "TFA" означает трифторуксусная кислота, "THF" означает тетрагидрофуран, "ТСХ" означает тонкослойная хроматография, "Rf" означает фактор удерживания, знак "~" означает приблизительно, "t" означает время удерживания, "ч" означает часы, "мин" означает минуты.

Примеры

Получение синтетических промежуточных соединений.

Промежуточное соединение 1: бензил-{1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-гидроксициклопентил]-1H-пирозол-5-ил} карбамат;

промежуточное соединение 2: бензил-{1-трет-бутил-3-[(1R,3S)-3-гидроксициклопентил]-1H-пирозол-5-ил} карбамат



Две параллельные реакционные смеси, каждая из которых содержит раствор (\pm)-3-оксоциклопентанкарбоновой кислоты (CAS#98-78-2, 900 г, 7,02 моль) в метаноле (5 л), при 13°C каждую обрабатывали триметилортоформиатом (4,47 кг, 42,15 моль, 4,62 л) и 4-толуолсульфоновой кислоты моногидратом (26,72 г, 140,5 ммоль). Смеси перемешивали при 13°C в течение 25 ч. Каждую партию гасили по отдельности насыщ. водн. раствором NaHCO_3 (1 л), затем две партии объединяли и концентрировали под вакуумом с удалением большей части метанола. Остаток разбавляли этилацетатом (4 л), и слои разделяли. Водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом (2×1 л). Объединенные органические слои промывали насыщ. водн. раствором NaCl (3×1 л), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением (\pm)-метил-3,3-диметоксициклопентанкарбоксилата (1a, 2,5 кг, 13,28 моль, 94%) в виде светло-желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ =3.67 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.94-2.82 (m, 1H), 2.16-2.00 (m, 2H), 1.99-1.76 (m, 4H).

Раствор н-бутиллития (3,44 л 2,5M раствора в гексанах, 8,6 моль) добавляли в реактор, содержащий THF (3 л) при -65°C. Безводный ацетонитрил (453 мл, 353 г, 8,61 моль) добавляли по каплям достаточно

медленно, чтобы поддерживать внутреннюю температуру ниже -55°C . Смесь перемешивали в течение еще 1 ч при -65°C . Раствор (\pm)-метил-3,3-диметоксициклопентанкарбоксилата (1a, 810 г, 4,30 моль) в THF (1 л) затем добавляли по каплям достаточно медленно, чтобы поддерживать внутреннюю температуру ниже -50°C . После перемешивания в течение еще одного ч при -65°C реакционную смесь гасили водой (4 л), нейтрализовали водн. раствором HCl (1M) до pH 7 и экстрагировали этилацетатом (3×3 л). Объединенные органические слои промывали насыщ. водн. раствором NaCl (2×3 л), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного (\pm)-3-(3,3-диметоксициклопентил)-3-оксопропаннитрила (1b, 722 г, 3,66 моль, 85%) в виде красного масла, которое использовали без дополнительной очистки.

Твердый гидроксид натрия (131,4 г, 3,29 моль в сумме) добавляли порциями в суспензию трет-бутилгидразина гидрохлорида (409,4 г, 3,29 моль) в этаноле (3 л) при $16-25^{\circ}\text{C}$. Перемешивание продолжали при 25°C в течение 1 ч. Раствор неочищенного (\pm)-3-(3,3-диметоксициклопентил)-3-оксопропаннитрила (1b, 540 г, 2,74 моль) в этаноле добавляли при 25°C , затем смесь нагревали до внутренней температуры 75°C и перемешивали в течение 30 ч. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта в виде красного масла. Этот продукт объединяли с неочищенными продуктами из еще трех идентично приготовленных партий (каждая начиная с 540 г 1b; 2,16 кг, 10,96 моль в сумме для 4 партий) и очищали хроматографией на силикагеле (элюируя смесью 0-35% этилацетата в петролейном эфире) с получением (\pm)-1-трет-бутил-3-(3,3-диметоксициклопентил)-1H-пиразол-5-амин (1c, 1,60 кг, 5,98 моль, 54%-ный выход) в виде красного масла.

^1H ЯМР (хлороформ-d) $\delta=5.41$ (s, 1H), 3.50 (br. s., 2H), 3.22 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.13 (tt, J=7.9, 9.6 Гц, 1H), 2.25 (dd, J=8.0, 13.3 Гц, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.83 (dd, J=10.8, 12.8 Гц, 2H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.60 (s, 9H).

Бензилхлорформиат (563,6 мл, 676,3 г, 3,96 моль) добавляли в охлажденный ($0-5^{\circ}\text{C}$) раствор (\pm)-1-трет-бутил-3-(3,3-диметоксициклопентил)-1H-пиразол-5-амин (1c, 530 г, 1,98 моль) в ацетонитриле (3,5 л). Смесь перемешивали при 23°C в течение 2 ч, и затем добавляли порциями твердый гидрокарбонат натрия (532,9 г, 6,34 моль). Перемешивание продолжали при 23°C в течение 26 ч. Полученную суспензию фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного (\pm)-бензил-[1-трет-бутил-3-(3,3-диметоксициклопентил)-1H-пиразол-5-ил]карбамата (1d, 980 г, 1,98 моль максимум) в виде красного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Раствор неочищенного (\pm)-бензил-[1-трет-бутил-3-(3,3-диметоксициклопентил)-1H-пиразол-5-ил]карбамата (1d, 980 г, 1,98 моль максимум) в ацетоне (2 л) и воде (2 л) при 18°C обрабатывали 4-толуолсульфоновой кислоты моногидратом (48,75 г, 256,3 ммоль). Смесь нагревали до внутренней температуры 60°C в течение 20 ч. После концентрирования под вакуумом с удалением большей части ацетона водный остаток экстрагировали дихлорметаном (3×3 л). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом до неочищенного красного масла. Этот неочищенный продукт объединяли с неочищенными продуктами из двух других идентично приготовленных партий (каждая полученная из 1,98 моль 1c, 5,94 моль в сумме для 3 партий) и очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире) с получением (\pm)-бензил-[1-трет-бутил-3-(3-оксоциклопентил)-1H-пиразол-5-ил]карбамата (1e, 1,6 кг) в виде желтого твердого вещества. Это твердое вещество перемешивали в смеси 10:1 петролейный эфир/этилацетат (1,5 л) при 20°C в течение 18 ч. Полученную суспензию фильтровали, осадок на фильтре промывали петролейным эфиром (2×500 мл), и твердое вещество сушили под вакуумом с получением (\pm)-бензил-[1-трет-бутил-3-(3-оксоциклопентил)-1H-пиразол-5-ил]карбамата (1e, 1,4 кг, 3,9 моль, выход 66% суммарно для трех партий).

^1H ЯМР (DMSO- d_6) $\delta=9.12$ (br. s., 1H), 7.56-7.13 (m, 5H), 6.03 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.41-3.27 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.34-2.10 (m, 4H), 1.98-1.81 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

Раствор (\pm)-бензил-[1-трет-бутил-3-(3-оксоциклопентил)-1H-пиразол-5-ил]карбамата (1e, 320 г, 0,900 моль) в THF (1,5 л) дегазировали под вакуумом и продували сухим азотом (3 цикла), затем охлаждали до внутренней температуры -65°C . Раствор триэтилборгидрида лития (1,0 M в THF, 1,80 л, 1,80 моль) добавляли по каплям со скоростью, при которой поддерживалась внутренняя температура ниже -55°C , затем перемешивание продолжали при -65°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором NaHCO_3 (1,5 л) при температуре от -40 до -30°C . Перекись водорода (30%-ный водный раствор, 700 г) добавляли в смесь по каплям, поддерживая внутреннюю температуру от -10 до 0°C . Смесь перемешивали при 10°C в течение 1 ч, затем экстрагировали этилацетатом (3×2 л). Объединенные органические слои промывали насыщ. водн. раствором Na_2SO_3 (2×1 л) и насыщ. водн. раствором NaCl (2×1 л). Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом до неочищенного желтого масла. Неочищенный продукт из этой партии объединяли с неочищенными продуктами из трех других идентично приготовленных партий (каждая из 0,900 моль 1e, в сумме 3,60 моль) для очистки. Перед хроматографией ЯМР-анализ показал, что объединенная смесь имеет соотно-

шение цис/транс примерно 3,3:1. Объединенный неочищенный продукт очищали дважды хроматографией на силикагеле, элюируя 0-50% этилацетатом в дихлорметане с получением (\pm)-транс-бензил-[1-трет-бутил-3-(3-гидроксициклопентил)-1H-пиразол-5-ил]карбамата (1f, 960 г) в виде светло-желтого твердого вещества, которое дополнительно очищали растиранием, как описано ниже.

Предыдущая партия 1f была получена в результате реакций в меньшем масштабе, начиная с суммарных 120 г 1e (0,34 моль). Колоночный продукт из этой партии объединяли с колоночным продуктом из партии, указанной выше (которая была получена из 3,60 моль 1e, в сумме 3,94 моль 1e использовали для всех объединенных партий), суспендировали в смеси 10:1 дихлорметан/метанол (1,5 л) и перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Суспензию фильтровали, и осадок на фильтре промывали петролевым эфиром (2×500 мл). Твердое вещество сушили под вакуумом с получением чистого (\pm)-транс-бензил-[1-трет-бутил-3-(3-гидроксициклопентил)-1H-пиразол-5-ил]карбамата (1f, 840 г, 2,35 моль, 60%-ный суммарный выход для всех объединенных партий) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =9.07 (br. s., 1H), 7.45-7.27 (m, 5H), 5.92 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.57 (d, J =4,5 Гц, 1H), 4.21-4.07 (m, 1H), 2.88 (quin, J =8,6 Гц, 1H), 2.24-2.13 (m, 1H), 1.92-1.78 (m, 1H), 1.78-1.62 (m, 2H), 1.61-1.53 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.52-1.43 (m, 1H). МС: 358 [M+H] $^+$.

Энантиомеры (\pm)-транс-бензил-[1-трет-бутил-3-(3-гидроксициклопентил)-1H-пиразол-5-ил]карбамата (1f, 700 г, 1,96 моль) разделяли хиральной СФХ.

Продукт из элюировавшегося первым пика (310 г твердого вещества) суспендировали в смеси метанол/петролевым эфир (1:10, 1 л) и перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Суспензию фильтровали, фильтр промывали петролевым эфиром (2×500 мл), и твердое вещество сушили под вакуумом с получением бензил-{1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-гидроксициклопентил]-1H-пиразол-5-ил}карбамата (промежуточное соединение 1, 255 г, 713 ммоль, 36%, >99% ee) в виде белого твердого вещества.

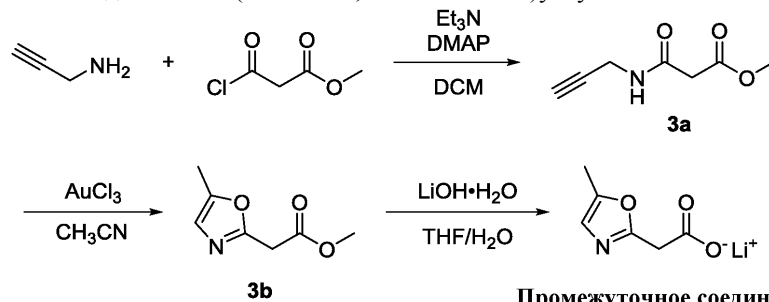
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =9.08 (br. s., 1H), 7.58-7.20 (m, 5H), 5.92 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.57 (d, J =4,4 Гц, 1H), 4.19-4.09 (m, 1H), 2.88 (quin, J =8,6 Гц, 1H), 2.24-2.13 (m, 1H), 1.91-1.79 (m, 1H), 1.79-1.61 (m, 2H), 1.61-1.53 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.52-1.44 (m, 1H). МС: 358 [M+H] $^+$. Оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} +3,76$ (с 1,0, MeOH). Хиральная чистота: >99% ee, время удерживания 3,371 мин. Анализ методом хиральной СФХ выполняли на колонке ChiralPak AD-3 150×4,6 мм в.д. (внутренний диаметр), 3 мкм, нагревали до 40°C, элюировали подвижной фазой CO $_2$ и градиент 0-40% метанола +0,05% DEA за 5,5 мин, затем выдержка при 40% в течение 3 мин; скорость потока 2,5 мл/мин.

Продукт из пика элюировавшегося вторым энантиомера (300 г твердого вещества) суспендировали в смеси метанол/петролевым эфир (1:10, 1 л) и перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Суспензию фильтровали, фильтр промывали петролевым эфиром (2×500 мл), и твердое вещество сушили под вакуумом с получением бензил-{1-трет-бутил-3-[(1R,3S)-3-гидроксициклопентил]-1H-пиразол-5-ил}карбамата (Промежуточное соединение 2, 255 г, 713 ммоль, 36%, 94% ee) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =9.08 (br. s., 1H), 7.55-7.19 (m, 5H), 5.92 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.57 (d, J =4,4 Гц, 1H), 4.23-4.07 (m, 1H), 2.88 (quin, J =8,7 Гц, 1H), 2.23-2.14 (m, 1H), 1.90-1.79 (m, 1H), 1.77-1.61 (m, 2H), 1.61-1.53 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.52-1.44 (m, 1H). МС: 358 [M+H] $^+$. Оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} -2,43$ (с 1,0, MeOH). Хиральная чистота: 94% ee, время удерживания 3,608 мин. Анализ методом хиральной СФХ выполняли на колонке ChiralPak AD-3 150×4,6 мм в.д., 3 мкм, нагревали до 40°C, элюировали подвижной фазой CO $_2$ и градиент 0-40% метанола +0,05% DEA за 5,5 мин, затем выдержка при 40% в течение 3 мин; скорость потока 2,5 мл/мин.

Образец элюировавшегося вторым энантиомера из предыдущей партии с $[\alpha]_D^{25} -3,1$ (с 1,1, MeOH) и 96% ee подвергали кристаллизации из смеси дихлорэтан/пентан. Кристаллическую структуру определяли рентгеновской кристаллографией низкомолекулярных соединений, которая показала (1R,3S) геометрию. Абсолютная стереохимия (1R,3S) была присвоена промежуточному соединению 2, основываясь на его сравнительного оптического вращения и порядка элюирования в аналитическом методе. Промежуточному соединению 1, энантиомеру промежуточного соединения 2, была присвоена стереохимия (1S,3R).

Промежуточное соединение 3: (5-метил-1,3-оксазол-2-ил)уксусная кислота



Промежуточное соединение 3

Раствор проп-2-ил-1-амина (25,0 г, 450 ммоль) в дихлорметане (500 мл) при 15°C обрабатывали триэтиламин (138 г, 1360 ммоль) и DMAP (5,55 г, 45,4 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C, и метил-3-хлор-3-оксoproпаноат (74,4 г, 545 ммоль) добавляли по каплям на протяжении 30 минут. Полученный

раствор перемешивали при 15°C в течение 16 ч, затем оставляли стоять при этой температуре в течение 2 суток. Полученную суспензию фильтровали, фильтрат концентрировали под вакуумом, и остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюируя смесью 60% EtOAc/петролейный эфир) с получением метил-3-оксо-3-(проп-2-ин-1-иламино)пропаноата (3а, 47 г, 67%, 90%-ная чистота по результатам ЯМР) в виде светло-желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ=7.43 (br s, 1H), 4.09 (dd, J=2.6, 5,3 Гц, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 2.25 (s, 1H).

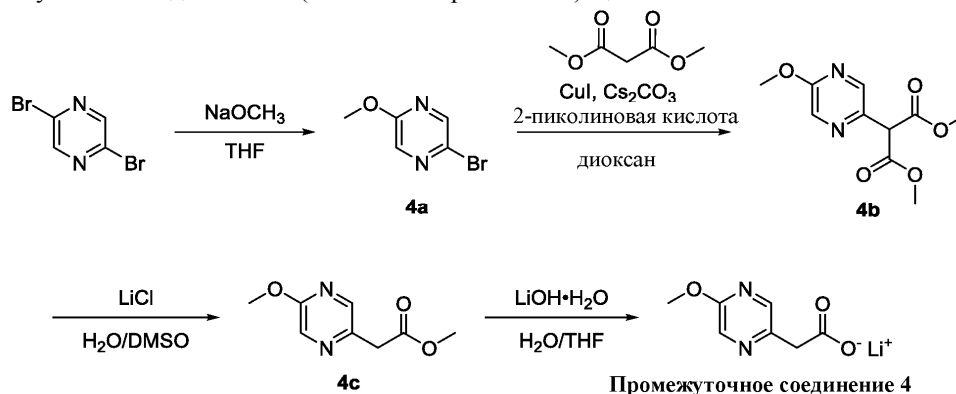
Две параллельные партии получали согласно следующей методике: Раствор метил-3-оксо-3-(проп-2-ин-1-иламино)пропаноата (3а, 23,5 г, 151 ммоль) в ацетонитриле (300 мл) обрабатывали трихлоридом золота (2,50 г, 8,24 ммоль) при комнатной температуре (20°C). Полученную смесь нагревали до 70°C в течение 16 ч в темноте. Две партии затем объединяли, фильтровали для удаления катализатора, и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюируя смесью 40% EtOAc/петролейный эфир) с получением метил-(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетата (3b, 26,5 г, 56,5% для объединенных партий) в виде светло-желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ=6.68 (d, J=1,0 Гц, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.30 (d, J=1,3 Гц, 3H).

Раствор метил-(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетата (3b, 26,5 г, 170,8 ммоль) в THF (80 мл) и воде (20 мл) обрабатывали гидроксида лития моногидратом (7,17 г, 171 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре (25°C) в течение 2 ч. Смесью концентрировали с удалением большей части THF, затем остаток разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл). Водный слой концентрировали с получением неочищенного продукта (примерно 26 г), который дополнительно очищали растиранием со смесью EtOAc/MeOH (об./об. 10/1) с получением (5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетата лития (промежуточное соединение 3, 21,7 г, 90%) в виде светло-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, оксид дейтерия) δ=6.63 (d, J=1,0 Гц, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.22 (d, J=1,0 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 4: (5-метоксипиразин-2-ил)ацетат лития



Раствор 2,5-дибромпиразина (30,0 г, 126 ммоль) в THF (252 мл) охлаждали до 0°C. Метоксид натрия (25 мас.% раствор в метаноле, 29,0 мл, 27,3 г, 126 ммоль) добавляли по каплям на протяжении 18 минут. Раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 37 ч. Суспензию фильтровали, колбу и осадок на фильтре промывали небольшим количеством THF, и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением 2-бром-5-метоксипиразина (4а, 23,80 г, 100%) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ=8.20 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8.03 (d, J=1,2 Гц, 1H), 3.97 (s, 3H).

В продутую азотом колбу загружали йодид меди(I) (2,82 г, 14,8 ммоль), 2-пиколиновую кислоту (3.65 г, 29,6 ммоль), карбонат цезия (36,2 г, 111 ммоль) и 2-бром-5-метоксипиразин (4а, 7.00 г, 37,03 ммоль). Колбу снова продували азотом, затем шприцем вносили сухой диоксан (250 мл) и диметилмалонат (22 мл, 192 ммоль). Азот барботировали через раствор в течение 10 минут. Смесью нагревали при 100°C в течение 36 ч. После охлаждения до комнатной температуры суспензию фильтровали, и фильтрат концентрировали до масла. Твердое вещество, оставшееся в осадке на фильтре, суспендировали в воде (150 мл), и раствор медленно подкисляли 4М HCl (примерно 17 мл). Этот раствор экстрагировали этилацетатом (2×150 мл). Этилацетатные экстракты объединяли с неочищенным маслом, полученным из фильтрата, и все вместе промывали насыщ. водн. раствором NH₄Cl (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 0-50% этилацетатом в гептане) с получением диметил-(5-метоксипиразин-2-ил)пропандиоата (4b, 5,94 г, 67%) в виде масла, которое затвердевало при стоянии.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ=8.23 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8.18 (d, J=1,3 Гц, 1H), 4.90 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.79 (s, 6H).

Раствор диметил (5-метоксипиразин-2-ил)пропандиоата (4b, 7,30 г, 30,4 ммоль) в DMSO (51 мл) и воде (3,4 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли твердый хлорид лития (5,15 г, 122 ммоль), и смесь нагревали

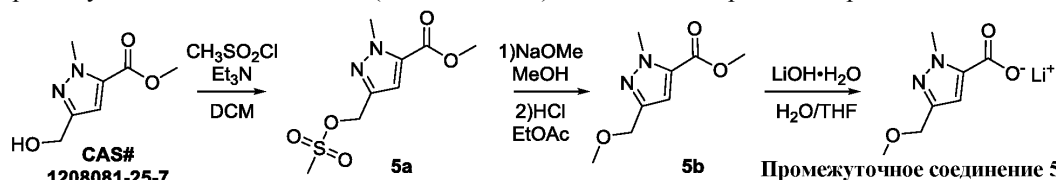
до 100°C в течение 17 ч. Темно-красный раствор распределяли между этилацетатом (150 мл) и водой (300 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали полунасыщенным водн. раствором NaCl и насыщ. водн. раствором NaCl, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 0-60% этилацетатом в гептане) с получением метил-(5-метоксипиразин-2-ил)ацетата (4с, 3,86 г, 70%) в виде масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ=8.18 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8.06 (d, J=1,2 Гц, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.73 (s, 3H).

Суспензию метил-(5-метоксипиразин-2-ил)ацетата (4с, 3,86 г, 21,2 ммоль) и гидроксида лития моногидрата (889 мг, 21,2 ммоль) в THF (42 мл) и воде (42 мл) перемешивали при 25°C в течение 14 ч. Непрореагировавший сложный эфир все еще присутствовал по результатам ЖХ-МС, поэтому дополнительно добавляли гидроксида лития моногидрат (50 мг, 1,2 ммоль), и перемешивание продолжали при 25°C в течение 6 ч. Превращение все еще было неполным, поэтому еще больше добавляли гидроксида лития моногидрат (110 мг, 2,62 ммоль; в сумме 1,049 г, 25 ммоль), и смесь нагревали до 30°C в течение 2 ч. THF удаляли под вакуумом, и водный остаток лиофилизировали досуха с получением (5-метоксипиразин-2-ил)ацетата лития (промежуточное соединение 4, 4,272 г, 115% от теоретической массы 3,71 г) в виде смеси с гидроксидом лития.

¹H ЯМР (400 МГц, оксид дейтерия) δ=8.14 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8.01 (d, J=1,2 Гц, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.64 (s, 2H).

Промежуточное соединение 5: 3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат лития



Раствор метансульфонилхлорида (11,32 г, 98,8 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли по каплям в охлажденную (0°C) смесь метил-3-(гидроксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (CAS# 1208081-25-7, 15,0 г, 88,1 ммоль) и диизопропилэтиламина (14,8 г, 115 ммоль) в дихлорметане (250 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 45 мин после окончания добавления. Реакционную смесь промывали насыщ. водн. раствором NH₄Cl, и органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением метил-1-метил-3-[[метилсульфонил]окси]метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (5а, 22,6 г, >99%) в виде желтого масла, которое использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ=6.98 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.03 (s, 3H).

Раствор метил-1-метил-3-[[метилсульфонил]окси]метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (5а, 22,6 г, 91,0 ммоль) в метаноле (200 мл) при комнатной температуре обрабатывали твердым метоксидом натрия (9,84 г, 182 ммоль) небольшими порциями. Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 30 мин. ТСХ показала частичный гидролиз сложного эфира, поэтому для реэтерификации мутную смесь подкисляли 4М HCl в этилацетате (40 мл, 160 ммоль), и нагревание продолжали при 70°C в течение 5 ч. Смесь концентрировали досуха с получением белого твердого вещества. Это твердое вещество экстрагировали смесью этилацетат/петролейный эфир (1/3, 3×200 мл). Объединенные экстракты концентрировали досуха, затем остаточное твердое вещество реэкстрагировали смесью этилацетат/петролейный эфир (1/3, 100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением метил-3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (5b, 14,5 г, 86%, 80%-ная чистота по результатам ЯМР) в виде светло-желтой жидкости, которая затвердевала при стоянии. Основной компонент только:

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ=6.83 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.39 (s, 3H).

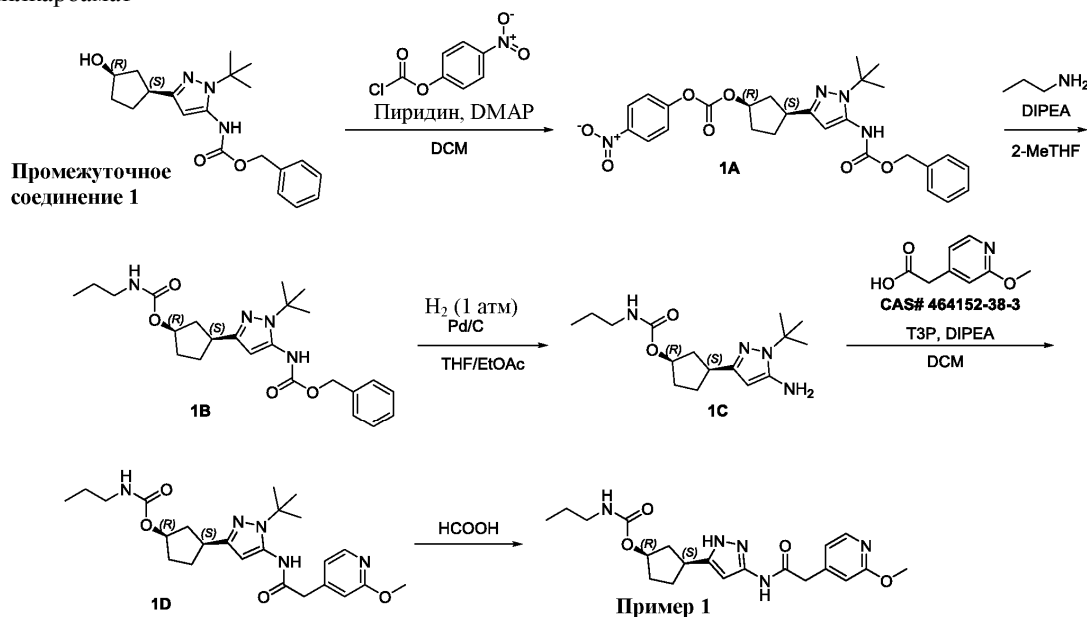
Раствор метил-3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (5b, 14,5 г, 78,7 ммоль) и гидроксида лития моногидрата (3,47 г, 82,7 ммоль) в THF (150 мл) и воде (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. THF удаляли под вакуумом, и остаток растворяли в воде (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл). Органические слои отбрасывали. Водный слой концентрировали и сушили под вакуумом с получением 3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата лития (Промежуточное соединение 5, 12,85 г, 92%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=6.37 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.20 (s, 3H). МС: 171 [M+H]⁺.

Общие способы и репрезентативные примеры.

Способ А.

Пример 1: (1R,3S)-3-(3-[[2-метоксипиридин-4-ил]ацетиламино]-1H-пиразол-5-ил)циклопентил-пропилкарбамат



Имеющий комнатную температуру раствор бензил-{1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-гидроксициклопентил]-1H-пиразол-5-ил}карбамата (промежуточное соединение 1, 5,00 г, 14,0 ммоль) и 4-нитрофенилхлорформиата (4,23 г, 21,0 ммоль) в безводном дихлорметане (50 мл) обрабатывали пиридином (3,40 мл, 42,0 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридином (170 мг, 1,4 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи раствор концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 0-100% этилацетатом в *n*-гептане) с получением (1R,3S)-3-(5-[[бензилокси]карбонил]амино)-1-трет-бутил-1H-пиразол-3-ил)циклопентил-4-нитрофенилкарбоната (1A, 7,30 г, 100%) в виде твердой пены.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ =8.24-8.14 (m, 2H), 7.36-7.22 (m, 7H), 6.21 (br. s., 1H), 6.06 (br. s., 1H), 5.25-5.15 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.15-2.97 (m, 1H), 2.58-2.47 (m, 1H), 2.09-1.78 (m, 5H), 1.51 (s, 9H). МС: 523 [M+H] $^+$.

Раствор (1R,3S)-3-(5-[[бензилокси]карбонил]амино)-1-трет-бутил-1H-пиразол-3-ил)циклопентил-4-нитрофенилкарбоната (1A, 36 г, 69 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (300 мл) охлаждали до 10°C. Добавляли диизопропилэтиламин (26,7 г, 36 мл, 207 ммоль) и пропан-1-амин (6,11 г, 8,52 мл, 103 ммоль), и раствор перемешивали при 10°C в течение 16 ч. После концентрирования досуха остаток разбавляли этилацетатом (600 мл), промывали 1M NaOH (4×200 мл) и затем насыщ. водн. раствором NaCl (100 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного бензил-(1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-[(пропилкарбамоил)окси]циклопентил]-1H-пиразол-5-ил)карбамата (1B, 30 г, 98%), который использовали без дополнительной очистки.

Имеющую комнатную температуру суспензию Pd/C (50% H₂O, 8 г) и неочищенного бензил-(1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-[(пропилкарбамоил)окси]циклопентил]-1H-пиразол-5-ил)карбамата (1B, 30 г, 68 ммоль) в этилацетате (300 мл) и THF (150 мл) дегазировали и продували водородом (3 цикла), затем перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода из баллона в течение 16 ч. Суспензию фильтровали, фильтрат концентрировали под вакуумом, и остаток подвергали кристаллизации из этилацетата (50 мл) и петролейного эфира (300 мл) с получением (1R,3S)-3-(5-амино-1-трет-бутил-1H-пиразол-3-ил)циклопентил-пропилкарбамата (1C, 17,65 г, 84%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ =7.00 (br t, J=5,6 Гц, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.95 (br s, 1H), 4.82-4.58 (m, 2H), 2.91 (q, J=6,6 Гц, 2H), 2.85-2.73 (m, 1H), 2.37-2.21 (m, 1H), 1.92-1.76 (m, 2H), 1.72-1.52 (m, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.44-1.32 (m, 2H), 0.82 (t, J=7,4 Гц, 3H). МС: 309 [M+H] $^+$. Оптическое вращение $[\alpha]_D$ -4,04 (с 0,89, MeOH). Хиральная чистота: 98% ее по результатам хиральной аналитической СФХ.

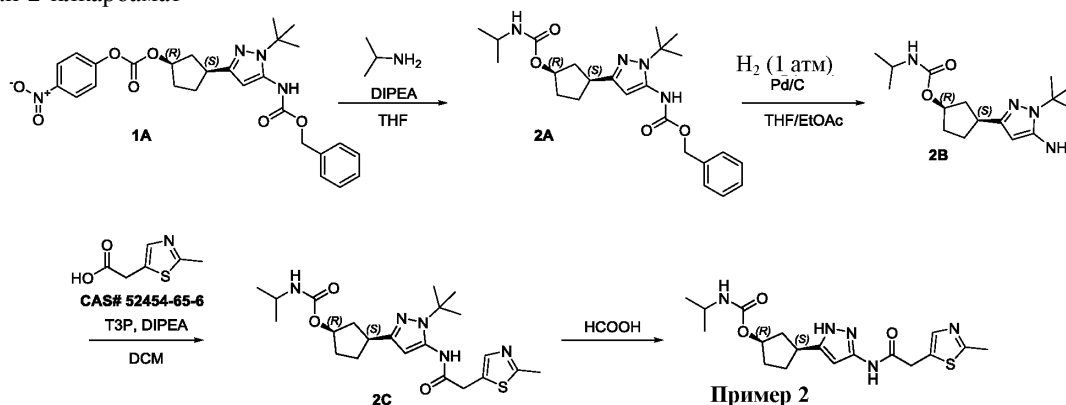
Охлажденную (10°C) смесь (1R,3S)-3-(5-амино-1-трет-бутил-1H-пиразол-3-ил)циклопентил-пропилкарбамата (1C, 8,65 г, 28,05 ммоль), (2-метоксипиридин-4-ил)уксусной кислоты (CAS# 464152-38-3, 5,86 г, 33,7 ммоль), диизопропилэтиламина (14,7 мл, 84,1 ммоль) и пропилфосфонового ангидрида (ТЗР®, 50 мас.% раствор в EtOAc, 53,5 г, 84,1 ммоль) в дихлорметане (250 мл) перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором Na₂CO₃ (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (100 мл). Органический слой промывали насыщ. водн. раствором Na₂CO₃ (2×200 мл) и насыщ. водн. раствором NaCl (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Для очистки эту партию объединяли с двумя другими аналогично приготовленными партиями,

полученными из 1,0 г и 8,0 г 1С (суммарное SM для трех партий =17,65 г, 57,23 ммоль 1С). После хроматографии на силикагеле (элюируя смесью 0-60% EtOAc/петролейный эфир) получили (1R,3S)-3-(1-трет-бутил-5-{{(2-метоксипиридин-4-ил)ацетил}амино}-1H-пиразол-3-ил)циклопентил-пропилкарбамат (1D, 25 г, 95%-ный выход для объединенных партий). МС: 458 [M+H]⁺.

Раствор (1R,3S)-3-(1-трет-бутил-5-{{(2-метоксипиридин-4-ил)ацетил}амино}-1H-пиразол-3-ил)циклопентил-пропилкарбамата (1D, 20,5 г, 44,8 ммоль) в муравьиной кислоте (50 мл) перемешивали при 75°C в течение 20 ч. Для очистки эту партию объединяли с меньшей партией (полученной из 4,50 г, 9,84 ммоль 1D, в сумме 25,0 г, 54,6 ммоль), концентрировали досуха и очищали препаративной ЖХВД [колонка Phenomenex Gemini C18 250×50 мм×10 мкм; элюируя градиентно водой (0,05% гидроксида аммония об./об.) в ACN за 15 мин; скорость потока 110 мл/мин]. Чистый (1R,3S)-3-(3-{{(2-метоксипиридин-4-ил)ацетил}амино}-1H-пиразол-5-ил)циклопентил-пропилкарбамат (пример 1, 16,61 г, 76%-ный выход для объединенных партий) в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ=11.62-9.81 (m, 1H), 9.06 (br s, 1H), 8.06 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6.79 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.24-4.94 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.19-2.83 (m, 3H), 2.54-2.28 (m, 1H), 2.04 (br s, 1H), 1.97-1.70 (m, 4H), 1.54-1.34 (m, 2H), 0.85 (br t, J=7,0 Гц, 3H). МС: 402 [M+H]⁺. Оптическое вращение [α]_D +17,1 (с 1,06, MeOH). Хиральная чистота: 96% ее по результатам хиральной аналитической СФХ.

Пример 2: (1R,3S)-3-(3-{{(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)ацетил}амино}-1H-пиразол-5-ил)циклопентил-пропан-2-илкарбамат



Раствор (1R,3S)-3-(5-{{(бензилокси)карбонил}амино}-1-трет-бутил-1H-пиразол-3-ил)циклопентил-4-нитрофенилкарбоната (1A, 2,00 г, 3,83 ммоль), изопропиламина (294 мг, 4,98 ммоль) и диизопропилэтиламина (3,33 мл, 19,1 ммоль) в THF (20 мл) перемешивали при 10°C в течение 4 ч. После концентрирования досуха остаток разбавляли этилацетатом (100 мл), и раствор промывали 1M гидроксидом натрия (4×50 мл) и насыщ. водн. раствором NaCl (30 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного бензил-(1-трет-бутил-3-{{(1S,3R)-3-[(пропан-2-илкарбамоил)окси]циклопентил}-1H-пиразол-5-ил)карбамата (2A, 1,8 г, 100% неочищенного).

Имеющую комнатную температуру (10°C) суспензию неочищенного бензил-(1-трет-бутил-3-{{(1S,3R)-3-[(пропан-2-илкарбамоил)окси]циклопентил}-1H-пиразол-5-ил)карбамата (2A, 1,8 г, 3,83 ммоль) и Pd/C (влажный, 200 мг) в этилацетате (10 мл) и THF (5 мл) дегазировали и продували водородом, затем перемешивали в атмосфере водорода из баллона при 10°C в течение 16 ч. Катализатор удаляли фильтрованием, и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали препаративной ЖХВД на колонке Phenomenex Gemini C18 250×50 мм×10 мкм, элюируя смесью 25-45% воды (0,05% гидроксида аммония об./об.) в ацетонитриле. После лиофилизации фракций, содержащих продукт, получили (1R,3S)-3-(5-амино-1-трет-бутил-1H-пиразол-3-ил)циклопентил-пропан-2-илкарбамат (2B, 1,0 г, 85%) в виде желтого масла. МС: 309 [M+H]⁺.

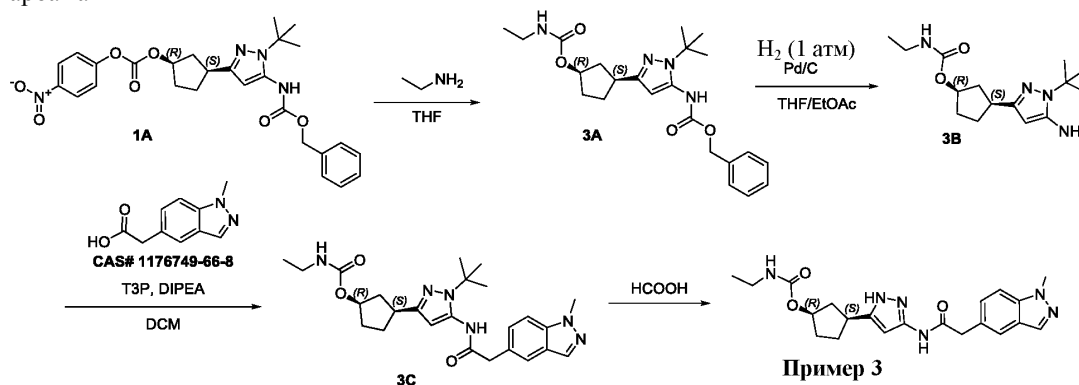
Пропилфосфоновый ангидрид (ТЗР®, 50 мас.% раствор в EtOAc, 457 г, 0,718 ммоль) добавляли в охлажденный (0°C) раствор (1R,3S)-3-(5-амино-1-трет-бутил-1H-пиразол-3-ил)циклопентил-пропан-2-илкарбамата (2B, 80 мг, 0,26 ммоль), диизопропилэтиламина (92,7 мг, 0,718 ммоль) и (2-метил-1,3-тиазол-5-ил)уксусной кислоты (CAS# 52454-65-6, 45,1 мг, 0,287 ммоль) в дихлорметане (3 мл). Смесью перемешивали при комнатной температуре (10°C) в течение 16 ч, затем распределяли между дихлорметаном (20 мл) и насыщ. водн. раствором Na₂CO₃ (10 мл). Органический слой промывали насыщ. водн. раствором NaCl (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного (1R,3S)-3-(1-трет-бутил-5-{{(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)ацетил}амино}-1H-пиразол-3-ил)циклопентил-пропан-2-илкарбамата (2C, 120 мг, 100% неочищенного) в виде желтой смолы.

Неочищенный (1R,3S)-3-(1-трет-бутил-5-{{(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)ацетил}амино}-1H-пиразол-3-ил)циклопентил-пропан-2-илкарбамат (2C, 120 мг, 0,26 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (5 мл) и перемешивали при 75°C в течение 20 ч. Летучие вещества удаляли под вакуумом, и остаток очищали

препаративной ЖХВД на колонке Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм, элюируя смесью 12-52% воды (0,05% гидроксид аммония об./об.) в ацетонитриле. После лиофилизации фракции, содержащей продукт, получили (1R,3S)-3-(3-[[2-метил-1,3-тиазол-5-ил]ацетил]амино)-1H-пиразол-5-ил)циклопентил-пропан-2-илкарбамат (пример 2, 60,35 мг, 58%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=12.10 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.95 (br d, J=6,3 Гц, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.57 (br d, J=6,5 Гц, 1H), 3.03 (br s, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.45 (br s, 1H), 2.07-1.81 (m, 2H), 1.78-1.44 (m, 3H), 1.03 (br d, J=6,5 Гц, 6H). МС: 392 [M+H]⁺. Хиральная чистота: 99% ее по результатам хиральной аналитической СФХ.

Пример 3: (1R,3S)-3-(3-[[1-метил-1H-индазол-5-ил]ацетил]амино)-1H-пиразол-5-ил)циклопентил-этилкарбамат



Раствор (1R,3S)-3-(5-[[бензилокси]карбонил]амино)-1-трет-бутил-1H-пиразол-3-ил)циклопентил-4-нитрофенилкарбоната (1A, 2,5 г, 4,8 ммоль) и этиламина (1,08 г, 23,9 ммоль) в THF (20 мл) перемешивали при 30°C в течение 3 ч, концентрировали досуха, и остаток растворяли в дихлорметане (30 мл). Раствор промывали водн. раствором NaOH, пока органический слой не стал бесцветным (5×5 мл), затем промывали водой (5 мл) и насыщ. водн. раствором NaCl (5 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного бензил-(1-трет-бутил-3-((1S,3R)-3-[[этилкарбамоил]окси]циклопентил)-1H-пиразол-5-ил)карбамата (3A, 2,0 г, 97%, >80%-ная чистота по результатам ЖХ-МС) в виде бесцветного масла. МС: 429 [M+H]⁺, 451 [M+Na]⁺.

Неочищенный бензил-(1-трет-бутил-3-((1S,3R)-3-[[этилкарбамоил]окси]циклопентил)-1H-пиразол-5-ил)карбамат (3A, 2,0 г, 4,7 ммоль) растворяли в этилацетате (30 мл) и THF (10 мл), раствор дегазировали и добавляли катализатор 10%Pd/C (влажный, 200 мг). Суспензию перемешивали в атмосфере водорода из баллона при комнатной температуре (10°C) в течение 2 ч. Катализатор удаляли фильтрованием, фильтрат концентрировали досуха, и остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 0-60% этилацетатом в петролейном эфире) с получением (1R,3S)-3-(5-амино-1-трет-бутил-1H-пиразол-3-ил)циклопентил-этилкарбамата (3B, 1,15 г, 84%) в виде светло-желтой смолы, которая затвердела при стоянии в светло-желтое твердое вещество. МС: 295 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ=5.43 (s, 1H), 5.13 (br s, 1H), 4.58 (br s, 1H), 3.50 (br s, 2H), 3.31-3.13 (m, 2H), 2.99 (quin, J=8,5 Гц, 1H), 2.53-2.39 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.87-1.68 (m, 3H), 1.62 (s, 9H), 1.14 (t, J=7,2 Гц, 3H). Хиральная чистота: >98% ее по результатам хиральной аналитической СФХ.

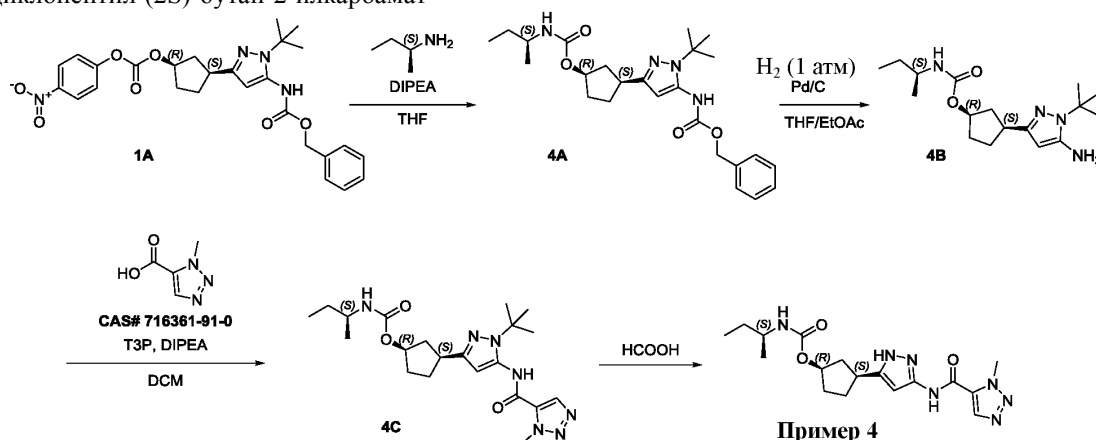
Пропилфосфоновый ангидрид (ТЗР®, 50 мас.% раствор в EtOAc, 0,485 мл, 0,815 ммоль) добавляли в имеющий комнатную температуру (10°C) раствор (1R,3S)-3-(5-амино-1-трет-бутил-1H-пиразол-3-ил)циклопентил-этилкарбамата (3B, 80,0 мг, 0,272 ммоль), 2-(1-метил-1H-индазол-5-ил)уксусной кислоты (CAS# 1176749-66-8, 59,1 мг, 0,311 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,142 мл, 0,815 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Смесью перемешивали в течение 3 ч, затем распределяли между дихлорметаном (5 мл) и водой (3 мл). Органический слой промывали насыщ. водн. раствором Na₂CO₃ (2×3 мл), насыщ. водн. раствором NH₄Cl (2×3 мл), водой (2 мл) и насыщ. водн. раствором NaCl (2 мл), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного (1R,3S)-3-(1-трет-бутил-5-[[1-метил-1H-индазол-5-ил]ацетил]амино)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил-этилкарбамата (3C, 127 мг, 100% неочищенного) в виде светло-желтой смолы. МС: 489 [M+Na]⁺.

Раствор неочищенного (1R,3S)-3-(1-трет-бутил-5-[[1-метил-1H-индазол-5-ил]ацетил]амино)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил-этилкарбамата (3C, 127 мг, 0,272 ммоль) в муравьиной кислоте (6 мл) нагревали при 75°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха, затем очищали препаративной ЖХВД на колонке DuraShell 150×25 мм×5 мкм, элюируя смесью 24-44% воды (0,05% гидроксида аммония об./об.) в ацетонитриле. После лиофилизации фракции, содержащей продукт, (1R,3S)-3-(3-[[1-метил-1H-индазол-5-ил]ацетил]амино)-1H-пиразол-5-ил)циклопентил-этилкарбамат (Пример 3, 52,39 мг, 47%) был получен в виде белого твердого вещества. МС: 411 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=12.05 (br s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.06-7.95 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7.35 (dd, J=1.4, 8,7 Гц, 1H), 7.02 (br t, J=5,5 Гц, 1H), 6.27 (br s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.04-3.95

(m, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.10-2.85 (m, 3H), 2.43 (td, J=6.9, 14,0 Гц, 1H), 2.04-1.92 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.74-1.49 (m, 3H), 0.97 (t, J=7,2 Гц, 3H). Хиральная чистота: 99% ee по результатам хиральной аналитической СФХ.

Пример 4: (1R,3S)-3-(3-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбонил)амино)-1H-пиразол-5-ил)циклопентил-(2S)-бутан-2-илкарбамат



Раствор (1R,3S)-3-(5-((бензилокси)карбонил)амино)-1-трет-бутил-1H-пиразол-3-ил)циклопентил-4-нитрофенилкарбоната (1A, 22,0 г, 42,1 ммоль), (S)-(+)-втор-бутиламина (4,00 г, 54,7 ммоль) и диизо-пропилэтиламина (36,7 мл, 211 ммоль) в THF (300 мл) перемешивали при 10°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали досуха, и остаток разбавляли этилацетатом (500 мл). Раствор промывали 1M водн., раствором NaOH (4×200 мл) и насыщ. воды, раствором NaCl (100 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного бензил-{3-[(1S,3R)-3-[(2S)-бутан-2-илкарбамоил]окси]циклопентил]-1-трет-бутил-1H-пиразол-5-ил}карбамата (4A, 18 г, 94%, примерно 80%-ная чистота по результатам ЖХ-МС). МС: 479 [M+Na]⁺.

Имеющий комнатную температуру (10°C) раствор неочищенного бензил-{3-[(1S,3R)-3-[(2S)-бутан-2-илкарбамоил]окси]циклопентил]-1-трет-бутил-1H-пиразол-5-ил}карбамата (4A, 18 г, 39 ммоль) в этилацетате (200 мл) и THF (100 мл) дегазировали и обрабатывали катализатором Pd/C (влажный, 5 г). Суспензию перемешивали в атмосфере водорода из баллона в течение 16 ч. Смесь фильтровали для удаления катализатора, фильтрат концентрировали досуха. Для очистки эту партию объединяли со второй неочищенной партией, полученной таким же способом из 20 г 4A (в сумме для обеих партий: 38 г, 83 ммоль), и очищали препаративной ЖХВД на колонке Phenomenex Gemini C18 250×50 мм×10 мкм, элюируя смесью 30-50% воды (0,05% гидроксида аммония об./об.) в ацетонитриле. После лиофилизации (1R,3S)-3-(5-амино-1-трет-бутил-1H-пиразол-3-ил)циклопентил-(2S)-бутан-2-илкарбамат (4B, 20,1 г, 75% для объединенных партий). МС: 323 [M+H]⁺.

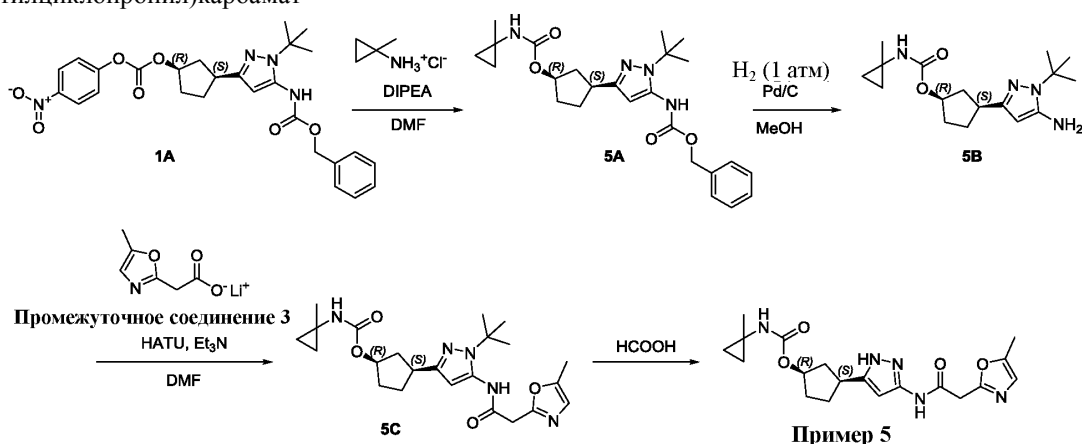
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=6.86 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.94 (br s, 1H), 4.82-4.49 (m, 2H), 3.46-3.36 (m, 1H), 2.90-2.71 (m, 1H), 2.38-2.24 (m, 1H), 1.91-1.75 (m, 2H), 1.74-1.53 (m, 3H), 1.52-1.46 (m, 9H), 1.43-1.27 (m, 2H), 1.01 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0.81 (t, J=7,4 Гц, 3H). Оптическое вращение [α]_D+4,0 (с 1,3, MeOH). Хиральная чистота: 98% de по результатам хиральной аналитической СФХ.

Пропилфосфоновый ангидрид (ТЗР®, 50 мас.% раствор в EtOAc, 592 мг, 0,93 ммоль) добавляли в охлажденный (0°C) раствор (1R,3S)-3-(5-амино-1-трет-бутил-1H-пиразол-3-ил)циклопентил-(2S)-бутан-2-илкарбамата (4B, 100 мг, 0,310 ммоль), 1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоты (CAS# 716361-91-0, 59,1 мг, 0,465 ммоль) и диизопротилэтиламина (120 мг, 0,93 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Смесь перемешивали при 10°C в течение 18 ч, затем промывали насыщ. водн. раствором Na₂CO₃ и насыщ. водн. раствором NaCl, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного (1R,3S)-3-(1-трет-бутил-5-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбонил)амино)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил-(2S)-бутан-2-илкарбамата (4C, 130 мг, 97%) в виде желтой смолы. МС: 432 [M+H]⁺, 454 [M+Na]⁺.

Раствор неочищенного (1R,3S)-3-(1-трет-бутил-5-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбонил)амино)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил-(2S)-бутан-2-илкарбамата (4C, 130 мг, 0,301 ммоль) в муравьиной кислоте (3 мл) перемешивали при 75°C в течение 6 суток. Смесь концентрировали досуха, и остаток очищали препаративной ЖХВД на колонке DuraShell 150×25 мм×5 мкм, элюируя смесью 10-51% воды (0,05% гидроксида аммония об./об.) в ацетонитриле. После лиофилизации (1R,3S)-3-(3-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)карбонил)амино)-1H-пиразол-5-ил)циклопентил-(2S)-бутан-2-илкарбамат (пример 4, 27,67 мг, 24%) был получен в виде бледно-желтого твердого вещества. МС: 376 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=12.32 (br s, 1H), 11.14 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 6.90 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 6.45 (br s, 1H), 5.00 (br d, J=3,8 Гц, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.36 (br s, 2H), 3.29-2.99 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.81-1.56 (m, 3H), 1.44-1.27 (m, 2H), 1.01 (br d, J=6,5 Гц, 3H), 0.80 (br t, J=7,4 Гц, 3H). Хиральная чистота: >98% de по результатам хиральной аналитической СФХ.

Пример 5: (1R,3S)-3-(3-{{(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетил}амино}-1H-пиразол-5-ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат



Раствор (1R,3S)-3-(5-{{(бензилокси)карбонил}амино}-1-трет-бутил-1H-пиразол-3-ил)циклопентил-4-нитрофенилкарбоната (1A, 9,50 г, 18,2 ммоль), 1-метилциклопропанамина гидрохлорида (2,93 г, 27,2 ммоль) и диизопропилэтиламина (10,0 мл, 58,2 ммоль) в DMF (80 мл) перемешивали при 60°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь распределяли между этилацетатом (300 мл) и водой (300 мл). Органический слой промывали водой (2×300 мл), 2M водн. раствором Na₂CO₃ (300 мл) и насыщ. водн. раствором NaCl (300 мл), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 0-100% этилацетатом в гептане) с получением бензил-{{1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-{{(1-метилциклопропил)карбамоил}окси}циклопентил]-1H-пиразол-5-ил}карбамата (5A, 6,28 г, 76%) в виде твердого вещества. МС: 455 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ=7.45-7.30 (m, 5H), 6.30 (br. s., 1H), 6.10 (br. s., 1H), 5.20 (s, 2H), 5.15 (br. s., 1H), 5.06 (br. s., 1H), 3.08 (quin, J=8,3 Гц, 1H), 2.44 (br. s., 1H), 2.12-1.97 (m, 1H), 1.96-1.75 (m, 4H), 1.58 (s, 9H), 1.35 (br. s., 3H), 0.74 (br. s., 2H), 0.58 (br. s., 2H).

Смесь бензил-{{1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-{{(1-метилциклопропил)карбамоил}окси}циклопентил]-1H-пиразол-5-ил}карбамата (5A, 6,28 г, 13,8 ммоль) и 10%Pd/C (620 мг) в метаноле (200 мл) перемешивали при комнатной температуре (20°C) в атмосфере водорода из баллона в течение 18 ч. Суспензию фильтровали через слой целита для удаления катализатора. Колбу и фильтровальный слой промывали дополнительным количеством метанола, затем объединенные фильтраты концентрировали с получением (1R,3S)-3-(5-амино-1-трет-бутил-1H-пиразол-3-ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамата (5B, 4,42 г, 100% неочищенного) в виде пенообразного твердого вещества. МС: 321 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ=5.06 (br. s., 1H), 3.14-2.97 (m, 1H), 2.58-2.37 (m, 1H), 2.14-2.00 (m, 1H), 2.00-1.69 (m, 4H), 1.69-1.54 (m, 10H), 1.31 (s, 3H), 0.74-0.66 (m, 2H), 0.60-0.53 (m, 2H).

Раствор (1R,3S)-3-(5-амино-1-трет-бутил-1H-пиразол-3-ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамата (5B, 4,00 г, 12,5 ммоль), (5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетата лития (Промежуточное соединение 3, 3,52 г, 24,9 ммоль), 1-[[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (HATU, 14,2 г, 37,3 ммоль) и триэтиламина (5,30 мл, 38,0 ммоль) в DMF (100 мл) перемешивали при 60°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь распределяли между этилацетатом (200 мл) и водой (200 мл). Органическую фазу дополнительно промывали водой (2×200 мл) и насыщ. водн. раствором NaCl (200 мл). Объединенные водные слои экстрагировали этилацетатом (200 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 10-100% этилацетатом в гептане) с получением продукта с примесями (5,50 г твердого вещества). Это вещество с примесями повторно очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 100% этилацетатом) с получением чистого (1R,3S)-3-(1-трет-бутил-5-{{(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетил}амино}-1H-пиразол-3-ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамата (5C, 4,22 г, 76%) в виде твердого вещества. МС: 444 [M+H]⁺.

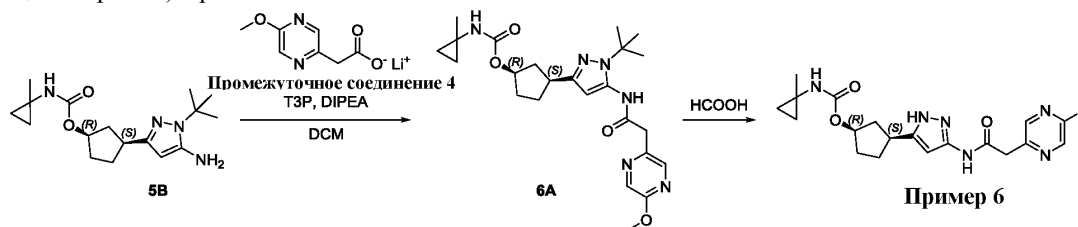
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=9.78 (s, 1H), 7.32 (br. s., 1H), 6.78 (d, J=1,1 Гц, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.97 (br. s., 1H), 3.83 (s, 2H), 3.03-2.88 (m, 1H), 2.42-2.30 (m, 1H), 2.27 (d, J=1,1 Гц, 3H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.73-1.58 (m, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.23 (s, 3H), 0.63-0.56 (m, 2H), 0.50-0.44 (m, 2H).

Раствор (1R,3S)-3-(1-трет-бутил-5-{{(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетил}амино}-1H-пиразол-3-ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамата (5C, 4,20 г, 9,47 ммоль) в муравьиной кислоте (50 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали с удалением большей части муравьиной кислоты. Остаток распределяли между этилацетатом (200 мл) и бикарбонатом натрия (200 мл). Водный слой экстрагировали снова этилацетатом (200 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Твердый остаток растирали дважды с диэтиловым эфиром (30 мл) с получением

(1R,3S)-3-(3-{{(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетил}амино}-1H-пиразол-5-ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)-карбамата (Пример 5, 1,93 г, 53%) в виде твердого вещества. МС: 388 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=12.08 (br. s., 1H), 10.59 (br. s., 1H), 7.32 (br. s., 1H), 6.74 (d, J=1,0 Гц, 1H), 6.27 (br. s., 1H), 4.97 (br. s., 1H), 3.79 (s, 2H), 3.14-2.93 (m, 1H), 2.44 (dd, J=14.1, 7,0 Гц, 1H), 2.26 (d, J=0,7 Гц, 3H), 1.99 (t, J=3,4 Гц, 1H), 1.93-1.81 (m, 1H), 1.68 (d, J=8,2 Гц, 2H), 1.60-1.46 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 0.58 (br. s., 2H), 0.49-0.42 (m, 2H).

Пример 6: (1R,3S)-3-(3-{{(5-метоксипиразин-2-ил)ацетил}амино}-1H-пиразол-5-ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат

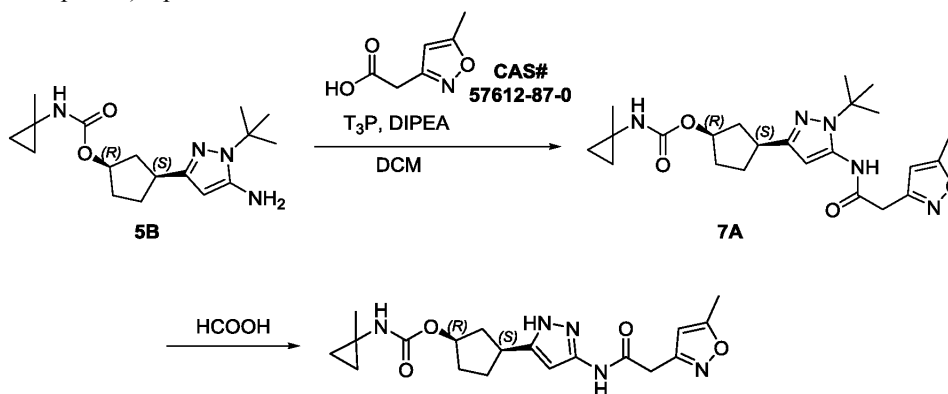


Раствор (1R,3S)-3-(5-амино-1-трет-бутил-1H-пиразол-3-ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамата (5B, 150,0 мг, 0,468 ммоль), (5-метоксипиразин-2-ил)ацетата лития (Промежуточное соединение 4, 118 мг, 0,702 ммоль), диизопропилэтиламина (182 мг, 1,40 ммоль) и пропилфосфонового ангидрида (ТЗР®, 50 мас.% раствор в EtOAc, 447 мг, 0,702 ммоль) в дихлорметане (10,0 мл) перемешивали при 40°C в течение 30 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором NaHCO₃ (8 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×8 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщ. водн. раствором NaCl (15 мл), концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 50% этилацетатом в петролейном эфире) с получением (1R,3S)-3-(1-трет-бутил-5-{{(5-метоксипиразин-2-ил)ацетил}амино}-1H-пиразол-3-ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамата (6A, 100 мг, 45%, 81%-ная чистота по результатам ЖХ-МС) в виде светло-желтой смолы. МС: 471 [M+H]⁺.

(1R,3S)-3-(1-трет-бутил-5-{{(5-метоксипиразин-2-ил)ацетил}амино}-1H-пиразол-3-ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат (6A, 100 мг, 0,213 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (5 мл) и перемешивали при 75°C в течение 16 ч. Раствор концентрировали под вакуумом, и остаток очищали препаративной ЖХВД на колонке DuraShell 150×25 мм×5 мкм, элюируя смесью 26-46% воды (0,05% гидроксида аммония об./об.) в ацетонитриле. После лиофилизации (1R,3S)-3-(3-{{(5-метоксипиразин-2-ил)ацетил}амино}-1H-пиразол-5-ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат (Пример 6, 15,55 мг, 18%) был получен в виде белого твердого вещества. МС: 415 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=12.07 (br s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.23 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.35 (br s, 1H), 6.26 (br s, 1H), 4.96 (br s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.02 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 2.47-2.39 (m, 1H), 1.97 (br d, J=9,3 Гц, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 2H), 1.58-1.45 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 0.57 (br s, 2H), 0.48-0.40 (m, 2H). Хиральная чистота: 99% ее по результатам хиральной аналитической СФХ.

Пример 7: (1R,3S)-3-(3-{{(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)ацетил}амино}-1H-пиразол-5-ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат



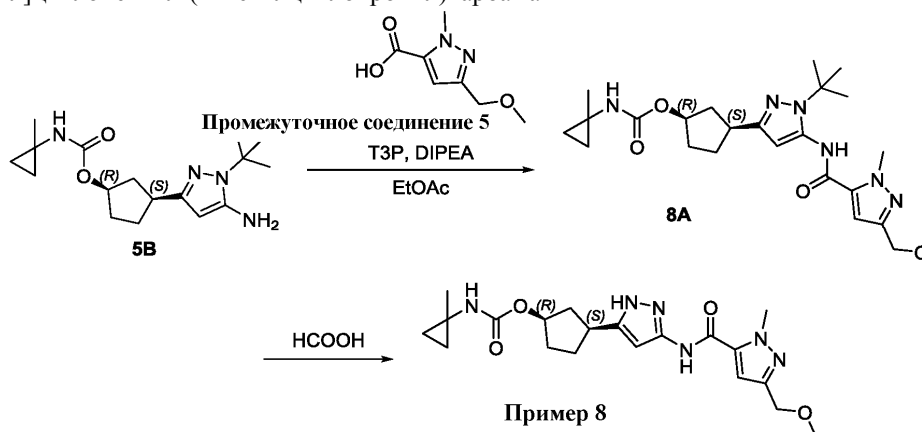
Раствор (1R,3S)-3-(5-амино-1-трет-бутил-1H-пиразол-3-ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамата (5B, 78 мг, 0,24 ммоль), (5-метил-1,2-оксазол-3-ил)уксусной кислоты (CAS# 57612-87-0, 51,5 мг, 0,365 ммоль), диизопропилэтиламина (0,130 мл, 0,730 ммоль) и пропилфосфонового ангидрида (ТЗР®, 50 мас.% раствор в EtOAc, 0,435 мл, 0,730 ммоль) в дихлорметане (5,0 мл) перемешивали при 30-35°C в течение 18 ч. Раствор промывали насыщ. водн. раствором NaHCO₃ (5 мл) и насыщ. водн. раствором NaCl (5 мл), сушили, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного (1R,3S)-3-(1-трет-бутил-5-{{(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)ацетил}амино}-1H-пиразол-3-

ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамата (7А, 95 мг, 88%) в виде смолы. МС: 444 [M+H]⁺.

Неочищенный (1R,3S)-3-(1-трет-бутил-5-{{(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)ацетил}-амино}-1Н-пиразол-3-ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат (7А, 95 мг, 0,21 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (5,0 мл) и нагревали до 75°C в течение 15 ч. Образец концентрировали досуха, остаток растворяли в этилацетате (30 мл), промывали насыщ. водн. раствором NaHCO₃ (10 мл), сушили, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХВД на колонке Agela Durashell C18 150×25 мм, 5 мкм, элюируя смесью 18-58% воды (с 0,05% гидроксида аммония) в ацетонитриле, с получением (1R,3S)-3-(3-{{(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)ацетил}амино}-1Н-пиразол-5-ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамата (пример 7, 39,71 мг, 50%) в виде бежевого твердого вещества. МС: 388 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=12.08 (br s, 1H), 10.59 (s, 1H), 7.34 (br s, 1H), 6.36-6.03 (m, 2H), 4.97 (br s, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.15-2.87 (m, 1H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.98 (br d, J=9,0 Гц, 1H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.77-1.59 (m, 2H), 1.54 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 1.22 (s, 3H), 0.58 (br s, 2H), 0.49-0.43 (m, 2H). Хиральная чистота: >99% ее по результатам хиральной аналитической СФХ.

Пример 8: (1R,3S)-3-[3-{{[3-(метоксиметил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]карбонил}амино}-1Н-пиразол-5-ил]циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат



Раствор (1R,3S)-3-(5-амино-1-трет-бутил-1Н-пиразол-3-ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамата (5В, 5,47 г, 17,1 ммоль) и 3-(метоксиметил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 5, 4,36 г, 25,6 ммоль) в этилацетате (80 мл) обрабатывали диизопропилэтиламино (9,00 мл, 52,4 ммоль) и пропилфосфоновым ангидридом (ТЗР®, 50 мас.% раствор в EtOAc, 10,9 г, 10,0 мл, 31,4 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Поскольку ЖХ-МС показала, что реакция не завершена, смесь нагревали до 50°C в течение 3 ч, но ЖХ-МС снова показала неполное превращение. После охлаждения до комнатной температуры раствор распределяли между этилацетатом (100 мл) и деионизированной водой (200 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в этилацетате (80 мл). Добавляли дополнительное количество 3-(метоксиметил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 5, 2,90 г, 17,1 ммоль), диизопропилэтиламина (9,00 мл, 52,4 ммоль) и ТЗР (10,0 мл, 33,6 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Раствор разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водой (200 мл), насыщ. водн. раствором NaHCO₃ (200 мл) и насыщ. водн. раствором NaCl (200 мл); сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюируя градиентно 0-100% этилацетатом в гептане) с получением (1R,3S)-3-[1-трет-бутил-5-{{[3-(метоксиметил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]карбонил}амино}-1Н-пиразол-3-ил]циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамата (8А, 4,83 г, 60%) в виде пеноподобного твердого вещества. МС: 473 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ=7.71 (br. s., 1H), 6.68 (br. s., 1H), 6.23 (br. s., 1H), 5.12 (br. s., 2H), 4.47 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.03-3.16 (m, 1H), 2.41 (br. s., 1H), 1.97-2.11 (m, 1H), 1.87 (m, J=5,9 Гц, 4H), 1.63 (s, 9H), 1.33 (s, 3H), 0.73 (br. s., 2H), 0.52-0.61 (m, 2H).

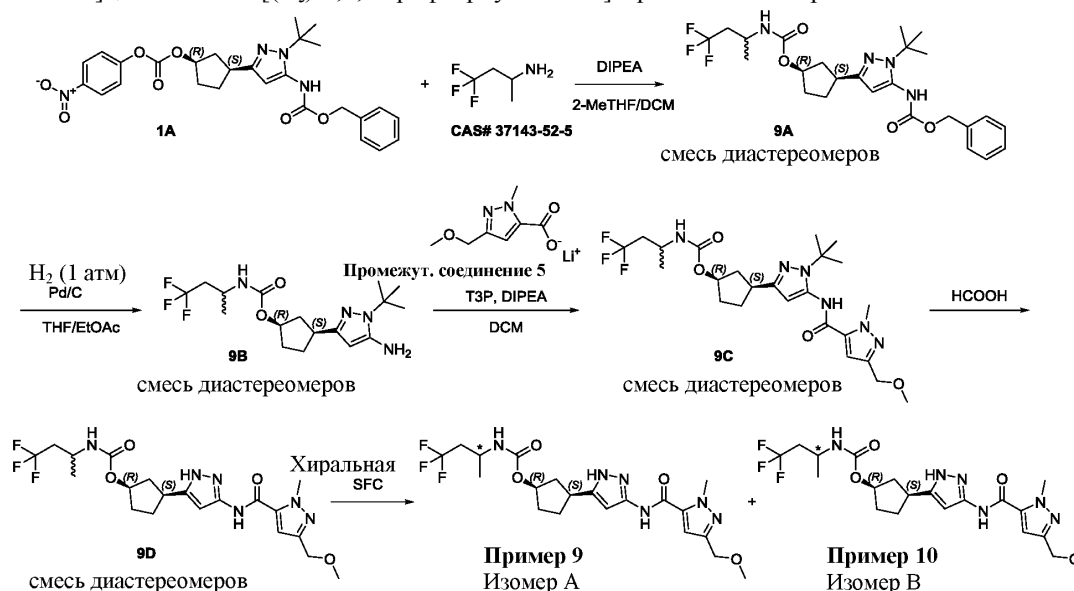
Раствор (1R,3S)-3-[1-трет-бутил-5-{{[3-(метоксиметил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]карбонил}амино}-1Н-пиразол-3-ил]циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамата (8А, 4,77 г, 10,1 ммоль) в муравьиной кислоте (50 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры большую часть муравьиной кислоты удаляли под вакуумом, и остаток распределяли между этилацетатом (200 мл) и насыщ. водн. раствором NaHCO₃ (200 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (200 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 0-10% метанолом в этилацетате) с получением белого твердого вещества (3,15 г). Это твердое вещество подвергали перекристаллизации из смеси этилацетат/гептан с получением (1R,3S)-3-[3-{{[3-(метоксиметил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]карбонил}амино}-1Н-пиразол-5-ил]циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамата (пример 8, 2,90 г,

69%) в виде кристаллического твердого вещества. МС: 417 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=12.20 (br. s., 1H), 10.69 (s, 1H), 7.33 (br. s., 1H), 7.11 (s, 1H), 6.41 (br. s., 1H), 4.99 (br. s., 1H), 4.33 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.00-3.13 (m, 1H), 2.41-2.49 (m, 1H), 1.97-2.10 (m, 1H), 1.83-1.95 (m, 1H), 1.72 (br. s., 2H), 1.59 (br. s., 1H), 1.24 (s, 3H), 0.60 (br. s., 2H), 0.47 (br. s., 2H).

Пример 9: (1R,3S)-3-[3-({[3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил]-карбонил}амино)-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-Г(2ξ)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат - Изомер А.

Пример 10: (1R,3S)-3-[3-({[3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил]-карбонил}амино)-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-[(2ξ)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат - Изомер В.



Раствор (1R,3S)-3-(5-({(бензилокси)карбонил}амино)-1-трет-бутил-1H-пиразол-3-ил)циклопентил-4-нитрофенилкарбоната (1A, 2,5 г, 4,8 ммоль), 4,4,4-трифторбутан-2-амина (CAS# 37143-52-5, 900 мг, 5,5 ммоль) и диизопропилэтиламина (4,17 мл, 23,9 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (40 мл) и дихлорметане (20 мл) перемешивали при 40-50°C в течение 15 ч. Растворители удаляли под вакуумом, и остаток распределяли между этилацетатом (150 мл) и 1 н. воды, раствором гидроксида натрия (2×50 мл). Органический слой промывали насыщ. водн. раствором NaCl (60 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 15-30% этилацетатом в петролейном эфире) с получением бензил-{1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-{{(4,4,4-трифторбутан-2-ил)карбамоил}окси}циклопентил]-1H-пиразол-5-ил]карбамата (9A, смесь диастереомеров, 2,0 г, 82%, 79%-ная чистота по результатам ЖХ-МС) в виде желтого масла. МС: 511 [M+H]⁺.

Бензил-{1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-{{(4,4,4-трифторбутан-2-ил)карбамоил}окси}циклопентил]-1H-пиразол-5-ил]карбамата в виде смеси диастереомеров (9A, 2,0 г, 3,9 ммоль) растворяли в этилацетате (20 мл) и THF (20 мл) и добавляли катализатор 10% Pd/C (50%-ная влажность, 650 мг). Суспензию дегазировали, заполняли водородом из баллона и перемешивали при 20-25°C в атмосфере водорода из баллона в течение 16 ч. Катализатор удаляли фильтрованием, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного (1R,3S)-3-(5-амино-1-трет-бутил-1H-пиразол-3-ил)циклопентил-(4,4,4-трифторбутан-2-ил)карбамата (9B, смесь диастереомеров, 1,4 г, 95%, 76%-ная чистота по результатам ЖХ-МС) в виде желтого масла. МС: 377 [M+H]⁺.

Охлажденный (0°C) раствор неочищенного (1R,3S)-3-(5-амино-1-трет-бутил-1H-пиразол-3-ил)циклопентил-(4,4,4-трифторбутан-2-ил)карбамата (9B, 225 мг, 0,598 ммоль), 3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (Промежуточное соединение 5, 173 мг, 0,897 ммоль) и диизопропилэтиламина (232 мг, 1,79 ммоль) в дихлорметане (10 мл) обрабатывали пропилфосфоновым ангидридом (T3P®, 50 мас.% раствор в EtOAc, 1,14 г, 1,79 ммоль). Смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 36 ч, затем нагревали до 40°C в течение 90 ч. Смесь распределяли между дихлорметаном и полунасыщенным раствором Na₂CO₃. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного (1R,3S)-3-[1-трет-бутил-5-({[3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил]карбонил}амино)-1H-пиразол-3-ил]циклопентил-(4,4,4-трифторбутан-2-ил)карбамата (9C, смесь диастереомеров, 300 мг, 95%) в виде желтой смолы. МС: 529 [M+H]⁺.

Раствор неочищенного (1R,3S)-3-[1-трет-бутил-5-({[3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил]карбонил}амино)-1H-пиразол-3-ил]циклопентил-(4,4,4-трифторбутан-2-ил)карбамата (9C, 300 мг, 0,57 ммоль) в муравьиной кислоте (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали досуха, и остаток очищали препаративной ЖХВД на колонке DuraShell 150×25 мм×5 мкм, элюируя смесью 32% воды (0,05% гидроксида аммония об./об.) в ацетонитриле. После лиофилизации (1R,3S)-3-[3-({[3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил]карбонил}амино)-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-(4,4,4-

трифторбутан-2-ил)карбамат (9D, смесь диастереомеров, 45 мг, 17%) был получен в виде белого твердого вещества. МС: 473 [M+H]⁺.

Диастереомерную смесь 9D разделяли хиральной препаративной СФХ на колонке Phenomenex-Amylose-1 250 мм×30 мм, 5мкм, элюируя 40% этанолом (+0,1% NH₃·H₂O) в CO₂ с получением соединения примера 9 (Пик 1, 12,26 мг, 27%, 99% de) и соединения примера 10 (Пик 2, 11,53 мг, 26%, 98% de) в виде белых твердых веществ. Абсолютную стереохимию хирального центра в 4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамате каждой молекулы не определяли.

Пример 9: (1R,3S)-3-[3-({3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил}-карбонил)амино]-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-[(2ξ)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат - Изомер А.

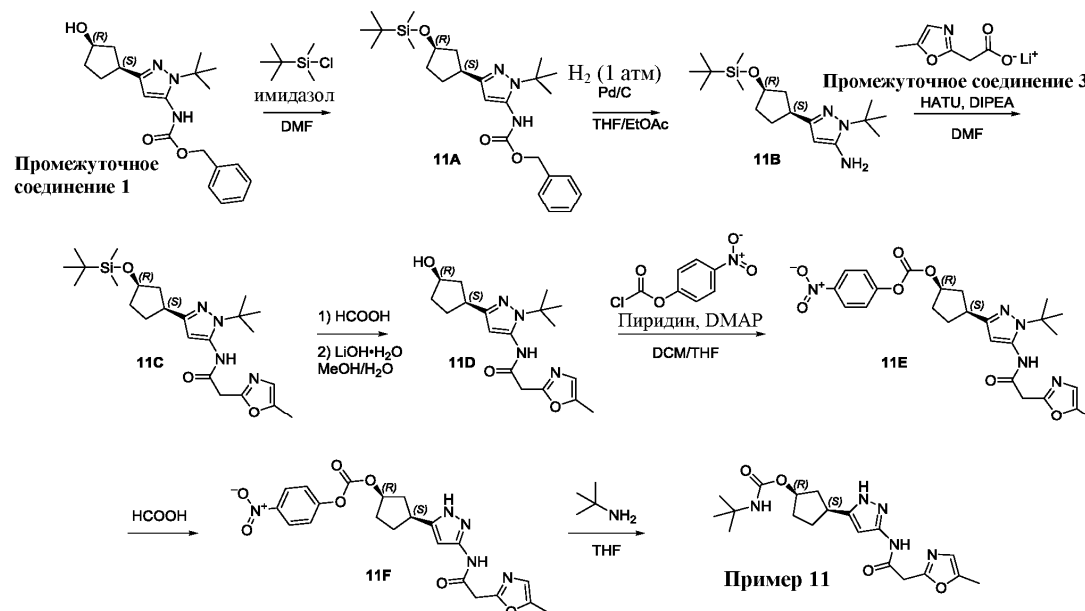
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=12.25 (br s, 1H), 10.74 (s, 1H), 7.22 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.43 (br s, 1H), 5.10-4.96 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.92-3.79 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.17-3.03 (m, 1H), 2.46 (br d, J=6,1 Гц, 1H), 2.43-2.31 (m, 2H), 2.12-1.85 (m, 2H), 1.80-1.57 (m, 3H), 1.13 (d, J=6,7 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, DMSO-d₆) δ=-62.57 (s, 3F). МС: 473 [M+H]⁺. Оптическое вращение: [α]_D -2 (с 0,1, MeOH). Хиральная чистота: 99% de. Анализ методом хиральной СФХ/МС выполняли на колонке Chiralpak AD-3 (150×4,6 мм в.д., 3 мкм), элюируя 40% этанолом (+0,05% DEA) в CO₂, скорость потока 2,5 мл/мин, при 35°C, с давлением, установленным на 1500 фунт/кв.дюйм. В этих условиях этот пик имел время удерживания 3,372 мин.

Пример 10: (1R,3S)-3-[3-({3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил}-карбонил)амино]-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-[(2ξ)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат - Изомер В.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=12.25 (br s, 1H), 10.74 (s, 1H), 7.24 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.42 (br s, 1H), 5.16-4.91 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.84 (td, J=7.0, 13,8 Гц, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.16-3.01 (m, 1H), 2.50-2.46 (m, 1H), 2.45-2.29 (m, 2H), 2.12-1.99 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.80-1.53 (m, 3H), 1.13 (d, J=6,7 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, DMSO-d₆) δ = -62.56 (s, 3F). МС: 473 [M+H]⁺. Оптическое вращение: [α]_D +10 (с 0,1, MeOH). Хиральная чистота: 98% de. Анализ методом хиральной СФХ/МС выполняли на колонке Chiralpak AD-3 (150×4,6 мм в.д., 3 мкм), элюируя 40% этанолом (+0,05% DEA) в CO₂, скорость потока 2,5 мл/мин, при 35°C, с давлением, установленным на 1500 фунт/кв. дюйм. В этих условиях этот пик имел время удерживания 4,123 мин.

Способ В.

Пример 11: (1R,3S)-3-(3-{{(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетил}амино}-1H-пиразол-5-ил)циклопентил-трет-бутилкарбамат



Бензил-{1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-гидроксициклопентил]-1H-пиразол-5-ил}карбамат (промежуточное соединение 1, 20 г, 56 ммоль) и имидазол (5,71 г, 83,9 ммоль) растворяли в DMF (200 мл) под воздействием ультразвука. Пока раствор был при комнатной температуре, добавляли порциями трет-бутилдиметилсилилхлорид (11,0 г, 72,7 ммоль). После окончания добавления прозрачный раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Растворители удаляли под вакуумом, и остаток распределяли между этилацетатом (500 мл) и насыщ. водн. раствором NaCl (200 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного бензил-{1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}циклопентил]-1H-пиразол-5-ил}карбамата (11A, 26 г, 99%) в виде бесцветного масла. МС: 472 [M+H]⁺.

Неочищенный бензил-{1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}циклопентил]-

1H-пиразол-5-ил}карбамат (11A, 26 г, 55 ммоль) растворяли в этилацетате (100 мл) и THF (100 мл). Добавляли Pd/C (50%-ная влажность, 4 г), дегазировали раствор и перемешивали при 25°C в атмосфере водорода из баллона в течение 2 ч. Смесь затем фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного 1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-{{трет-бутил(диметил)силлил}окси}циклопентил]-1H-пиразол-5-амин (11B, 19 г, >99%) в виде светло-желтого масла. МС: 338 [M+H]⁺.

В имеющий комнатную температуру (25°C) раствор неочищенного 1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-{{трет-бутил(диметил)силлил}окси}циклопентил]-1H-пиразол-5-амин (11B, 5,00 г, 14,8 ммоль), (5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетата лития (промежуточное соединение 3, 3,14 г, 21,3 ммоль) и диизопропилэтиламина (5,74 г, 44,4 ммоль) в DMF (150 мл) добавляли 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат (HATU, 8,45 г, 22,2 ммоль). Смесь нагревали до 40°C в течение 1 ч, затем разбавляли этилацетатом (300 мл) и промывали последовательно водой (150 мл) и насыщ. водн. раствором NaCl. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 30% этилацетатом в петролейном эфире) с получением N-{1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-{{трет-бутил(диметил)силлил}окси}циклопентил]-1H-пиразол-5-ил}-2-(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетамида (11C, 5,5 г, 81%, 77%-ная чистота по результатам ЖХ-МС) в виде желтого масла. МС: 461 [M+H]⁺.

Раствор N-{1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-{{трет-бутил(диметил)силлил}окси}циклопентил]-1H-пиразол-5-ил}-2-(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетамида (11C, 5,5 г, 11,9 ммоль) в муравьиной кислоте (50 мл) перемешивали при 25°C в течение 14 ч. Раствор концентрировали досуха, и светло-желтый маслянистый остаток растворяли в метаноле (20 мл). В этот раствор добавляли раствор гидроксида лития моногидрата (2,50 г, 59,7 ммоль) в воде (10 мл), и смесь перемешивали в течение 30 минут при 25°C. Раствор концентрировали досуха. Остаток растворяли в дихлорметане (30 мл), промывали водой (10 мл) и насыщ. водн. раствором NaCl (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 3% метанолом в дихлорметане) с получением N-{1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-гидроксициклопентил]-1H-пиразол-5-ил}-2-(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетамида (11D, 3,8 г, 92%, 79%-ная чистота по результатам ЖХ-МС) в виде светло-желтого масла. МС: 347 [M+H]⁺.

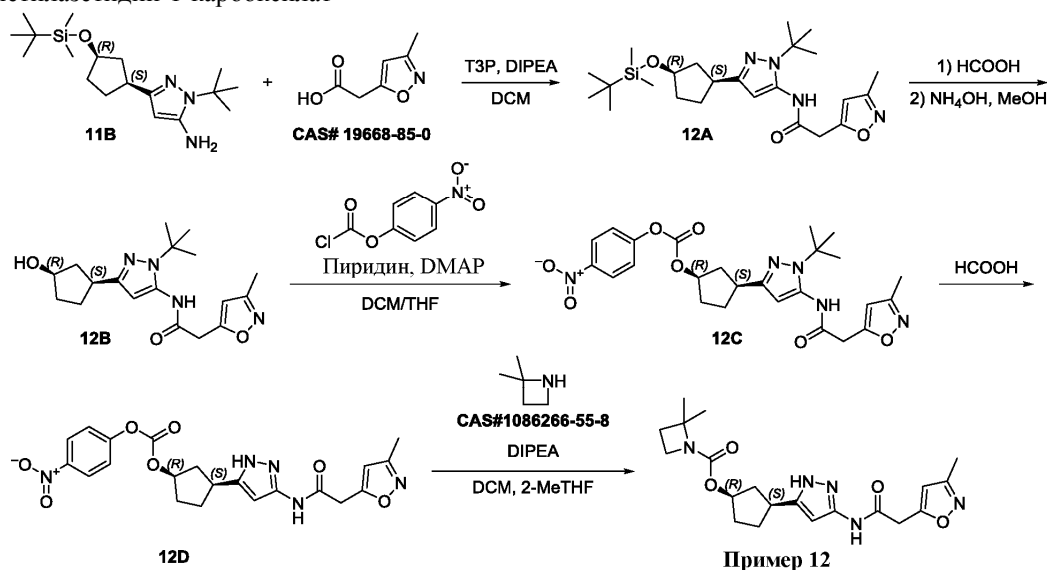
Суспензию N-{1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-гидроксициклопентил]-1H-пиразол-5-ил}-2-(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетамида (11D, 3,8 г, 11 ммоль), DMAP (134 мг, 1,10 ммоль), пиридина (2,60 г, 32,9 ммоль) и 4-нитрофенилхлорформиата (4,42 г, 21,9 ммоль) в дихлорметане (40 мл) и THF (40 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Растворители удаляли под вакуумом. Остаток растворяли в этилацетате (200 мл), промывали насыщ. водн. раствором NH₄Cl (100 мл) и насыщ. водн. раствором NaCl, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 50% этилацетатом в петролейном эфире) с получением (1R,3S)-3-(1-трет-бутил-5-{{(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетил}амино})-1H-пиразол-3-ил)циклопентил-4-нитрофенилкарбоната (11E, 5,0 г, 89%, 89%-ная чистота по результатам ЖХ-МС) в виде желтого масла. МС: 512 [M+H]⁺.

Раствор (1R,3S)-3-(1-трет-бутил-5-{{(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетил}амино})-1H-пиразол-3-ил)циклопентил-4-нитрофенилкарбоната (11E, 5,0 г, 9,8 ммоль) в муравьиной кислоте (30 мл) перемешивали при 75°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали с удалением большей части муравьиной кислоты, затем остаток растворяли в дихлорметане (30 мл) и промывали насыщ. водн. раствором NaHCO₃ (2×15 мл), водой (15 мл) и насыщ. водн. раствором NaCl (15 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 80% этилацетатом в петролейном эфире) с получением (1R,3S)-3-(3-{{(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетил}амино})-1H-пиразол-5-ил)циклопентил-4-нитрофенилкарбоната (11F, 1,7 г, 38%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС: 456 [M+H]⁺.

Раствор (1R,3S)-3-(3-{{(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетил}амино})-1H-пиразол-5-ил)циклопентил-4-нитрофенилкарбоната (11F, 4,00 г, 8,78 ммоль) и трет-бутиламина (6,42 г, 87,8 ммоль) в THF (30 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха, остаток растворяли в дихлорметане (80 мл), промывали 1M NaOH (2×20 мл) и насыщ. водн. раствором NaCl (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 3% метанолом в дихлорметане) с получением загрязненного примесями (1R,3S)-3-(3-{{(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетил}амино})-1H-пиразол-5-ил)циклопентил-трет-бутилкарбама (пример 11, 2,3 г, 67%, 73%-ная чистота по результатам ЖХВД). Вторую партию (1R,3S)-3-(3-{{(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетил}амино})-1H-пиразол-5-ил)циклопентил-4-нитрофенилкарбоната (11F, 1,50 г, 3,29 ммоль) растворяли в трет-бутиламина (10 мл) и перемешивали при 40°C в течение 1 ч. Эту реакционную смесь концентрировали досуха, и полученный таким образом неочищенный продукт объединяли с 2,3 г загрязненного примесями продукта из первой партии, указанной выше (в сумме 12,08 ммоль 11F было израсходовано в обеих партиях) и дополнительно очищали препаративной ЖХВД на колонке Phenomenex Gemini C18 250×50 мм, 10 мкм, элюируя смесью 3-45% воды (+0,05% NH₄OH) в ACN. Чистый (1R,3S)-3-(3-{{(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетил}амино})-1H-пиразол-5-ил)циклопентил-трет-бутилкарбамат (пример 11, 2,23 г, 47% для объединенных партий) был получен в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =12.10 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 6.87-6.63 (m, 2H), 6.29 (d, J=1,8 Гц, 1H), 4.96 (br s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.03 (quin, J=8,6 Гц, 1H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.25 (d, J=1,1 Гц, 3H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 2H), 1.55 (br s, 1H), 1.19 (s, 9H). МС: 390 [M+H] $^+$. Оптическое вращение $[\alpha]_D^{25} +3,5$ (с 0,8, MeOH). Хиральная чистота: 98% ее по результатам хиральной аналитической СФХ.

Пример 12: (1R,3S)-3-(3-((3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил)амино)-1H-пиразол-5-ил)циклопентил-2,2-диметилазетидин-1-карбоксилат



Пример 12

Пропилфосфоновый ангидрид (ТЗР®, 50 мас.% раствор в EtOAc, 4,41 г, 6,93 ммоль) добавляли в охлажденный (0°C) раствор 1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]циклопентил]-1H-пиразол-5-амина (11B, 780 мг, 2,31 ммоль), 3-метил-5-изоксазолуксусной кислоты (CAS# 19668-85-0, 489 мг, 3,47 ммоль) и диизопропилэтиламина (1,23 мл, 6,93 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Смесь перемешивали при 30°C в течение 1 ч, затем распределяли между дихлорметаном и полунасыщенным раствором Na_2CO_3 . Органический слой промывали насыщ. водн. раствором NaCl, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 10-50% этилацетатом в петролейном эфире) с получением N-{1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]циклопентил]-1H-пиразол-5-ил}-2-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетамида (12A, 1,1 г) в виде бесцветного масла. МС: 461 [M+H] $^+$.

Раствор N-{1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-циклопентил]-1H-пиразол-5-ил}-2-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетамида (12A, 1,1 г) в муравьиной кислоте (15 мл) перемешивали при 45°C в течение 1 ч, затем оставляли стоять при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали досуха, остаток растворяли в метаноле (30 мл) и водном NH_4OH (10 мл), и раствор перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (элюируя смесью 1/10 метанол/дихлорметан) с получением N-{1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-гидроксициклопентил]-1H-пиразол-5-ил}-2-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетамида (12B, 1,0 г) в виде светло-желтого масла. МС: 347 [M+H] $^+$.

Раствор N-{1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-гидроксициклопентил]-1H-пиразол-5-ил}-2-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетамида (12B, 1,0 г) в дихлорметане (30 мл) и THF (30 мл) обрабатывали DMAP (70,5 мг, 0,577 ммоль), пиридином (1,14 г, 14,4 ммоль) и 4-нитрофенилхлорформатом (1,16 г, 5,77 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Растворители удаляли под вакуумом, остаток растворяли в дихлорметане (30 мл), и раствор промывали последовательно насыщ. водн. раствором NH_4Cl (15 мл) и насыщ. водн. раствором NaCl (15 мл). Органический слой сушили, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 50% этилацетатом в петролейном эфире) с получением (1R,3S)-3-(1-трет-бутил-5-[[3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил]амино)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил-4-нитрофенилкарбоната (12C, 1,3 г). МС: 512 [M+H] $^+$.

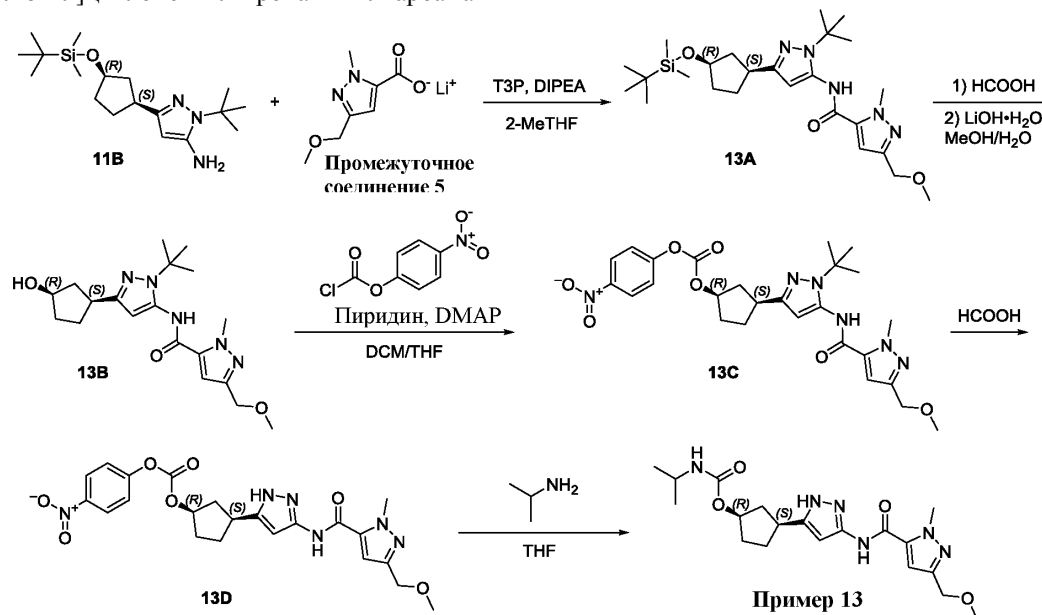
Раствор (1R,3S)-3-(1-трет-бутил-5-[[3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил]амино)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил-4-нитрофенилкарбоната (12C, 1,3 г) в муравьиной кислоте (20 мл) нагревали при 75°C в течение 16 ч. Большую часть муравьиной кислоты удаляли под вакуумом, остаток растворяли в дихлорметане (30 мл), и раствор промывали последовательно насыщ. водн. раствором NaHCO_3 (2x15 мл), водой (15 мл) и насыщ. водн. раствором NaCl (15 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 80% этилацетатом в петролейном эфире) с получением (1R,3S)-3-(3-[[3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил]амино)-1H-пиразол-5-ил)циклопентил-4-нитрофенилкарбоната (12D, 850 мг, 81% за 5 стадий в расчете на 11B) в виде белого твердого вещества. МС: 456 [M+H] $^+$.

Раствор (1R,3S)-3-(3-[[3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил]амино)-1H-пиразол-5-ил)циклопентил-4-

нитрофенилкарбоната (12D, 60 мг, 0,13 ммоль), 2,2-диметилазетидина (CAS# 1086266-55-8, 13,5 мг, 0,158 ммоль) и диизопропилэтиламина (102 мг, 0,79 ммоль) в дихлорметане (1 мл) и 2-метилтетрагидрофуране (1 мл) перемешивали при 15°C в течение 1 ч, затем концентрировали, и остаток очищали препаративной ЖХВД (на колонке Xbridge 150×30 мм×10 мкм, элюируя смесью 17-57% воды (0,05% гидроксида аммония об./об.) в ацетонитриле). После лиофилизации (1R,3S)-3-(3-((3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил)амино)-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-2,2-диметилазетидин-1-карбоксилат (пример 12, 28,21 мг, 53%) был получен в виде белого твердого вещества. МС: 402 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=12.13 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 10.62 (br s, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.03-4.91 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.71 (br t, J=8,4 Гц, 1H), 3.64 (t, J=7,5 Гц, 1H), 3.12-3.01 (m, 1H), 2.41 (dt, J=6.7, 15,5 Гц, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.77-1.57 (m, 3H), 1.37-1.27 (m, 6H). Хиральная чистота: 99% ее по результатам хиральной аналитической СФХ.

Пример 13: (1R,3S)-3-[3-((3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-карбонил)амино]-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-пропан-2-илкарбамат



Пропилфосфоновый ангидрид (ТЗР®, 50 мас.% раствор в EtOAc, 50,3 г, 79,1 ммоль) добавляли в имеющий комнатную температуру (26°C) раствор 1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]циклопентил]-1H-пиразол-5-ина (11B, 8,90 г, 26,4 ммоль), 3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата лития (промежуточное соединение 5, 5,83 г, 34,3 ммоль) и диизопропилэтиламина (10,2 г, 79,1 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (100,0 мл). Полученную смесь перемешивали при этой температуре в течение 18 ч. После концентрирования смеси досуха остаток растворяли в дихлорметане (150 мл), и раствор промывали последовательно водой (2×30 мл), насыщ. водн. раствором NaHCO₃ (2×30 мл) и насыщ. водн. раствором NaCl (30 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного N-{1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]циклопентил]-1H-пиразол-5-ил}-3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамида (13A, 12,9 г, 100%) в виде масла. МС: 490 [M+H]⁺.

Неочищенный N-{1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]циклопентил]-1H-пиразол-5-ил}-3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамида (13A, 12,9 г, 26,3 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (80 мл) и перемешивали при комнатной температуре (27°C) в течение 30 мин. Смесь концентрировали досуха, и остаток растворяли в метаноле (80 мл). Добавляли раствор гидроксида лития моногидрата (3,43 г, 81,8 ммоль) в воде (15 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре (27°C) в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха, и остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 0-80% этилацетатом в петролейном эфире) с получением N-{1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-гидроксициклопентил]-1H-пиразол-5-ил}-3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамида (13B, 8,0 г, 78%) в виде желтой смолы. МС: 376 [M+H]⁺.

Раствор N-{1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-гидроксициклопентил]-1H-пиразол-5-ил}-3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамида (13B, 8,0 г, 21 ммоль) в дихлорметане (80 мл) и THF (80 мл) обрабатывали DMAP (260 мг, 2,13 ммоль), пиридином (5,06 г, 63,9 ммоль) и 4-нитрофенилхлорформатом (8,59 г, 42,6 ммоль). Полученную желтую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 0-45% этилацетатом в петролейном эфире) с получением (1R,3S)-3-[1-трет-бутил-5-((3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)карбонил)амино]-1H-пиразол-3-ил]циклопентил-4-нитрофенилкарбоната (13C, 10,6 г, 92%) в виде светло-коричневой смолы. МС: 541 [M+H]⁺.

Раствор (1R,3S)-3-[1-трет-бутил-5-({[3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил]карбонил}амино)-1H-пиразол-3-ил]циклопентил-4-нитрофенилкарбоната (13C, 10,6 г, 19,6 ммоль) в муравьиной кислоте (80 мл) перемешивали при 70°C в течение 18 ч. Раствор концентрировали досуха. Остаток растворяли в дихлорметане (150 мл), и раствор нейтрализовали насыщ. водн. раствором NaHCO₃. Органический слой промывали водой (30 мл) и насыщ. водн. раствором NaCl (30 мл), сушили над карбонатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного (1R,3S)-3-[3-({[3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил]карбонил}амино)-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-4-нитрофенилкарбоната (13D, 8,5 г, 90%, 86%-ная чистота по результатам ЖХ-МС) в виде светло-желтого стекла. МС: 485 [M+H]⁺.

Имеющий комнатную температуру (27°C) раствор неочищенного (1R,3S)-3-[3-({[3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил]карбонил}амино)-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-4-нитрофенилкарбоната (13D, 1,7 г, 3,5 ммоль) и 2-пропиламина (1,04 г, 17,5 ммоль) в THF (30 мл) перемешивали в течение 6 ч. Раствор концентрировали досуха, и остаток объединяли с остатком из второй партии, которая была получена из 1,7 г, 3,5 ммоль 13D (в сумме 6,27 ммоль 13D было израсходовано для объединенных двух партий) с получением 3,2 г неочищенного продукта. Этот продукт очищали препаративной ЖХВД на колонке Phenomenex Gemini C18 250×50 мм×10 мкм, элюируя смесью 15-45% воды (0,05% гидроксида аммония об./об.) в ацетонитриле. После лиофилизации (1R,3S)-3-[3-({[3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил]карбонил}амино)-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-пропан-2-илкарбамат (Пример 13, 2,06 г, 78%) был получен в виде белого кристаллического твердого вещества, которое, как было установлено по результатам элементного анализа, представляет собой моногидрат (Форма 1). МС: 405 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=12.23 (br s, 1H), 10.73 (br s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.96 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 6.41 (br s, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.57 (qd, J=6.6, 13,4 Гц, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.17-2.96 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.03 (br d, J=6,8 Гц, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.73 (br d, J=8,5 Гц, 2H), 1.61 (br s, 1H), 1.03 (br d, J=6,3 Гц, 6H). Оптическое вращение [α]_D +4,8 (с 1,0, MeOH). Хиральная чистота: >99% ее по результатам хиральной аналитической СФХ. Анализ: Вычислено для C₁₉H₂₈N₆O₄·H₂O: С, 54,02; Н, 7,16; N, 19,89. Найдено: С, 53,94; Н, 7,22; N, 19,81. Указанное выше белое кристаллическое твердое вещество (500 мг) подвергали перекристаллизации из смеси 9:1 H₂O/CH₃CN (2 мл) путем нагревания до растворения и затем оставления полученного раствора стоять при комнатной температуре в течение 18 ч. В течение 18-чого периода образовывались более крупные кристаллы моногидрата (форма 1). Дифракция рентгеновских лучей на монокристалле выбранного кристалла из этого вещества дала структуру на фиг. 1.

Кристаллическое твердое вещество, полученное выше в виде моногидрата (форма 1), дополнительно характеризовали дифракцией рентгеновских лучей на порошке (ДРЛПТ).

Приборы для дифракции рентгеновских лучей на порошке.

Анализ методом дифракции рентгеновских лучей на порошке проводили, используя дифрактометр Bruker AXS D8 Advance, оснащенный источником Cu излучения. Дифрагированное излучение детектировали детектором LYNXEYE_EX с механизированными щелями. Обе первичная и вторичная оснащены щелями Соллера 2,5. Напряжение и ток на рентгеновской трубке были установлены на 40 кВ и 40 мА соответственно. Данные собирали в Тета-Тета гониометре замкнутым спаренным сканированием при длине волны Cu K-альфа от 3,0 до 40,0° 2-Тета с шагом 0,01°, используя скорость сканирования 1,0 с на шаг. Образцы подготавливали путем размещения их в кремниевом низкофоновом держателе образца. Данные собирали и анализировали с использованием программного обеспечения Bruker DIFFRAC Plus. Файл с данными ДРЛП не обрабатывали до поиска пиков. Алгоритм поиска пиков в программном обеспечении EVA применяли, чтобы сделать предварительные соотношения пиков с использованием порогового значения 1. Для обеспечения достоверности корректировки производились вручную; визуально проверяли результаты автоматизированных соотношений, и положения пиков корректировали по максимуму пика. Как правило, выбирали пики с относительной интенсивностью ≥3%. Пики, которые не были разрешены или не согласовывались с шумом, не выбирали. Типичная погрешность, связанная с положением пика из ДРЛП, установленная в USP (Фармакопея США) составляет вплоть до +/-0,2° 2-Тета (USP-941).

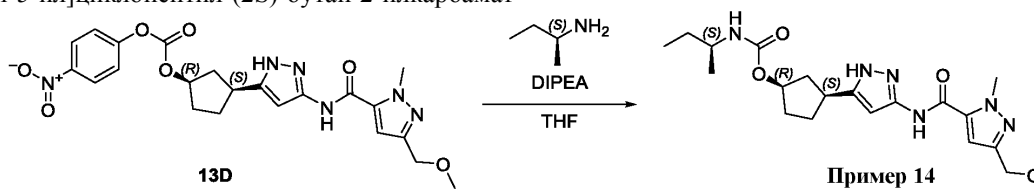
Картина ДРЛП соединения примера 13, формы 1 моногидрата, показана на фиг. 2. Перечень пиков ДРЛП и данные по относительной интенсивности для соединения примера 13, формы 1 моногидрата, (2-Тета °) представлены в табл. 1 ниже.

Таблица 1

Угол (2-тета °)	Относительная	Угол (2 тета °)	Относительная
-----------------	---------------	-----------------	---------------

$\pm 0,2 \text{ } ^\circ 2\theta$	интенсивность (%)	$\pm 0,2 \text{ } ^\circ 2\theta$	интенсивность (%)
3,9	19,5%	25,0	25,9%
9,1	18,3%	25,7	8,3%
10,4	96,5%	26,0	10,1%
11,7	64,3%	26,3	15,1%
12,9	41,4%	26,6	8,4%
16,0	15,5%	27,0	5,0%
18,2	100,0%	27,6	21,3%
18,6	14,4%	28,2	31,7%
19,4	38,1%	28,9	5,2%
19,6	20,3%	30,4	6,8%
20,0	10,5%	31,1	7,8%
20,3	20,6%	31,5	9,9%
20,6	43,0%	33,9	11,6%
20,8	26,1%	35,1	3,3%
21,0	23,7%	35,8	3,0%
22,2	20,6%	36,6	7,1%
22,7	3,4%	37,6	3,9%
23,5	22,9%	38,3	5,2%
24,2	64,0%		

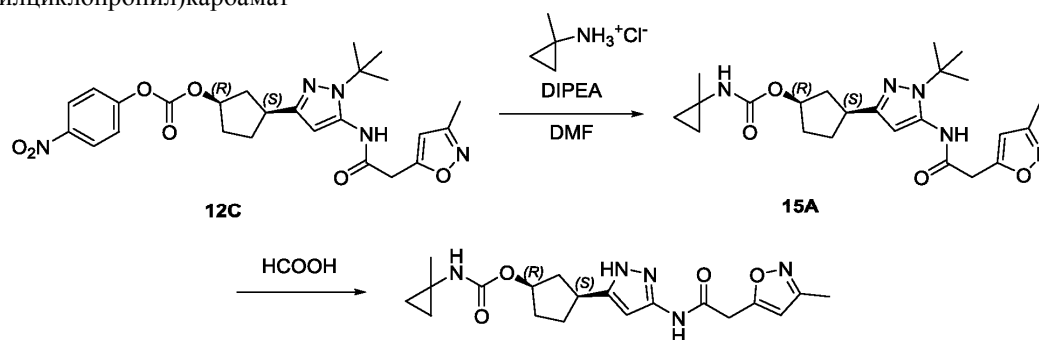
Пример 14: (1R,3S)-3-[3-({[3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил]-карбонил}амино)-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-(2S)-бутан-2-илкарбамат



Раствор неочищенного (1R,3S)-3-[3-({[3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил]карбонил}амино)-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-4-нитрофенилкарбоната (13D, 5,5 г, 11 ммоль), (S)-(+)-втор-бутиламина (1,49 г, 13,6 ммоль) и диизопропилэтиламина (4,40 г, 34,1 ммоль) в THF (100 мл) перемешивали при комнатной температуре (30°C) в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха, и остаток очищали препаративной ЖХВД на колонке Phenomenex Gemini C18 250×50 мм×10 мкм, элюируя смесью 25-45% воды (0,05% гидроксида аммония об./об.) в ацетонитриле, с получением (1R,3S)-3-[3-({[3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил]карбонил}амино)-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-(2S)-бутан-2-илкарбамата (пример 14, 3,50 г, 74%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС: 419 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ =12.23 (br s, 1H), 10.72 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.90 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 6.42 (br s, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.14-2.98 (m, 1H), 2.45 (br s, 1H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.95-1.82 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.67-1.52 (m, 1H), 1.42-1.26 (m, 2H), 1.00 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0.80 (t, J=7,4 Гц, 3H). Оптическое вращение $[\alpha]_D +16,6$ (с 2,05, MeOH). Хиральная чистота: >99% ee по результатам хиральной аналитической СФХ.

Пример 15: (1R,3S)-3-(3-{{(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил}амино}-1H-пиразол-5-ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат



Пример 15

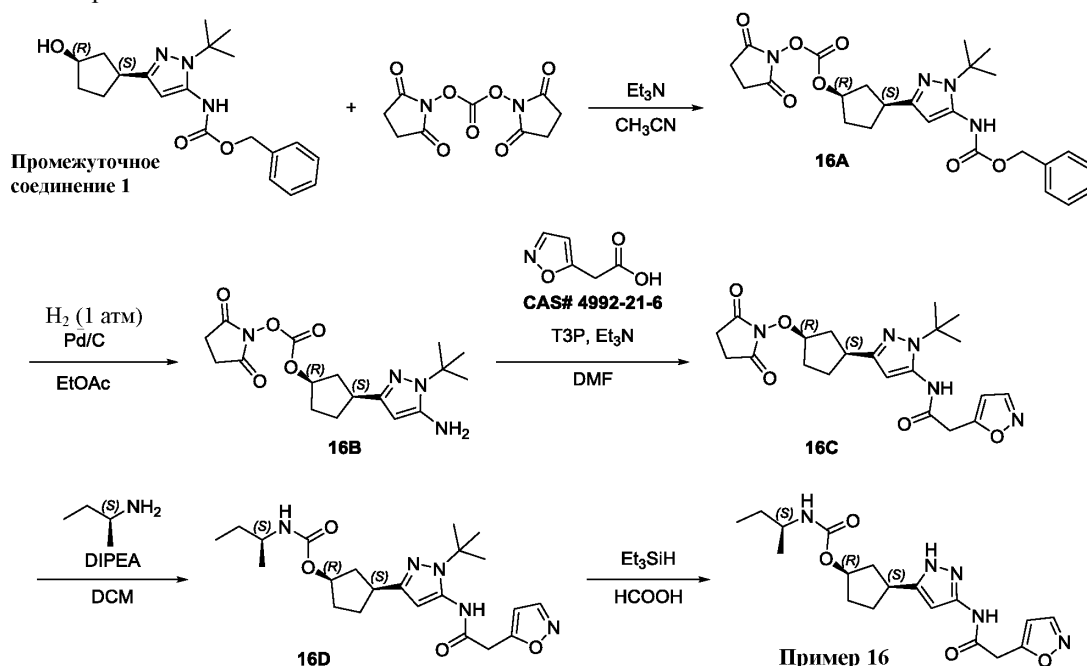
Раствор (1R,3S)-3-(1-трет-бутил-5-{{(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил}амино}-1H-пиразол-3-ил)циклопентил-4-нитрофенилкарбоната (12C, 1,64 г, 3,2 ммоль) в DMF (10,7 мл) обрабатывали 1-метилциклопропан-1-амина гидрохлоридом (516 мг, 4,8 ммоль) и диизопропилэтиламином (1,7 мл, 9,6 ммоль). Смесь перемешивали под азотом в течение 2 ч при 60°C, затем при комнатной температуре в течение ночи. После разбавления этилацетатом (150 мл) раствор промывали деионизированной водой (20 мл), 2М водн. раствором Na₂CO₃ (20 мл) и насыщ. водн. раствором NaCl (20 мл). Объединенные водные слои экстрагировали этилацетатом (30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 0-100% этилацетатом в гептане) с получением (1R,3S)-3-(1-трет-бутил-5-{{(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил}амино}-1H-пиразол-3-ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамата (15A, 1,58 г, 82%) в виде масла.

Раствор (1R,3S)-3-(1-трет-бутил-5-{{(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил}амино}-1H-пиразол-3-ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамата (15A, 1,50 г, 3,4 ммоль) в муравьиной кислоте (10 мл) нагревали в масляной бане при 100°C в течение 1 ч. Большую часть муравьиной кислоты удаляли под вакуумом. Остаток обрабатывали насыщ. водн. раствором NaHCO₃ (30 мл), затем экстрагировали этилацетатом (150 мл, затем 50 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 0-40% изопропанолом в гептане) с получением белого твердого вещества (960 мг). Это твердое вещество растворяли в ацетонитриле (20 мл) и воде (10 мл), и раствор лиофилизировали в течение ночи с получением белого твердого вещества (796 мг). Лиофилизованное вещество суспендировали в этилацетате (28 мл), перемешивали в масляной бане при 60°C в течение 1 ч и оставляли охлаждаться до комнатной температуры при перемешивании в течение еще 3 ч. Твердое вещество собирали фильтрованием и сушили (50°C, 10 мм рт. ст.) с получением (1R,3S)-3-(3-{{(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил}амино}-1H-пиразол-5-ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамата (пример 15, 565 мг, 41%) в виде белого твердого вещества. МС: 388 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=12.10 (br s, 1H), 10.61 (s, 1H), 7.34 (br s, 1H), 6.28 (br s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.14-2.94 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.99 (s, 1H), 1.93-1.80 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 2H), 1.54 (br s, 1H), 1.22 (s, 3H), 0.58 (br s, 2H), 0.49-0.42 (m, 2H). Оптическое вращение [α]_D+10,0° (c 0,2, MeOH).

Способ С.

Пример 16: (1R,3S)-3-{3-[(1,2-оксазол-5-илацетил)амино]-1H-пиразол-5-ил}-циклопентил-(2S)-бутан-2-илкарбамат



Триэтиламин (4,7 мл, 33,4 ммоль) добавляли в суспензию бензил-{1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-гидроксициклопентил]-1H-пиразол-5-ил}карбамата (промежуточное соединение 1, 5,97 г, 16,7 ммоль) в безводном ацетонитриле (50 мл). Раствор охлаждали до 0°C, затем добавляли N,N'-дисукцинимидилкарбонат (8,56 г, 33,4 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 10 мин охлаждающую баню удаляли, и смесь перемешивали при комнатной температуре (23°C) в течение 24 ч. ЖХ-МС показала присутствие непрореагировавшего исходного спирта, поэтому дополнительно добавляли N,N'-дисукцинимидилкарбонат (2,36 г; в сумме 10,92 г, 42,63 ммоль) и триэтиламин (2,8 мл; в сумме 7,5 мл, 54 ммоль), и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение еще 5 ч. Растворители удаляли под вакуумом, и остаток разбавляли этилацетатом (150 мл) и деионизированной водой (100 мл). Полученную эмульсию фильтровали под разрежением для удаления белого твердого вещества. Слои фильтрата разделяли. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (2×100 мл), и промывочные жидкости использовали для дополнительной экстракции водного слоя. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 20-70% этилацетатом в гептане) с получением бензил-{1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-[(2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси]карбонил}оксициклопентил]-1H-пиразол-5-ил}карбамата (16A, 4,5 г, 54%) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ=7.42-7.34 (m, 5H), 6.24 (br. s., 1H), 6.13 (br. s., 1H), 5.30-5.22 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.21-3.12 (m, 1H), 2.82 (s, 4H), 2.57 (ddd, J=6.7, 8.4, 14,8 Гц, 1H), 2.15-2.05 (m, 2H), 2.04-1.87 (m, 3H), 1.59 (s, 9H). МС: 499 [M+H]⁺.

Раствор бензил-{1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-[(2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси]карбонил}оксициклопентил]-1H-пиразол-5-ил}карбамата (16A, 3,5 г, 7,0 ммоль) и 10% Pd/C (1,2 г) в этилацетате (150 мл) перемешивали в атмосфере водорода из баллона при комнатной температуре (23°C) в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита, фильтровальный слой промывали этилацетатом (3×30 мл), и объединенные фильтраты концентрировали с получением неочищенного 1-[(1R,3S)-3-(5-амино-1-трет-бутил-1H-пиразол-3-ил)циклопентил]окси}карбонил}окси]-пирролидин-2,5-диона (16B), который немедленно использовали на следующей стадии. МС: 365 [M+H]⁺.

Неочищенный 1-[(1R,3S)-3-(5-амино-1-трет-бутил-1H-пиразол-3-ил)циклопентил]окси}карбонил}окси]-пирролидин-2,5-дион (16B, 7,0 ммоль максимум) растворяли в DMF (20 мл), добавляли 1,2-оксазол-5-илуксусную кислоту (CAS# 4992-21-6, 1,4 г, 11 ммоль) и пропилфосфоновый ангидрид (T3P®, 11 мл 50 мас.% раствора в EtOAc, 14 ммоль), и раствор охлаждали 0°C под азотом. Добавляли по каплям триэтиламин (3,5 мл, 25 ммоль) на протяжении 10 минут достаточно медленно, чтобы поддерживать внутреннюю температуру ниже 20°C. Охлаждающую баню удаляли, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические слои промывали насыщ. водн. раствором NaHCO₃ (2×) и насыщ. водн. раствором NaCl (1×), сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 30-100% этилацета-

том в гептане) с получением N-(1-трет-бутил-3-((1S,3R)-3-[(2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси]циклопентил)-1H-пиразол-5-ил)-2-(1,2-оксазол-5-ил)ацетамида (16C, 2,46 г, 74%) в виде белой пены.

^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ =8.35 (d, J=1,7 Гц, 1H), 6.42-6.37 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.33-5.23 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.16 (td, J=8.8, 17,2 Гц, 1H), 2.82 (s, 4H), 2.63-2.51 (m, 1H), 2.16-2.02 (m, 3H), 2.00-1.80 (m, 3H), 1.56 (s, 9H). МС: 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Раствор N-(1-трет-бутил-3-((1S,3R)-3-[(2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси]-циклопентил)-1H-пиразол-5-ил)-2-(1,2-оксазол-5-ил)ацетамида (16C, 158 мг, 0,334 ммоль), диизопропилэтиламина (0,15 мл, 0,91 ммоль) и (S)-(+)-втор-бутиламина (50 мкл, 0,50 ммоль) в дихлорметане (3,5 мл) перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (10 мл) и промывали насыщ. водн. раствором NaHCO_3 (2×3 мл), деионизированной водой (3 мл), насыщ. водн. раствором NH_4Cl (3 мл) и насыщ. водн. раствором NaCl (3 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали досуха с получением неочищенного (1R,3S)-3-{1-трет-бутил-5-[(1,2-оксазол-5-илацетил)амино]-1H-пиразол-3-ил}циклопентил-(2S)-бутан-2-илкарбамата (16D, 115,0 мг, 80%) в виде желтого геля.

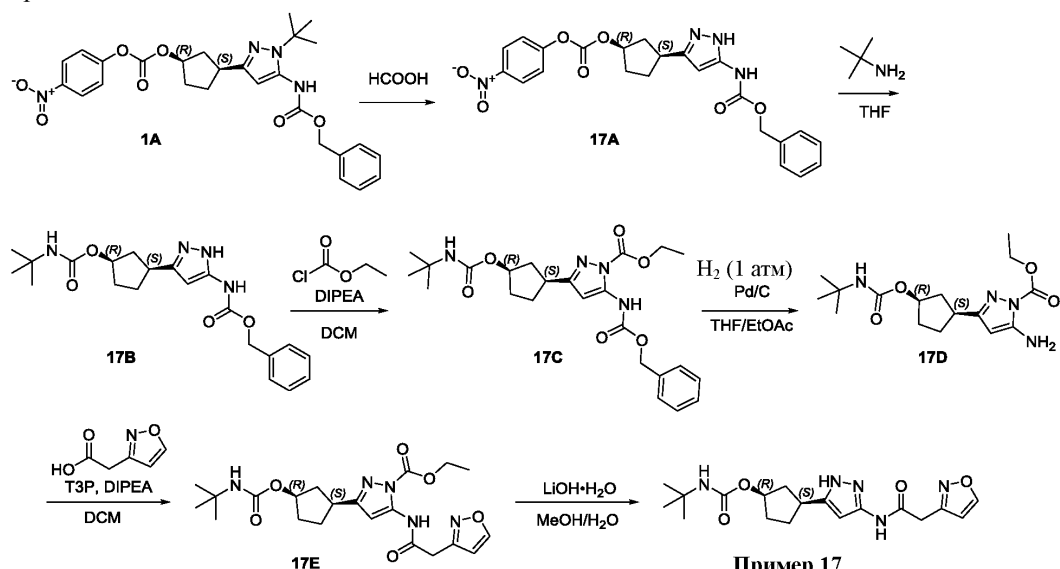
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =9.79 (s, 1H), 8.50 (d, J=1,7 Гц, 1H), 6.85 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6.40 (d, J=1,6 Гц, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.97 (br. s., 1H), 3.95 (s, 2H), 3.43-3.33 (m, 1H), 2.95 (quin, J=8,5 Гц, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 1.99-1.77 (m, 2H), 1.76-1.57 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.39-1.30 (m, 2H), 1.00 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0.79 (t, J=7,4 Гц, 3H). МС: 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Неочищенный (1R,3S)-3-{1-трет-бутил-5-[(1,2-оксазол-5-илацетил)амино]-1H-пиразол-3-ил}циклопентил-(2S)-бутан-2-илкарбамат (16D, 115,0 мг, 0,2665 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (6,0 мл) и триэтилсилане (1,5 мл) и перемешивали при 70°C в течение 18 ч. Слои полученной двухфазной смеси разделяли. Верхний триэтилсилановый слой отбрасывали. Нижний кислотный слой концентрировали досуха, растворяли в ацетонитриле и снова концентрировали досуха. Остаток сушили дополнительно под вакуумом с получением неочищенного продукта в виде воскообразного коричневого твердого вещества (109,9 мг). Добавляли ацетонитрил (5 мл), и суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный осадок собирали фильтрованием под разрежением и сушили на воздухе с получением (1R,3S)-3-{3-[(1,2-оксазол-5-илацетил)амино]-1H-пиразол-5-ил}-циклопентил-(2S)-бутан-2-илкарбамата (пример 16, 42,1 мг, 42%) в виде не совсем белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =12.11 (br. s., 1H), 10.65 (s, 1H), 8.48 (d, J=1,7 Гц, 1H), 6.87 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6.37 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6.29 (br. s., 1H), 4.98 (br. s., 1H), 3.91 (s, 2H), 3.43-3.33 (m, 1H), 3.11-2.97 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.78-1.62 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 1H), 1.41-1.27 (m, 2H), 0.99 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0.79 (t, J=7,4 Гц, 3H). МС: 376 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ D.

Пример 17: (1R,3S)-3-{3-[(1,2-оксазол-3-илацетил)амино]-1H-пиразол-5-ил}-циклопентил-трет-бутилкарбамат



Раствор (1R,3S)-3-(5-[(бензилокси)карбонил]амино)-1-трет-бутил-1H-пиразол-3-ил}циклопентил-4-нитрофенилкарбоната (1A, 5,00 г, 9,57 ммоль) в муравьиной кислоте (30 мл) перемешивали при 75°C в течение 20 ч. Смесь концентрировали досуха, и остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 50-70% этилацетатом в петролейном эфире) с получением (1R,3S)-3-(5-[(бензилокси)карбонил]амино)-1H-пиразол-3-ил}циклопентил-4-нитрофенилкарбоната (17A, 3,6 г, 81%, 82%-ная чистота по результатам ЖХ-МС) в виде светлого-желтого твердого вещества. МС: 467 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Смесь (1R,3S)-3-(5-{{(бензилокси)карбонил}амино}-1H-пиразол-3-ил)-циклопентил-4-нитрофенилкарбоната (17A, 2,2 г, 4,7 ммоль) и трет-бутиламина (1,38 г, 18,9 ммоль) в THF (40 мл) перемешивали при комнатной температуре (29°C) в течение 18 ч. Растворители удаляли под вакуумом, и остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 0-90% этилацетатом в петролейном эфире) с получением бензил-(3-{{(1S,3R)-3-[(трет-бутилкарбамоил)окси]циклопентил}-1H-пиразол-5-ил)карбамата (17B, 1,5 г, 79%) в виде светло-желтого стекла. МС: 401 [M+H]⁺.

Этилхлорформиат (970 мг, 8,94 ммоль) добавляли порциями в имеющий комнатную температуру (29°C) раствор бензил-(3-{{(1S,3R)-3-[(трет-бутилкарбамоил)окси]циклопентил}-1H-пиразол-5-ил)карбамата (17B, 1,50 г, 3,75 ммоль) и диизопропилэтиламина (1,45 г, 11,2 ммоль) в дихлорметане (30 мл), затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Раствор промывали насыщ. водн. раствором NH₄Cl (3×5 мл) и насыщ. водн. раствором NaCl (5 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного этил-5-{{(бензилокси)карбонил}амино}-3-{{(1S,3R)-3-[(трет-бутилкарбамоил)окси]циклопентил}-1H-пиразол-1-карбоксилата (17C, 2,0 г, >99%) в виде светло-желтой смолы, которую использовали без дополнительной очистки. МС: 473 [M+H]⁺.

Неочищенный этил-5-{{(бензилокси)карбонил}амино}-3-{{(1S,3R)-3-[(трет-бутилкарбамоил)окси]циклопентил}-1H-пиразол-1-карбоксилат (17C, 2,0 г, 4,2 ммоль, если чистый) растворяли в этилацетате (15 мл) и THF (15 мл). Добавляли катализатор 10% Pd/C (200 мг), дегазировали и перемешивали в атмосфере водорода из баллона при комнатной температуре (29°C) в течение 1,5 ч. Суспензию фильтровали для удаления катализатора, фильтрат концентрировали досуха, и остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 0-100% этилацетатом в петролейном эфире, затем 0-30% этилацетатом в дихлорметане) с получением этил-5-амино-3-{{(1S,3R)-3-[(трет-бутилкарбамоил)окси]циклопентил}-1H-пиразол-1-карбоксилата (17D, 900 мг, 63%, 56% из 17A) в виде светло-желтой смолы. МС: 339 [M+H]⁺.

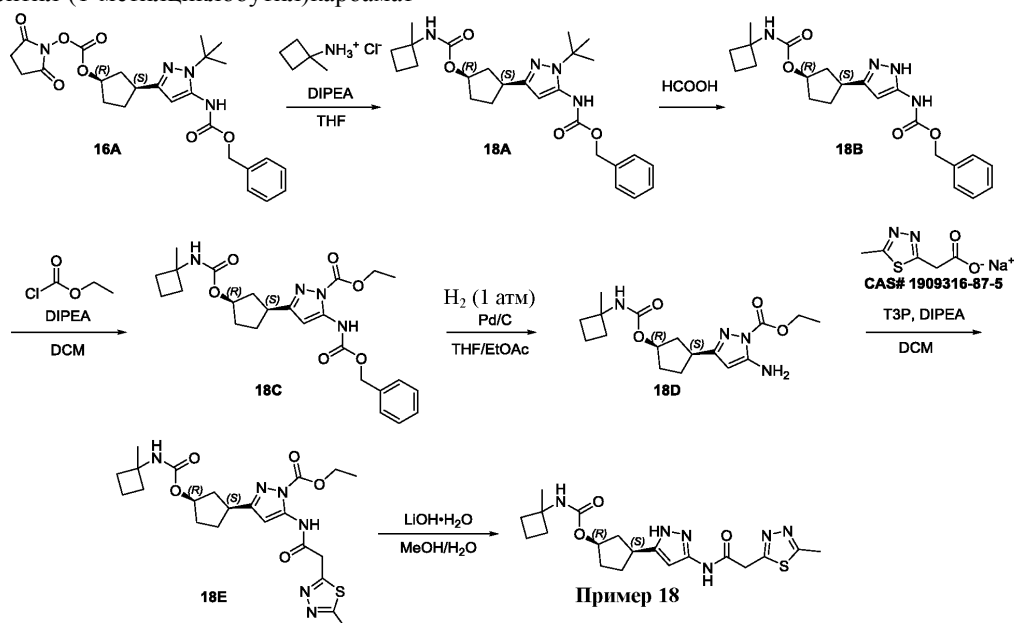
Раствор этил-5-амино-3-{{(1S,3R)-3-[(трет-бутилкарбамоил)окси]циклопентил}-1H-пиразол-1-карбоксилата (17D, 250 мг, 0,739 ммоль), диизопропилэтиламина (286 мг, 2,22 ммоль) и 1,2-оксазол-3-илуксусной кислоты (CAS# 57612-86-9, 113 мг, 0,887 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при комнатной температуре (29°C) обрабатывали пропилфосфоновым ангидридом (ТЗР®, 50 мас.% раствор в EtOAc, 1,41 г, 2,22 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Раствор разбавляли дихлорметаном (10 мл), затем промывали водой (5 мл), насыщ. водн. раствором NaHCO₃ (2×5 мл), насыщ. водн. раствором NH₄Cl (5 мл) и насыщ. водн. раствором NaCl (5 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного этил-3-{{(1S,3R)-3-[(трет-бутилкарбамоил)окси]циклопентил}-5-[(1,2-оксазол-3-илацетил)амино]-1H-пиразол-1-карбоксилата (17E, 331 мг, 100%) в виде коричневой смолы. МС: 448 [M+H]⁺.

Этот неочищенный этил-3-{{(1S,3R)-3-[(трет-бутилкарбамоил)окси]циклопентил}-5-[(1,2-оксазол-3-илацетил)амино]-1H-пиразол-1-карбоксилат (17E, 331 мг, 0,739 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл), добавляли раствор гидроксида лития моногидрата (93,1 мг, 2,22 ммоль) в воде (1 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре (30°C) в течение 1 ч. Смесь оставляли стоять в течение ночи, затем концентрировали досуха. Остаток растворяли в метаноле (3 мл), фильтровали и фильтрат очищали препаративной ЖХВД на колонке YMC-Actus Triart C18 150×30, 5 мкм, элюируя смесью 20-50% воды (0,05% гидроксида аммония об./об.) в ацетонитриле. После лиофилизации фракции, содержащей продукт, (1R,3S)-3-3-[(1,2-оксазол-3-илацетил)амино]-1H-пиразол-5-ил}циклопентил-трет-бутилкарбамат (Пример 17, 74.84 мг, 27%, 99% ее по результатам хиральной аналитической СФХ) был получен в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ=12.09 (br s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 6.76 (br s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.96 (br s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.02 (quin, J=8,7 Гц, 1H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 1H), 1.78-1.61 (m, 2H), 1.55 (br s, 1H), 1.19 (s, 9H). МС: 376 [M+H]⁺.

Способ Е.

Пример 18: (1R,3S)-3-(3-{{(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетил}амино}-1H-пиразол-5-ил)циклопентил-(1-метилциклобутил)карбамат



Раствор бензил-{{1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-{{[(2,5-диоксопирролидин-1-ил)-окси]циклопентил]-1H-пиразол-5-ил}карбамоил]окси}циклопентил]-1H-пиразол-5-ил}карбамата (16A, 1,20 г, 2,41 ммоль), 1-метилциклобутиламина гидрохлорида (CAS# 174886-05-6, 439 мг, 3,61 ммоль) и диизопропилэтиламина (1,56 г, 12,0 ммоль) в THF (15 мл) перемешивали при комнатной температуре (32°C) в течение 18 ч. Смесь концентрировали под вакуумом, и остаток растворяли в дихлорметане (25 мл). Раствор промывали водой (2×5 мл), насыщ. водн. раствором NH₄Cl (5 мл) и насыщ. водн. раствором NaCl (5 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 0-30% этилацетатом в петролейном эфире) с получением бензил-{{1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-{{[(1-метилциклобутил)карбамоил]окси}циклопентил]-1H-пиразол-5-ил}карбамоил]окси}циклопентил]-1H-пиразол-5-ил}карбамата (18A, 920 мг, 82%) в виде светло-желтой смолы. МС: 469 [M+H]⁺.

Бензил-{{1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-{{[(1-метилциклобутил)карбамоил]окси}циклопентил]-1H-пиразол-5-ил}карбамоил]окси}циклопентил]-1H-пиразол-5-ил}карбамат (18A, 920 мг, 1,96 ммоль) перемешивали в муравьиной кислоте (10 мл) при 75°C в течение 18 ч. Летучие вещества удаляли под вакуумом, и остаток распределяли между дихлорметаном (20 мл) и насыщ. водн. раствором NaHCO₃. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 0-80% этилацетатом в петролейном эфире) с получением бензил-{{3-[(1S,3R)-3-{{[(1-метилциклобутил)карбамоил]окси}циклопентил]-1H-пиразол-5-ил}карбамоил]окси}циклопентил]-1H-пиразол-5-ил}карбамата (18B, 500 мг, 62%) в виде светло-желтой смолы. МС: 435 [M+Na]⁺.

Этилхлорформиат (197 мг, 1,82 ммоль) добавляли порциями в раствор бензил-{{3-[(1S,3R)-3-{{[(1-метилциклобутил)карбамоил]окси}циклопентил]-1H-пиразол-5-ил}карбамоил]окси}циклопентил]-1H-пиразол-5-ил}карбамата (18B, 500 мг, 1,21 ммоль) и диизопропилэтиламина (470 мг, 3,64 ммоль) в дихлорметане (15 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре (35°C) в течение 4 ч, затем промывали насыщ. водн. раствором NH₄Cl (2×5 мл) и насыщ. водн. раствором NaCl (5 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного этил-5-{{[(бензилокси)карбонил]амино}-3-[(1S,3R)-3-{{[(1-метилциклобутил)карбамоил]окси}циклопентил]-1H-пиразол-1-карбоксилата (18C, 560 мг, 95%, 80%-ная чистота по результатам ЯМР) в виде светло-желтого стекла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ=9.50 (s, 1H), 7.44-7.32 (m, 5H), 7.33-7.32 (m, 1H), 6.62 (br. s., 1H), 5.22 (s, 2H), 5.17 (br. s., 1H), 4.51 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3.25-3.13 (m, 1H), 2.51-2.30 (m, 2H), 2.14-2.03 (m, 1H), 2.00-1.73 (m, 8H), 1.47 (t, J=7,2 Гц, 4H), 1.44 (s, 3H). МС: 485 [M+H]⁺; 507 [M+Na]⁺.

Суспензию неочищенного этил-5-{{[(бензилокси)карбонил]амино}-3-[(1S,3R)-3-{{[(1-метилциклобутил)карбамоил]окси}циклопентил]-1H-пиразол-1-карбоксилата (18C, 560 мг, 1,16 ммоль) и катализатора Pd/C (влажный, 50 мас.% 150 мг) в этилацетате (10 мл) и THF (10 мл) дегазировали, заполняли водородом, затем перемешивали в атмосфере водорода из баллона при комнатной температуре в течение 1 ч. Катализатор удаляли фильтрованием, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного этил-5-амино-3-[(1S,3R)-3-{{[(1-метилциклобутил)карбамоил]окси}циклопентил]-1H-пиразол-1-карбоксилата (18D, 430 мг, 100% неочищенного) в виде светло-желтой смолы. МС: 351 [M+H]⁺; 373 [M+Na]⁺.

Неочищенный этил-5-амино-3-[(1S,3R)-3-{{[(1-метилциклобутил)карбамоил]окси}циклопентил]-1H-пиразол-1-карбоксилат (18D, 100,0 мг, 0,285 ммоль) и 2-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетат натрия

(CAS# 1909316-87-5, 77,6 мг, 0,428 ммоль) суспендировали в дихлорметане (10 мл) при комнатной температуре (35°C). Добавляли диизопропилэтиламин (184 мг, 1,43 ммоль) и пропилфосфоновый ангидрид (ТЗР®, 50 мас.% раствор в EtOAc, 545 мг, 0,856 ммоль), и полученный раствор перемешивали при 35°C в течение 3 ч. Реакционную смесь промывали водой (3 мл), насыщ. водн. раствором NH₄Cl (2×3 мл) и насыщ. водн. раствором NaCl (3 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного этил-3-[(1S,3R)-3-[[1-(1-метилциклобутил)карбамоил]окси]циклопентил]-5-[[5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетил]амино]-1H-пиразол-1-карбоксилата (18E, 140 мг, 100% неочищенного) в виде светло-желтой смолы. МС: 513 [M+Na].

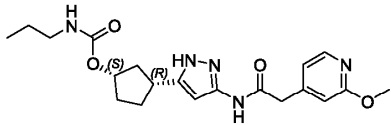
Смесь неочищенного этил-3-[(1S,3R)-3-[[1-(1-метилциклобутил)карбамоил]окси]циклопентил]-5-[[5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетил]амино]-1H-пиразол-1-карбоксилата (18E, 140 мг, 0,285 ммоль) и гидроксида лития моногидрата (35,9 мг, 0,856 ммоль) в метаноле (5 мл) и воде (1 мл) перемешивали при комнатной температуре (35°C) в течение 30 минут, затем оставляли стоять в течение ночи. Суспензию концентрировали до примерно 3 мл, твердое вещество удаляли фильтрованием, и фильтрат очищали препаративной ЖХВД на колонке DuraShell 150×25 мм×5 мкм, элюируя смесью 27-47% воды (0,05% гидроксида аммония об./об.) в ацетонитриле. После лиофилизации фракции, содержащей продукт, (1R,3S)-3-(3-[[5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетил]амино]-1H-пиразол-5-ил)циклопентил-(1-метилцикло-бутил)карбамат (пример 18, 30,89 мг, 26%, >99% ее по результатам хиральной аналитической СФХ) был получен в виде белого твердого вещества.

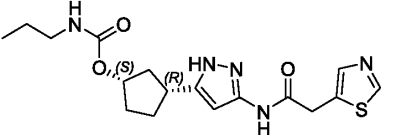
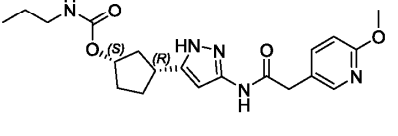
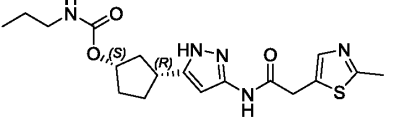
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ=12.14 (br s, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.18 (br s, 1H), 6.30 (br s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.13-2.95 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.21 (br s, 2H), 1.99 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 4H), 1.57 (br s, 1H), 1.34-1.23 (m, 3H). МС: 419 [M+H]⁺.

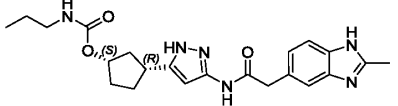
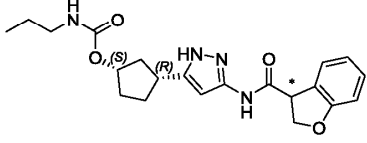
Дополнительные соединения по изобретению были получены, модифицируя способы, проиллюстрированные в данном документе. При наличии хиральных исходных реагентов соединения получали и выделяли в виде единственных стереоизомеров, имеющих известную абсолютную конфигурацию, которая указана символами (R) и (S) на их структурах. При использовании рацемических исходных реагентов проводили синтез с получением соединений в виде смеси диастереомеров, и затем ее разделяли на единственные стереоизомеры подходящим методом хиральной препаративной ЖХВД или СФХ, после чего определяли характеристики и тестировали. В этих случаях известные стереоцентры изображены клиновидными связями и обозначены символами (R) и (S); неизвестные стереоцентры изображены помеченными звездочкой сплошными связями, и разъяснение приведено в табл. 2. Если известна относительная стереохимия, но не абсолютная стереохимия, то структуры изображены с помеченными звездочкой клиновидными связями без символов (R) и/или (S), и разъяснение приведено в табл. 2.

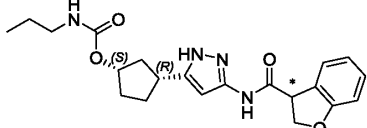
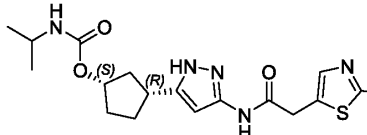
Выбранные соединения и характеризующие их данные представлены в табл. 2 ниже.

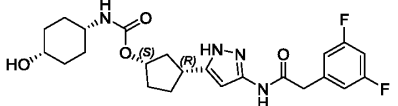
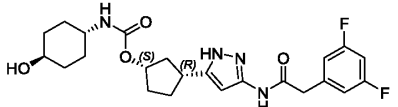
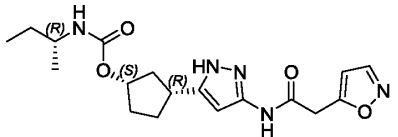
Таблица 2

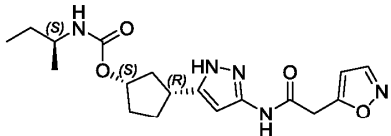
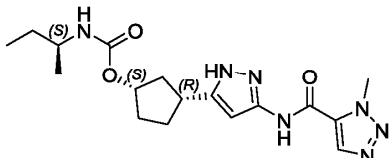
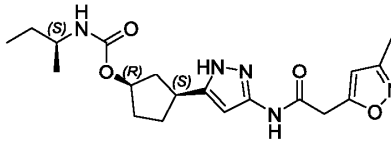
Пример № (Способ)	Структура; название согласно IUPAC; стереохимия; примечания	ЖХ-МС [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (м.д.); ¹⁹ F ЯМР (м.д.); оптическое вращение; условия хиральной ЖХВД/СФХ
19 (A)	 <p>(1S,3R)-3-(3-[[2-метокси-пиридин-4-ил)ацетил]амино]-1H-пиразол-5-ил)циклопентил-пропилкарбамат Все стереоцентры известны</p>	402,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 11.32-10.73 (m, 1H), 9.43 (br s, 1H), 8.03 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6.77 (d, J=4,8 Гц, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.47 (br s, 1H), 5.17 (br t, J=5,8 Гц, 1H), 5.09 (br s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.11-2.97 (m, 3H), 2.45-2.31 (m, 1H), 2.00 (br d, J=4,8 Гц, 1H), 1.91-1.68 (m, 4H), 1.50-1.36 (m, 2H), 0.84 (br t, J=7,3 Гц, 3H)

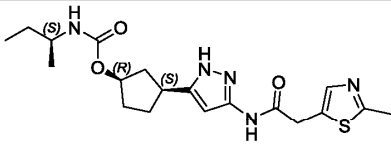
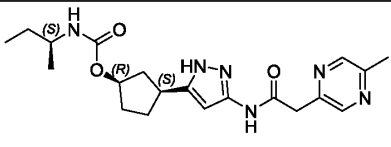
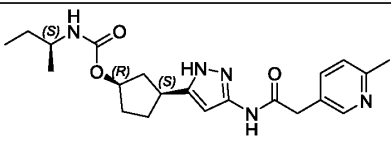
20 (A)	 <p>(1<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-{3-[(1,3-тиазол-5-илацетил)амино]-1<i>H</i>-пиразол-5-ил}циклопентил-пропилкарбамат Все стереоцентры известны</p>	378,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.10 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.04 (br t, J=5,3 Гц, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.03-4.95 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.11-2.98 (m, 1H), 2.91 (q, J=6,4 Гц, 2H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.77-1.53 (m, 3H), 1.44-1.31 (m, 2H), 0.81(t, J=7,4 Гц, 3H)
21 (A)	 <p>(1<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-(3-{[(6-метоксипиридин-3-ил)ацетил]амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-пропилкарбамат Все стереоцентры известны</p>	402,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 9.93 (s, 1H), 8.21-8.12 (m, 1H), 8.09 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7.56 (dd, J=2.5, 8,5 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6.62-6.49 (m, 1H), 5.21-5.14 (m, 1H), 4.90-4.82 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.20-3.01 (m, 3H), 2.46 (ddd, J=6.8, 8.7, 14,9 Гц, 1H), 2.15-2.06(m, 1H), 1.98-1.76 (m, 4H), 1.56-1.42 (m, 2H), 0.93-0.85 (m, 3H)
22 (A)	 <p>(1<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-(3-{[(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)ацетил]амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-пропилкарбамат Все стереоцентры известны</p>	392,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 10.24 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.64-6.50 (m, 1H), 5.22-5.13 (m, 1H), 4.98-4.87 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.21-3.00 (m, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.57-2.43 (m, 1H), 2.17-2.04 (m, 1H), 1.99-1.77 (m, 4H), 1.57-1.41 (m, 2H), 0.90 (t, J=7,4 Гц, 3H)

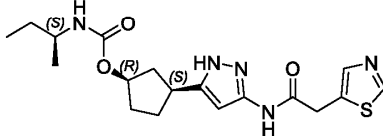
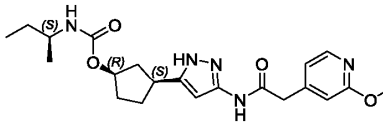
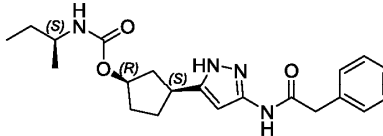
<p>23 (A)</p>	 <p>(1<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-(3-{{(2-метил-1<i>H</i>-бензимидазол-5-ил)ацетил]амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-пропилкарбамат Все стереоцентры известны</p>	<p>425,3</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12.34-11.82 (m, 2H), 10.46 (br s, 1H), 7.62-7.27 (m, 2H), 7.20-6.92 (m, 2H), 6.41-6.13 (m, 1H), 5.16-4.78 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.11-2.96 (m, 1H), 2.90 (q, J=6,5 Гц, 2H), 2.49-2.36 (m, 4H), 2.05-1.81 (m, 2H), 1.76-1.50 (m, 3H), 1.44-1.27 (m, 2H), 0.90-0.69 (m, 3H)</p>
<p>24 (A)</p>	 <p>(1<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-(3-{{(3ζ)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-илкарбонил]амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-пропилкарбамат – Изомер А Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в дигидробензофуране не определяли</p>	<p>399,3</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12.12 (br s, 1H), 10.81 (s, 1H), 7.30 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7.14 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7.02 (br t, J=5,6 Гц, 1H), 6.83 (t, J=7,4 Гц, 1H), 6.78 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.78 (dd, J=6.3, 8,8 Гц, 1H), 4.64 (t, J=9,2 Гц, 1H), 4.45 (dd, J=6.4, 9,2 Гц, 1H), 3.12-2.96 (m, 1H), 2.89 (q, J=6,7 Гц, 2H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.06-1.94 (m, 1H), 1.93-1.79 (m, 1H), 1.77-1.62 (m, 2H), 1.60-1.48 (m, 1H), 1.44-1.27 (m, 2H), 0.79 (t, J=7,4 Гц, 3H) [α]_D²⁵ -42,0 (с 0,1, MeOH) Пик 1 из 2: Колонка: SS WHELK-O1 (250 мм x 50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 40% IPA (0,1% NH₃·H₂O) в CO₂; скорость потока: 6,5 мл/мин; температура колонки 40°C</p>

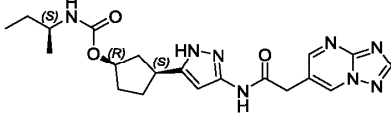
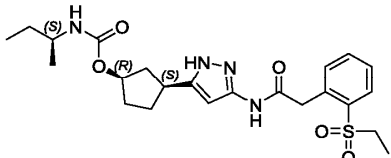
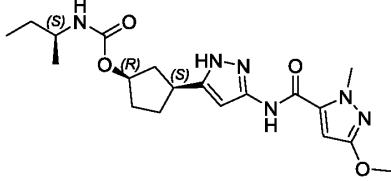
<p>25 (A)</p>	 <p>(1<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-(3-{{[(3<i>S</i>)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-илкарбонил]амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил}циклопентилпропилкарбамат – Изомер В Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в дигидробензофуране не определяли</p>	<p>399,3</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12.12 (br s, 1H), 10.80 (s, 1H), 7.30 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7.14 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7.03 (br t, J=5,4 Гц, 1H), 6.83 (t, J=7,2 Гц, 1H), 6.78 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6.28 (br s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.78 (dd, J=6.3, 8,8 Гц, 1H), 4.64 (t, J=9,2 Гц, 1H), 4.45 (dd, J=6.3, 9,3 Гц, 1H), 3.11-2.97 (m, 1H), 2.89 (q, J=6,6 Гц, 2H), 2.48-2.37 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 1H), 1.76-1.62 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 1H), 1.44-1.29 (m, 2H), 0.80 (t, J=7,4 Гц, 3H) [α]_D²⁵ +39,3 (c 0,1, MeOH) Пик 2 из 2: Колонка: SS WHELK-O1 (250 мм x 50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 40% IPA (0,1% NH₃·H₂O) в CO₂; скорость потока: 6,5 мл/мин; температура колошки 40°C</p>
<p>26 (A)</p>	 <p>(1<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-(3-{{[(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)ацетил]амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил}циклопентилпропан-2-илкарбамат Все стереоцентры известны</p>	<p>392,3</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12.09 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.95 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.65-3.48 (m, 1H), 3.16-2.93 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 1H), 1.77-1.63 (m, 2H), 1.55 (br t, J=13,7 Гц, 1H), 1.02 (br d, J=6,3 Гц, 6H)</p>

<p>27 (B)</p>	 <p>(1<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-(3-{{[(3,5-дифторфенил)ацетил]амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил}циклопентил-(<i>цис</i>-4-гидроксициклогексил)карбамат</p> <p>Все стереоцентры известны; циклогексильное кольцо представляет собой <i>мезо</i>- <i>N,O</i>-<i>цис</i>.</p>	<p>463,4</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12.08 (br s, 1H), 10.57 (s, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 7.02 (br d, J=6,3 Гц, 2H), 6.97 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 6.27 (br s, 1H), 4.96 (br d, J=1,8 Гц, 1H), 4.31 (br s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.30-3.19 (m, 1H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.46-2.38 (m, 1H), 1.98 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.61-1.48 (m, 5H), 1.41 (br d, J=10,3 Гц, 4H)</p>
<p>28 (B)</p>	 <p>(1<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-(3-{{[(3,5-дифторфенил)ацетил]амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил}циклопентил-(<i>транс</i>-4-гидроксициклогексил)карбамат</p> <p>Все стереоцентры известны; циклогексильное кольцо представляет собой <i>мезо</i>- <i>N,O</i>-<i>транс</i>.</p>	<p>463,4</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12.09 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 7.16-7.07 (m, 1H), 7.06-6.98 (m, 2H), 6.92 (br d, J=7,5 Гц, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.01-4.91 (m, 1H), 4.53 (d, J=4,3 Гц, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.22-3.13 (m, 1H), 3.04-2.95 (m, 1H), 2.43-2.37 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.86 (ddd, J=2.8, 6.7, 9.9 Гц, 1H), 1.81-1.61 (m, 7H), 1.59-1.50 (m, 1H), 1.20-1.07 (m, 4H)</p>
<p>29 (C)</p>	 <p>(1<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-{3-[(1,2-оксазол-5-илацетил)амино]-1<i>H</i>-пиразол-5-ил}циклопентил-(2<i>R</i>)-бутан-2-илкарбамат</p> <p>Все стереоцентры известны</p>	<p>376,2</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12.13 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.49 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6.88 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.39-3.36 (m, 1H), 3.12-2.94 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.79-1.50 (m, 3H), 1.46-1.27 (m,</p>

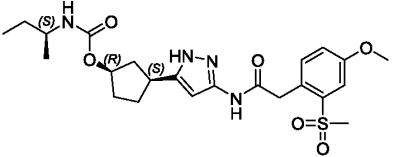
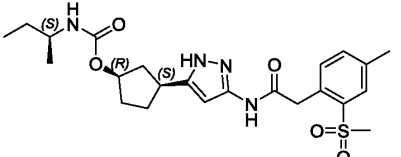
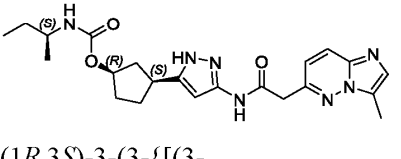
			2H), 1.00 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0.80 (br t, J=7,4 Гц, 3H) [α] _D ²⁵ +3,6 (c 0,11, MeOH)
30 (C)	 <p>(1<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-{3-[(1,2-оксазол-5-илацетил)амино]-1<i>H</i>-пиразол-5-ил}циклопентил-(2<i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат Все стереоцентры известны</p>	376,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.13 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.49 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6.88 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.36 (d, J=2,8 Гц, 1H), 3.12-2.98 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.94-1.79 (m, 1H), 1.77-1.51 (m, 3H), 1.41-1.29 (m, 2H), 1.00 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0.79 (t, J=7,4 Гц, 3H) [α] _D ²⁵ -15,0 (c 0,11, MeOH)
31 (A)	 <p>(1<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-(3-[(1-метил-1<i>H</i>-1,2,3-триазол-5-ил)карбонил]амино)-1<i>H</i>-пиразол-5-ил}циклопентил-(2<i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат Все стереоцентры известны</p>	376,4	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.33 (br s, 1H), 11.15 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 6.91 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.13-3.01 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.79-1.68 (m, 2H), 1.67-1.56 (m, 1H), 1.40-1.28 (m, 2H), 1.00 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0.81 (t, J=7,3 Гц, 3H)
32 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-[(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил]амино)-1<i>H</i>-пиразол-5-ил}циклопентил-(2<i>S</i>)-</p>	390,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.12 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 6.89 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 6.30 (br s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.10-2.99 (m, 1H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.06-1.82

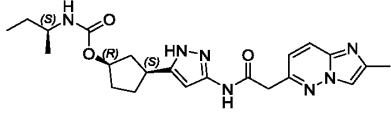
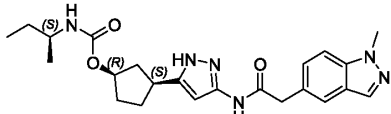
	<p>бутан-2-илкарбамат</p> <p>Все стереоцентры известны</p>		<p>(m, 2H), 1.77-1.51 (m, 3H), 1.41-1.27 (m, 2H), 1.00 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0.80 (t, J=7,4 Гц, 3H)</p>
33 (A)	 <p>(1R,3S)-3-(3-((2S)-бутан-2-илкарбаматокси)циклопент-1-ен-1-ил)-1H-пиразол-5-илацетиламино</p> <p>Все стереоцентры известны</p>	406,2	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12.08 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.86 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 6.29 (br s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.34 (br s, 1H), 3.12-2.97 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 1H), 1.43-1.27 (m, 2H), 1.00 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0.80 (t, J=7,4 Гц, 3H)</p>
34 (A)	 <p>(1R,3S)-3-(3-((2S)-бутан-2-илкарбаматокси)циклопент-1-ен-1-ил)-1H-пиразол-5-илацетиламино</p> <p>Все стереоцентры известны</p>	401,4	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12.08 (br s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.47 (d, J=13,6 Гц, 2H), 6.88 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.11-2.97 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.45 (br d, J=6,0 Гц, 1H), 2.07-1.80 (m, 2H), 1.78-1.49 (m, 3H), 1.40-1.26 (m, 2H), 0.99 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0.78 (t, J=7,3 Гц, 3H)</p>
35 (A)	 <p>(1R,3S)-3-(3-((2S)-бутан-2-илкарбаматокси)циклопент-1-ен-1-ил)-1H-пиразол-5-илацетиламино</p> <p>Все стереоцентры известны</p>	400,4	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12.06 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.34 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7.58 (dd, J=2.3, 8,0 Гц, 1H), 7.18 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6.86 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.34-3.31 (m, 1H), 3.10-2.93 (m, 1H), 2.47-2.39 (m, 4H),</p>

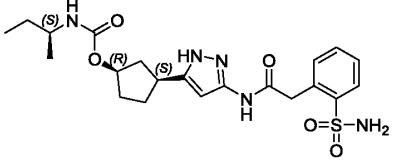
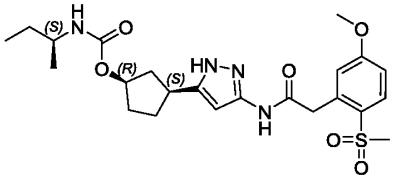
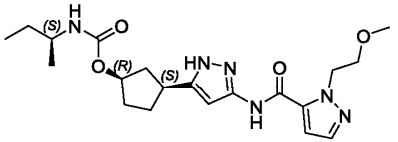
			2.03-1.93 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.75-1.61 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.32 (td, J=7.1, 11,1 Гц, 2H), 0.99 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0.78 (t, J=7,4 Гц, 3H)
36 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-{3-[(1,3-тиазол-5-илацетил)амино]-1<i>H</i>-пиразол-5-ил}циклопентил-(2<i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат</p> <p>Все стереоцентры известны</p>	392,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.11 (br s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.88 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 6.30 (br s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 4.05-3.79 (m, 2H), 3.36-3.31 (m, 1H), 3.12-2.98 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.07-1.81 (m, 2H), 1.77-1.52 (m, 3H), 1.42-1.26 (m, 2H), 1.00 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0.79 (t, J=7,4 Гц, 3H)
37 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{[(2-метоксипиридин-4-ил)ацетил]амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-(2<i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат</p> <p>Все стереоцентры известны</p>	416,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.09 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.08 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6.98-6.81 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.28 (br s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.35 (br s, 1H), 3.10-2.96 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.04-1.81 (m, 2H), 1.78-1.52 (m, 3H), 1.42-1.25 (m, 2H), 1.00 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0.79 (t, J=7,4 Гц, 3H)
38 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-{3-[(фенилацетил)амино]-1<i>H</i>-пиразол-5-ил}циклопентил-(2<i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат</p>	385,4	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.06 (s, 1H), 10.51 (br s, 1H), 7.34-7.27 (m, 4H), 7.27-7.20 (m, 1H), 6.87 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 6.29 (br s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.36-3.30 (m, 1H), 3.09-2.96 (m, 1H), 2.45 (td,

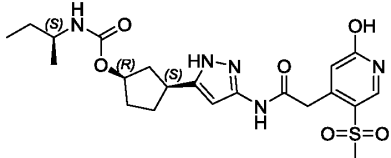
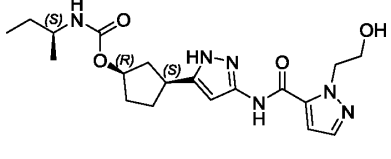
	Все стереоцентры известны		J=7.2, 14,0 Гц, 1H), 2.05-1.80 (m, 2H), 1.77-1.50 (m, 3H), 1.40-1.26 (m, 2H), 1.00 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0.79 (t, J=7,4 Гц, 3H)
39 (A)	 <p>(1R,3S)-3-{3-[[([1,2,4]триазоло[1,5-α]пиримидин-6-илацетил)амино]-1H-пиразол-5-ил}циклопентил-(2S)-бутан-2-илкарбамат Все стереоцентры известны</p>	427,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.11 (br s, 1H), 10.66 (s, 1H), 9.33 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8.84 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8.71-8.56 (m, 1H), 6.94-6.72 (m, 1H), 6.28 (br s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.42 (br d, J=4,8 Гц, 1H), 3.15-2.91 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.07-1.80 (m, 2H), 1.78-1.50 (m, 3H), 1.45-1.22 (m, 2H), 1.06-0.89 (m, 3H), 0.85-0.68 (m, 3H)
40 (A)	 <p>(1R,3S)-3-[3-({[2-(этилсульфонил)фенил]ацетил}-амино)-1H-пиразол-5-ил}циклопентил-(2S)-бутан-2-илкарбамат Все стереоцентры известны</p>	477,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.09 (br s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.04-7.85 (m, 1H), 7.70 (dt, J=1.1, 7,5 Гц, 1H), 7.59-7.48 (m, 2H), 6.87 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 6.26 (br s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.37-3.29 (m, 3H), 3.10-2.96 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.07-1.79 (m, 2H), 1.77-1.48 (m, 3H), 1.42-1.24 (m, 2H), 1.12 (t, J=7,4 Гц, 3H), 0.99 (br d, J=6,5 Гц, 3H), 0.78 (t, J=7,4 Гц, 3H)
41 (A)	 <p>(1R,3S)-3-(3-{{[3-метокси-1-</p>	405,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.24 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 6.89 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.42 (br s, 1H), 5.00 (br d, J=4,1 Гц, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.78

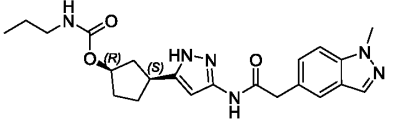
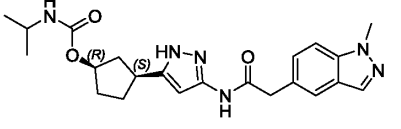
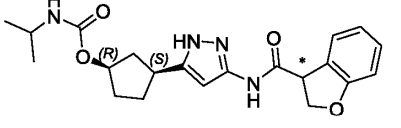
	метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)карбонил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат Все стереоцентры известны		(s, 3H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.13-3.02 (m, 1H), 2.56-2.52 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.67-1.57 (m, 1H), 1.43-1.31 (m, 2H), 1.01 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0.81 (t, J=7,4 Гц, 3H)
42 (A)	 (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)карбонил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат Все стереоцентры известны	375,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 11.39 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 6.64 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.05 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 5.59 (br s, 1H), 4.16 (br s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.32-2.18 (m, 1H), 1.72-1.68 (m, 1H), 1.27-1.14 (m, 1H), 1.12-1.00 (m, 1H), 0.97-0.84 (m, 2H), 0.82-0.72 (m, 1H), 0.58-0.44 (m, 2H), 0.16 (d, J=6,6 Гц, 3H), -0.04 (t, J=7,4 Гц, 3H)
43 (A)	 (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[[1,3]тиазоло[4,5- <i>b</i>]пиридин-7-илкарбонил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат Все стереоцентры известны	429,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.40 (s, 1H), 11.49 (br s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.93 (d, J=5,0 Гц, 1H), 8.37 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6.92 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 6.56 (br s, 1H), 5.03 (br s, 1H), 3.34-3.31 (m, 1H), 3.20-3.08 (m, 1H), 2.48 (br s, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 1H), 1.77 (br d, J=9,8 Гц, 2H), 1.66 (br t, J=14,1 Гц, 1H), 1.44-1.30 (m, 2H), 1.02 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0.81 (t, J=7,4 Гц, 3H)

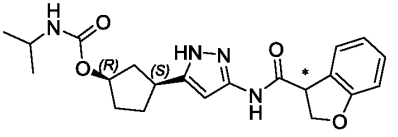
44 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-[3-({[4-метокси-2-(метилсульфонил)фенил]ацетил}-амино)-1<i>H</i>-пиразол-5-ил]циклопентил-(2<i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат</p> <p>Все стереоцентры известны</p>	493,4	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.06 (br s, 1H), 10.53 (br s, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.25 (dd, J=2.6, 8,4 Гц, 1H), 6.86 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 6.25 (br s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.37 (br s, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.08-2.95 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.76-1.62 (m, 2H), 1.59-1.48 (m, 1H), 1.38-1.26 (m, 2H), 0.98 (br d, J=6,5 Гц, 3H), 0.77 (br t, J=7,3 Гц, 3H)
45 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-[3-({[4-метил-2-(метилсульфонил)фенил]ацетил}-амино)-1<i>H</i>-пиразол-5-ил]циклопентил-(2<i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат</p> <p>Все стереоцентры известны</p>	477,1	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.08 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.49 (d, J=6,5 Гц, 1H), 7.38 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6.88 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.31-3.23 (m, 4H), 3.11-2.96 (m, 1H), 2.48-2.44 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.99 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.76-1.63 (m, 2H), 1.62-1.50 (m, 1H), 1.33 (br dd, J=6.9, 11,2 Гц, 2H), 0.99 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0.78 (t, J=7,3 Гц, 3H)
46 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{[3-метилимидазо[1,2-<i>b</i>]пиридазин-6-ил]ацетил}амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-(2<i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат</p> <p>Все стереоцентры известны</p>	440,4	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 10.72 (br s, 1H), 10.11 (br s, 1H), 7.84 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.56 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7.07 (d, J=9,3 Гц, 1H), 6.62 (br s, 1H), 5.17 (br s, 1H), 4.66

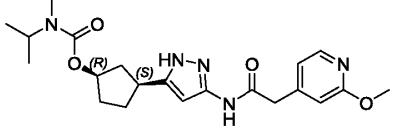
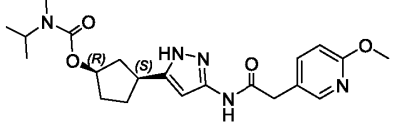
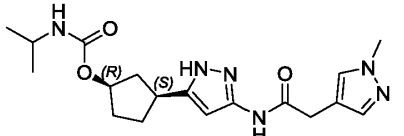
	<p>5-ил)циклопентил-(2S)-бутан-2-илкарбамат</p> <p>Все стереоцентры известны</p>		<p>(br d, J=7,9 Гц, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.65-3.53 (m, 1H), 3.19 (quin, J=8,2 Гц, 1H), 2.56-2.43 (m, 4H), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.98-1.84 (m, 4H), 1.47-1.34 (m, 2H), 1.15-1.01 (m, 3H), 0.85 (t, J=7,4 Гц, 3H)</p>
47 (A)	 <p>(1R,3S)-3-(3-{{[2-метилимидазо[1,2-<i>b</i>]пиридазин-6-ил]ацетил}амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-(2S)-бутан-2-илкарбамат</p> <p>Все стереоцентры известны</p>	440,4	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12.11 (br s, 1H), 10.69 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.15 (d, J=9,3 Гц, 1H), 6.87 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 6.29 (br s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.38 (br s, 1H), 3.10-2.97 (m, 1H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.06-1.80 (m, 2H), 1.78-1.49 (m, 3H), 1.42-1.24 (m, 2H), 0.99 (br d, J=6,5 Гц, 3H), 0.78 (br t, J=7,3 Гц, 3H)</p>
48 (A)	 <p>(1R,3S)-3-(3-{{[1-метил-1<i>H</i>-индазол-5-ил]ацетил}амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-(2S)-бутан-2-илкарбамат</p> <p>Все стереоцентры известны</p>	439,4	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12.05 (br s, 1H), 10.51 (br s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7.35 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 6.86 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 6.28 (br s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.30 (br s, 1H), 3.11-2.92 (m, 1H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.04-1.91 (m, 1H), 1.85 (br d, J=5,8 Гц, 1H), 1.76-1.61 (m, 2H), 1.54 (br s, 1H), 1.43-1.15 (m, 2H), 0.98 (br d, J=6,5 Гц, 3H), 0.77 (br t, J=7,2 Гц, 3H)</p>

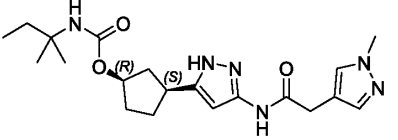
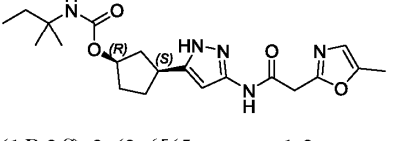
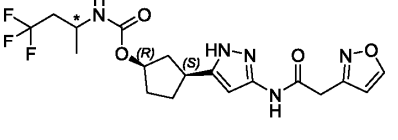
49 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(2- сульфамоилфенил)ацетил]- амино}-1<i>H</i>-пиразол-5- ил)циклопентил-(2<i>S</i>)-бутан-2- илкарбамат Все стереоцентры известны</p>	463,8 ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.25-11.99 (m, 1H), 10.67-10.42 (m, 1H), 7.91 (br d, J=6,6 Гц, 1H), 7.56 (br d, J=6,0 Гц, 1H), 7.46 (br s, 4H), 6.88 (br d, J=6,1 Гц, 1H), 6.28 (br s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.12 (br s, 2H), 3.47-3.42 (m, 1H), 3.03 (br s, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H), 1.98 (br s, 1H), 1.87 (br s, 1H), 1.69 (br s, 2H), 1.56 (br s, 1H), 1.34 (br s, 2H), 0.99 (br s, 3H), 0.79 (br s, 3H)
50 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-[3-{{[5-метокси-2- (метилсульфонил)фенил]ацетил} -амино)-1<i>H</i>-пиразол-5- ил]циклопентил-(2<i>S</i>)-бутан-2- илкарбамат Все стереоцентры известны</p>	492,9 ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.08 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 7.89 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7.17-6.99 (m, 2H), 6.87 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.39 (br s, 1H), 3.22 (s, 2H), 3.27-3.15 (m, 1H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.44 (br d, J=6,5 Гц, 1H), 2.08-1.79 (m, 2H), 1.78-1.47 (m, 3H), 1.42-1.24 (m, 2H), 0.99 (br d, J=6,5 Гц, 3H), 0.82-0.73 (m, 1H), 0.78 (br t, J=7,4 Гц, 2H)
51 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-[3-{{[1-(2- метоксизтил)-1<i>H</i>-пиразол-5- ил]карбонил}амино)-1<i>H</i>-пиразол- 5-ил]циклопентил-(2<i>S</i>)-бутан-2-</p>	419,3 ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.24 (br s, 1H), 10.74 (br s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.12 (br s, 1H), 6.90 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 6.42 (br s, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.69 (br t, J=5,6 Гц, 2H), 3.66 (br t, J=5,6 Гц, 2H), 3.46 (br s, 1H), 3.18 (s,

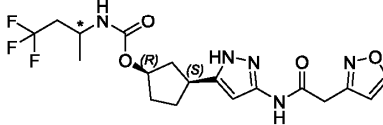
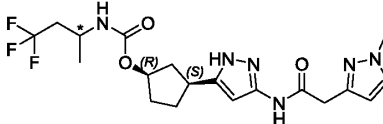
	илкарбамат Все стереоцентры известны		3H), 3.12-3.00 (m, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.03 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.79-1.68 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.44-1.22 (m, 2H), 1.00 (br d, J=6,5 Гц, 3H), 0.80 (t, J=7,3 Гц, 3H)
52 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-[3-({[2-гидрокси-5-(метилсульфонил)пиридин-4-ил]ацетил}амино)-1<i>H</i>-пиразол-5-ил]циклопентил-(2<i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат Все стереоцентры известны</p>	479,9	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.52-11.80 (m, 2H), 10.60 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.89 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.27 (br s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.39 (br s, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.09-2.98 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.09-1.95 (m, 1H), 1.87 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 1.78-1.64 (m, 2H), 1.63-1.50 (m, 1H), 1.34 (br dd, J=6.9, 11,4 Гц, 2H), 1.00 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0.79 (t, J=7,4 Гц, 3H)
53 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-[3-({[1-(2-гидроксиэтил)-1<i>H</i>-пиразол-5-ил]карбонил}амино)-1<i>H</i>-пиразол-5-ил]циклопентил-(2<i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат Все стереоцентры известны</p>	405,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.25 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 7.51 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7.11 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6.92 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.01 (br s, 1H), 4.87 (t, J=5,5 Гц, 1H), 4.58 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3.70 (q, J=5,9 Гц, 2H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.13-3.02 (m, 1H), 2.50-2.44 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.67-1.56 (m, 1H), 1.41-1.30 (m, 2H), 1.01 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0.81 (t, J=7,4 Гц, 3H)

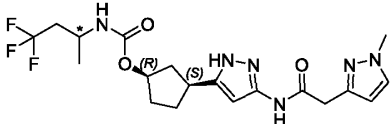
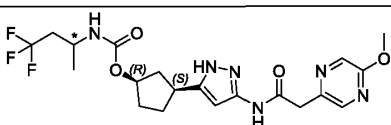
54 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{[1-метил-1<i>H</i>-индазол-5-ил]ацетил}амино})-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-пропилкарбамат</p> <p>Все стереоцентры известны</p>	425,4	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.05 (br s, 1H), 10.51 (br s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7.35 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7.03 (br s, 1H), 6.27 (br s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.09-2.95 (m, 1H), 2.88 (q, J=6,6 Гц, 2H), 2.44-2.35 (m, 1H), 1.97 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 1.91-1.78 (m, 1H), 1.74-1.61 (m, 2H), 1.54 (br s, 1H), 1.42-1.29 (m, 2H), 0.79 (t, J=7,4 Гц, 3H)
55 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{[1-метил-1<i>H</i>-индазол-5-ил]ацетил}амино})-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-пропан-2-илкарбамат</p> <p>Все стереоцентры известны</p>	425,4	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.13 (br s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7.37 (dd, J=1.4, 8,7 Гц, 1H), 6.93 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.06-3.99 (m, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.61-3.54 (m, 1H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.44 (td, J=7.2, 13,9 Гц, 1H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 1H), 1.08-0.96 (m, 6H)
56 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{[3<i>z</i>]-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-илкарбонил}амино})-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-пропан-2-илкарбамат – Изомер А</p>	399,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.12 (br s, 1H), 10.81 (s, 1H), 7.30 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7.14 (t, J=7,5 Гц, 1H), 6.93 (br d, J=7,5 Гц, 1H), 6.87-6.74 (m, 2H), 6.29 (br s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.79 (dd, J=6.1, 8,7 Гц, 1H), 4.65 (t, J=9,2 Гц, 1H), 4.46 (dd, J=6.1,

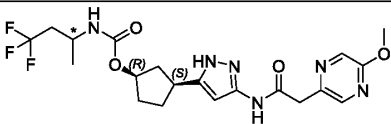
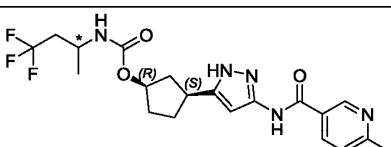
	<p>Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в дигидробензофуране не определяли</p>	<p>9,4 Гц, 1H), 3.56 (br dd, J=6.8, 13,3 Гц, 1H), 3.04 (br d, J=7,5 Гц, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.07- 1.79 (m, 2H), 1.77-1.49 (m, 3H), 1.02 (br d, J=5,8 Гц, 6H) [α]_D²⁵ -50 (c 0,12, MeOH) Пик 1 из 2: Колонка: Chiralpak AD-3 150 x 4,6 мм в.д., 3 мкм; подвижная фаза: 40% IPA (0,05% DEA) в CO₂; скорость потока: 2,5 мл/мин; температура колонки 35°C</p>
<p>57 (A)</p>	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(3<i>S</i>)-2,3-дигидро-1- бензофуран-3- илкарбонил}амино}-1<i>H</i>-пиразол- 5-ил)циклопентил-пропан-2- илкарбамат – Изомер В Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в дигидробензофуране не определяли</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12.12 (br s, 1H), 10.81 (s, 1H), 7.30 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7.14 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6.93 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 6.87-6.74 (m, 2H), 6.29 (br s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.79 (dd, J=6.0, 8,8 Гц, 1H), 4.65 (t, J=9,0 Гц, 1H), 4.46 (dd, J=6.4, 9,4 Гц, 1H), 3.65-3.47 (m, 1H), 3.04 (br d, J=8.0Гц, 1H), 2.44 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 2.08-1.80 (m, 2H), 1.79-1.47 (m, 3H), 1.11-0.88 (m, 6H) [α]_D²⁵ -47 (c 0,4, MeOH) Пик 2 из 2: Колонка: Chiralpak AD-3 150 x 4,6 мм в.д., 3 мкм; подвижная фаза: 40% IPA (0,05% DEA) в CO₂; скорость потока: 2,5 мл/мин; температура колонки 35°C</p>

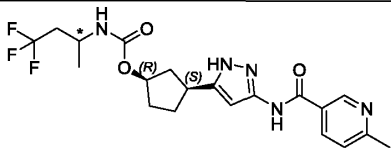
58 (B)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(2-метоксипиридин-4-ил)ацетил]амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-метил(пропан-2-ил)карбамат</p> <p>Все стереоцентры известны</p>	416,4	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.09 (br s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6.91 (dd, J=1.3, 5,3 Гц, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.29 (br s, 1H), 5.01 (br s, 1H), 4.37-4.01 (m, 1H), 3.89-3.79 (m, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.16-2.98 (m, 1H), 2.61 (br s, 3H), 2.46-2.26 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 1H), 1.79-1.60 (m, 3H), 0.99 (br d, J=6,5 Гц, 6H)
59 (B)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(6-метоксипиридин-3-ил)ацетил]амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-метил(пропан-2-ил)карбамат</p> <p>Все стереоцентры известны</p>	416,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.07 (br s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.06 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7.63 (dd, J=2.5, 8,5 Гц, 1H), 6.77 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6.28 (br s, 1H), 5.01 (br s, 1H), 4.31-4.00 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.08 (quin, J=7,9 Гц, 1H), 2.61 (br s, 3H), 2.44-2.33 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 1H), 1.79-1.61 (m, 3H), 0.99 (br d, J=6,6 Гц, 6H)
60 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)ацетил]амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-пропан-2-илкарбамат</p> <p>Все стереоцентры известны</p>	375,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.04 (br s, 1H), 10.35 (br s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.95 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 6.29 (br s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.57 (br dd, J=6.7, 13,4 Гц, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.11-2.97 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.09-1.79 (m, 2H), 1.78-1.50 (m, 3H), 1.02 (br d, J=6,5 Гц, 6H)

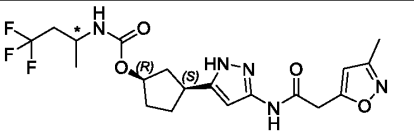
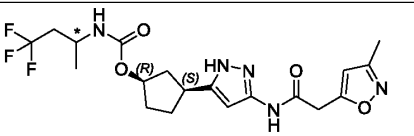
61 (B)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)ацетил}амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-(2-метилбутан-2-ил)карбамат Все стереоцентры известны</p>	[M+Na] ⁺ 424,8	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.03 (br s, 1H), 10.34 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.62 (br s, 1H), 6.27 (br s, 1H), 4.95 (br s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.38 (br s, 2H), 3.10-2.91 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 1H), 1.76-1.62 (m, 2H), 1.56 (br d, J=7,5 Гц, 3H), 1.13 (s, 6H), 0.74 (t, J=7,4 Гц, 3H)
62 (B)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетил}амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-(2-метилбутан-2-ил)карбамат Все стереоцентры известны</p>	404,4	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.10 (br s, 1H), 10.62 (s, 1H), 6.74 (d, J=1,1 Гц, 1H), 6.62 (br s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.95 (br s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.03(quin, J=8,6 Гц, 1H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.25 (d, J=0,9 Гц, 3H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.56 (q, J=7,2 Гц, 3H), 1.13(s, 6H), 0.73 (t, J=7,5 Гц, 3H)
63 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-{3-[(1,2-оксазол-3-илацетил)амино]-1<i>H</i>-пиразол-5-ил}циклопентил-[(2ξ)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат – Изомер А Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в 4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамате не</p>	430,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.12 (s, 1H), 10.65 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.19 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.29 (br s, 1H), 4.99 (br d, J=2,5 Гц, 1H), 3.89-3.78 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.45-2.29 (m, 3H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.77-1.63 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 1H), 1.10 (br d, J=6,5 Гц, 3H) [α] _D ²⁰ -2.85 (с 0,117, MeOH) Пик 1 из 2: Колонка: Ximate

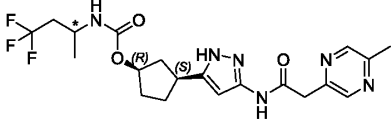
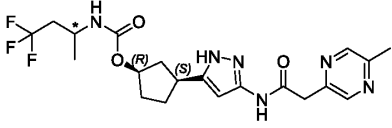
	определяли		С18 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: от 22 до 52% CH ₃ CN в воде (0,05% гидроксида аммония об./об.); скорость потока: 25 мл/мин
64 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-{3-[(1,2-оксазол-3-илацетил)амино]-1<i>H</i>-пиразол-5-ил}циклопентил-[(2ξ)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат – Изомер В</p> <p>Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в 4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамате не определяли</p>	430,4	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.11 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.83 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7.20 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.04-4.95 (m, 1H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.46-2.32 (m, 3H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.77-1.64 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 1H), 1.11 (br d, J=6,8 Гц, 3H) [α] _D ²⁵ +8,12 (с 0,197, MeOH) Пик 2 из 2: Колонка: Ximate С18 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: от 22 до 52% CH ₃ CN в воде (0,05% гидроксида аммония об./об.); скорость потока: 25 мл/мин
65 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-[(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-3-ил)ацетил]амино)-1<i>H</i>-пиразол-5-ил}циклопентил-[(2ξ)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат – Изомер А</p> <p>Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в 4,4,4-</p>	443,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.04 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 7.55 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7.19 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.10 (d, J=2,3 Гц, 1H), 4.99 (br d, J=2,0 Гц, 1H), 3.88-3.79 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.48-2.30 (m, 3H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.77-1.63 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 1H), 1.10 (d, J=6,5 Гц, 3H)

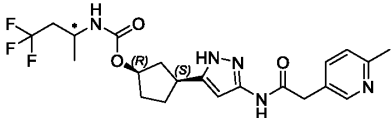
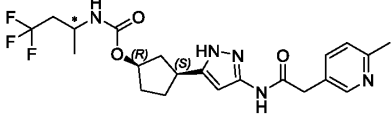
	трифторбутан-2-ил]карбамате не определяли		$[\alpha]_D^{25}$ -3,56 (<i>c</i> 0,15, MeOH) Пик 1 из 2: Колонка: Chiralpak AD-3 150 x 4,6 мм x 3 мкм; подвижная фаза: 40% EtOH (0,05% DEA) в CO ₂ ; скорость потока: 2,5 мл/мин
66 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-3-ил)ацетил]амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-[(2<i>ξ</i>)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат – Изомер В Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в 4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамате не определяли</p>	443,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.04 (br dd, <i>J</i> =5.9, 9.4 Гц, 1H), 10.36 (br s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> =2.0 Гц, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 6.31-6.22 (m, 1H), 6.10 (d, <i>J</i> =2.0 Гц, 1H), 5.04-4.94 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.47-2.29 (m, 3H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.77-1.62 (m, 2H), 1.60-1.49 (m, 1H), 1.11 (d, <i>J</i> =6.5 Гц, 3H) $[\alpha]_D^{25}$ +2,73 (<i>c</i> 0,22, MeOH); Пик 2 из 2: Колонка: Chiralpak AD-3 150 x 4,6 мм x 3 мкм; подвижная фаза: 40% EtOH (0,05% DEA) в CO ₂ ; скорость потока: 2,5 мл/мин
67 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(5-метоксипиразин-2-ил)ацетил]амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-[(2<i>ξ</i>)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат – Изомер А</p>	471,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.07 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> =1.3 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.17 (br d, <i>J</i> =8.3 Гц, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.02-4.95 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.47-2.29 (m, 3H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.73-1.62

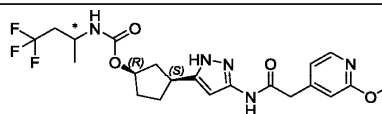
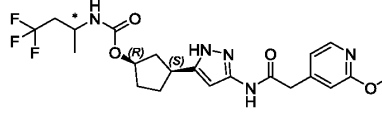
	<p>Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в 4,4,4- трифторбутан-2-ил]карбамате не определяли</p>		<p>(m, 2H), 1.60-1.52 (m, 1H), 1.12- 1.07 (m, 3H) [α]_D²⁵ -1.67 (c 0,12, MeOH); Пик 1 из 2: Колонка: Chiralpak AD-3 150 x 4,6 мм x 3 мкм; подвижная фаза: 40% IPA (0,05% DEA) в CO₂, Скорость потока: 2,5 мл/мин</p>
68 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(5- метоксипиразин-2- ил)ацетил]амино}-1<i>H</i>-пиразол-5- ил)циклопентил-[(2ξ)-4,4,4- трифторбутан-2-ил]карбамат – Изомер В Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в 4,4,4- трифторбутан-2-ил]карбамате не определяли</p>	471,3	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12.07 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.22 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.19 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.05-4.94 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.02 (dt, J=1.3, 8,3 Гц, 1H), 2.47-2.30 (m, 3H), 2.04- 1.93 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.73-1.62 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.14-1.07 (m, 3H) [α]_D²⁵ +6,67 (c 0,11, MeOH); Пик 2 из 2: Колонка: Chiralpak AD-3 150 x 4,6 мм x 3 мкм; подвижная фаза: 40% IPA (0,05% DEA) в CO₂, Скорость потока: 2,5 мл/мин</p>
69 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(6-метилпиридин- 3-ил)карбонил]амино}-1<i>H</i>- пиразол-5-ил)циклопентил-[(2ξ)- 4,4,4-трифторбутан-2-</p>	440,3	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12.23 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.99 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8.20 (dd, J=2.3, 8,0 Гц, 1H), 7.36 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7.22 (br d, J=8.3Гц, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.02 (br d, J=5,5 Гц, 1H), 3.90-3.77 (m, 1H), 3.14-3.01 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.49-2.44</p>

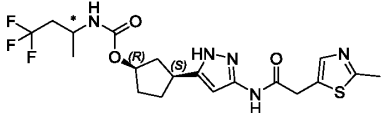
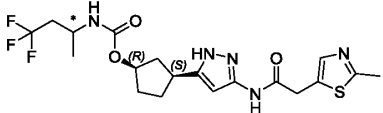
	<p>ил]карбамат – Изомер А</p> <p>Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в 4,4,4- трифторбутан-2-ил]карбамате не определяли</p>		<p>(m, 1H), 2.43-2.31 (m, 2H), 2.08- 1.99 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.78-1.69 (m, 2H), 1.67-1.57 (m, 1H), 1.12 (d, J=6,5 Гц, 3H) [α]_D²⁵ -2 (c 0,1, MeOH) Пик 1 из 2: Колонка: ChiralPak AD-3 150 x 4,6 мм x 3 мкм; Градиент: 40% IPA (0,1% этанолamina) в CO₂; скорость потока: 2,5 мл/мин; температура колонки 40°C</p>
70 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-[[6-метилпиридин- 3-ил]карбонил]амино}-1<i>H</i>- пиразол-5-ил)циклопентил-[(2<i>S</i>)- 4,4,4-трифторбутан-2- ил]карбамат – Изомер В</p> <p>Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в 4,4,4- трифторбутан-2-ил]карбамате не определяли</p>	440,4	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12.23 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.99 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8.20 (dd, J=2.3, 8,0 Гц, 1H), 7.36 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7.23 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.02 (br d, J=5,0 Гц, 1H), 3.83 (td, J=7.0, 14,2 Гц, 1H), 3.15-3.01 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.47 (br s, 1H), 2.45-2.29 (m, 2H), 2.04 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.80-1.67 (m, 2H), 1.66-1.55 (m, 1H), 1.13 (d, J=6,5 Гц, 3H) [α]_D²⁵ +8 (c 0,1, MeOH) Пик 2 из 2: Колонка: ChiralPak AD-3 150 x 4,6 мм x 3 мкм; Градиент: 40% IPA (0,1% этанолamina) в CO₂; скорость потока: 2,5 мл/мин; температура колонки 40°C</p>

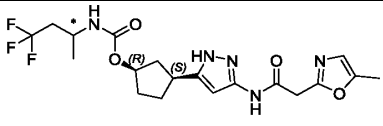
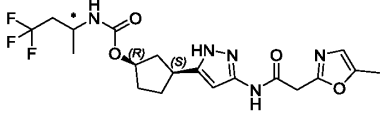
<p>71 (B)</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил}амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-[(2ξ)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат – Изомер А</p> <p>Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в 4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамате не определяли</p>	<p>444,3</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12.14 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 7.18 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6.29 (br s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.06-4.93 (m, 1H), 3.94-3.69 (m, 3H), 3.14-2.93 (m, 1H), 2.48-2.29 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.07-1.80 (m, 2H), 1.77-1.52 (m, 3H), 1.12 (d, J=6,8 Гц, 3H)</p> <p>[α]_D²⁵ -1,0 (с 0,2, MeOH)</p> <p>Пик 1 из 2: Колонка: SS WHELK-O1 (250 мм x 50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 35% IPA (0,1% NH₃.H₂O) в CO₂; скорость потока: 7 мл/мин; температура колонки 40°C</p>
<p>72 (B)</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил}амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-[(2ξ)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат – Изомер В</p> <p>Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в 4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамате не определяли</p>	<p>444,3</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12.13 (br s, 1H), 10.64 (s, 1H), 7.20 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.07-4.90 (m, 1H), 3.89-3.77 (m, 3H), 3.13-2.98 (m, 1H), 2.48-2.26 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.06-1.83 (m, 2H), 1.79-1.51 (m, 3H), 1.12 (d, J=6,5 Гц, 3H)</p> <p>[α]_D²⁵ +1,0 (с 0,2, MeOH)</p> <p>Пик 2 из 2: Колонка: SS WHELK-O1 (250 мм x 50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 35% IPA (0,1% NH₃.H₂O) в CO₂; скорость потока: 7 мл/мин; температура колонки 40°C</p>

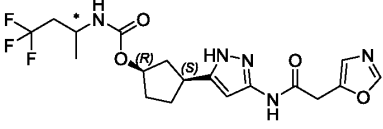
<p>73 (B)</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(5-метилпиразин-2-ил)ацетил}амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-[(2<i>S</i>)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат – Изомер А</p> <p>Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в 4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамате не определяли</p>	<p>455,4</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ =12.09 (br s, 1H), 10.64-10.53 (m, 1H), 8.50-8.42 (m, 2H), 7.18 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6.27 (br s, 1H), 5.02-4.94 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 3H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.44-2.26 (m, 3H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.57 (dt, J=5.0, 9.0 Гц, 1H), 1.09 (d, J=6,8 Гц, 3H) [α]_D²⁵ -1,82° (c 0,11, MeOH)</p> <p>Пик 1 из 2; Колонка: Chiralpak AD-3 50 x 3 мм x 3 мкм; подвижная фаза: 40% EtOH (0,05% DEA) в CO₂; скорость потока: 2 мл/мин; температура колонки 40°C</p>
<p>74 (B)</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(5-метилпиразин-2-ил)ацетил}амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-[(2<i>R</i>)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат – Изомер В</p> <p>Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в 4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамате не определяли</p>	<p>455,4</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ =12.09 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.46 (d, J=13,6 Гц, 2H), 7.20 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.02-4.94 (m, 1H), 3.84-3.76 (m, 3H), 3.02 (quin, J=8,4 Гц, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.45-2.25 (m, 3H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 2H), 1.60-1.49 (m, 1H), 1.10 (d, J=6,8 Гц, 3H) [α]_D²⁵ +6,67 (c 0,12, MeOH)</p> <p>Пик 2 из 2; Колонка: Chiralpak AD-3 50 x 3 мм x 3 мкм; подвижная фаза: 40% EtOH (0,05% DEA) в CO₂; скорость потока: 2 мл/мин; температура</p>

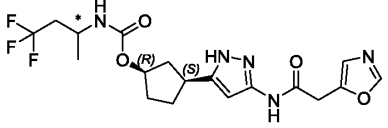
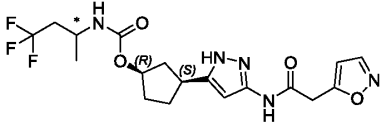
			колонки 40°C
75 (B)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(6-метилпиридин-3-ил)ацетил}амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-[(2ξ)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат – Изомер А</p> <p>Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в 4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамате не определяли</p>	454,4	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.17-11.90 (m, 1H), 10.62-10.49 (m, 1H), 8.35 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7.58 (dd, J=2.1, 7,9 Гц, 1H), 7.22-7.13 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.02-4.94 (m, 1H), 3.87-3.76 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.08-2.96 (m, 1H), 2.46-2.28 (m, 6H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.76-1.61 (m, 2H), 1.55 (dt, J=4.8, 9,3 Гц, 1H), 1.10 (d, J=6,8 Гц, 3H) $[\alpha]_D^{25} +4,44$ (c 0,120, MeOH) Пик 1 из 2: Колонка: SS WHELK-O1 (250 мм x 50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 35% EtOH (0,1% NH ₃ ·H ₂ O) в CO ₂ ; скорость потока: 7 мл/мин; температура колонки 40°C
76 (B)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(6-метилпиридин-3-ил)ацетил}амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-[(2ξ)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат – Изомер В</p> <p>Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в 4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамате не определяли</p>	454,4	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.25-11.76 (m, 1H), 10.73-10.48 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.62-7.54 (m, 1H), 7.18 (br d, J=8,0 Гц, 2H), 6.29-6.21 (m, 1H), 5.05-4.91 (m, 1H), 3.88-3.75 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.08-2.94 (m, 1H), 2.45-2.25 (m, 6H), 2.06-1.93 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.76-1.61 (m, 2H), 1.59-1.48 (m, 1H), 1.15-1.06 (m, 3H) $[\alpha]_D^{25} +5,56$ (c 0,108, MeOH) Пик 2 из 2: Колонка: SS WHELK-O1 (250 мм x 50 мм,

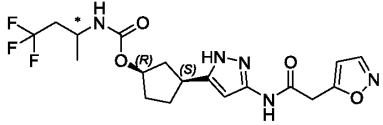
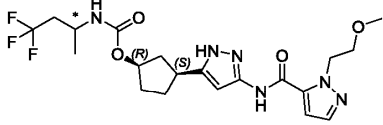
			10 мкм); подвижная фаза: 35% EtOH (0,1% NH ₃ .H ₂ O) в CO ₂ ; скорость потока: 7 мл/мин; температура колонки 40°C
77 (B)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(2- метоксипиридин-4- ил)ацетил]амино}-1<i>H</i>-пиразол-5- ил)циклопентил-[(2<i>ξ</i>)-4,4,4- трифторбутан-2-ил]карбамат – Изомер А Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в 4,4,4- трифторбутан-2-ил]карбамате не определяли</p>	470,4	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.10 (br s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.08 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7.17 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 6.92 (dd, J=1.3, 5,3 Гц, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.07-4.92 (m, 1H), 3.90-3.76 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.11-2.97 (m, 1H), 2.48-2.27 (m, 3H), 2.05- 1.94 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.75-1.52 (m, 3H), 1.11 (d, J=6,8 Гц, 3H) [α] _D ²⁵ +2,98 (с 0,134, MeOH) Пик 1 из 2: Колонка: SS WHELK-O1 (250 мм x 50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 35% IPA (0,1% NH ₃ .H ₂ O) в CO ₂ ; скорость потока: 6,5 мл/мин; температура колонки 40°C
78 (B)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(2- метоксипиридин-4- ил)ацетил]амино}-1<i>H</i>-пиразол-5- ил)циклопентил-[(2<i>ξ</i>)-4,4,4- трифторбутан-2-ил]карбамат – Изомер В Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию</p>	470,4	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.10 (br s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.08 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7.19 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 6.98-6.88 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.00 (br s, 1H), 3.91-3.75 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.12-2.97 (m, 1H), 2.49-2.27 (m, 3H), 2.07-1.80 (m, 2H), 1.77- 1.62 (m, 2H), 1.61-1.49 (m, 1H), 1.12 (d, J=6,8 Гц, 3H) [α] _D ²⁵ +8,0 (с 0,1, MeOH)

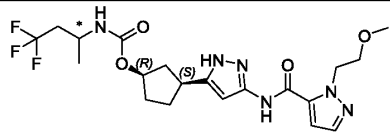
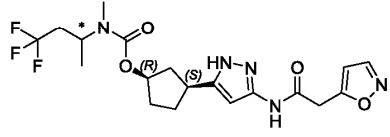
	хирального центра в 4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамате не определяли		Пик 2 из 2: Колонка: SS WHELK-O1 (250 мм x 50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 35% IPA (0,1% NH ₃ ·H ₂ O) в CO ₂ ; скорость потока: 6,5 мл/мин; температура колонки 40°C
79 (B)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)ацетил}амино)-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-[(2<i>ξ</i>)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат – Изомер А Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в 4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамате не определяли</p>	460,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.10 (br s, 1H), 10.58 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.18 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 6.27 (br s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.86-3.73 (m, 3H), 3.10-2.95 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.47-2.28 (m, 3H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 1H), 1.11 (d, J=6,8 Гц, 3H) ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO-d ₆) δ = -62.57 (br s, 3F); [α] _D ²⁵ +3 (c 0,2, MeOH) Пик 1 из 2: Колонка: SS WHELK-O1 (250 мм x 50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 35% EtOH (0,1% NH ₃ ·H ₂ O) в CO ₂ ; скорость потока: 7 мл/мин; температура колонки 40°C
80 (B)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)ацетил}амино)-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-[(2<i>ξ</i>)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат – Изомер В</p>	460,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.09 (br s, 1H), 10.58 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.19 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.87-3.79 (m, 3H), 3.08- 2.97 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.47-2.28 (m, 3H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.76-1.62 (m, 2H), 1.60-

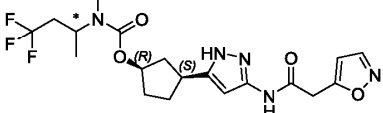
	<p>Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в 4,4,4- трифторбутан-2-ил]карбамате не определяли</p>		<p>1.49 (m, 1H), 1.12 (d, J=6,8 Гц, 3H) ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d6) δ = -62.55 (br s, 3F); [α]_D²⁵ +12 (c 0,2, MeOH) Пик 2 из 2: Колонка: SS WHELK-O1 (250 мм x 50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 35% EtOH (0,1% NH₃.H₂O) в CO₂; скорость потока: 7 мл/мин; температура колонки 40°C</p>
81 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{[(5-метил-1,3- оксазол-2-ил)ацетил]амино}-1<i>H</i>- пиразол-5-ил)циклопентил-[(2ξ)- 4,4,4-трифторбутан-2- ил]карбамат – Изомер А</p> <p>Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в 4,4,4- трифторбутан-2-ил]карбамате не определяли</p>	444,3	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ = 12.12 (s, 1H), 10.62 (br s, 1H), 7.18 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.28 (br s, 1H), 4.99 (br d, J=2,0 Гц, 1H), 3.83 (br d, J=6,2 Гц, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.46-2.32 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.93- 1.83 (m, 1H), 1.74-1.54 (m, 3H), 1.10 (br d, J=6,6 Гц, 3H) [α]_D²⁵ -1,91 (c 0,115, MeOH) Пик 1 из 2: Колонка: Chiralpak AD-3 150 x 4,6 мм в.д., 3 мкм; подвижная фаза: 40% EtOH (0,05% DEA) в CO₂; скорость потока: 2,5 мл/мин; температура колонки 35°C</p>
82 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{[(5-метил-1,3- оксазол-2-ил)ацетил]амино}-1<i>H</i>-</p>	444,3	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ = 12.11 (s, 1H), 10.62 (br s, 1H), 7.20 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 6.74 (d, J=1,1 Гц, 1H), 6.28 (br s, 1H), 5.05-4.94 (m, 1H), 3.88-3.80 (m,</p>

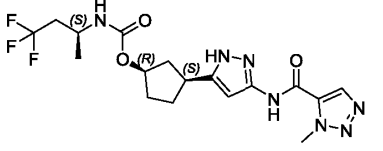
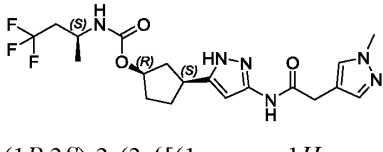
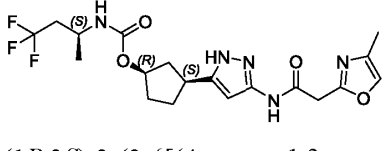
	<p>пиразол-5-ил)циклопентил-[(2ξ)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат – Изомер В</p> <p>Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в 4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамате не определяли</p>	<p>1H), 3.79 (s, 2H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.47-2.31 (m, 3H), 2.25 (d, J=1,0 Гц, 3H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 1H), 1.11 (d, J=6,7 Гц, 3H)</p> <p>$[\alpha]_D^{25} +1,74$ (c 0,115, MeOH)</p> <p>Пик 2 из 2: Колонка: Chiralpak AD-3 150 x 4,6 мм в.д., 3 мкм; подвижная фаза: 40% EtOH (0,05% DEA) в CO₂; скорость потока: 2,5 мл/мин; температура колонки 35°C</p>
83 (A)	 <p>(1R,3S)-3-{3-[(1,3-оксазол-5-илацетил)амино]-1H-пиразол-5-ил}циклопентил-[(2ξ)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат – Изомер А</p> <p>Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в 4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамате не определяли</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12.09 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.17 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.05-4.94 (m, 1H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.46-2.34 (m, 3H), 2.00 (br d, J=9,3 Гц, 1H), 1.88 (dt, J=2.9, 6,5 Гц, 1H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.62-1.53 (m, 1H), 1.11 (d, J=6,7 Гц, 3H)</p> <p>$[\alpha]_D^{25} -1,82$ (c 0,11, MeOH)</p> <p>Пик 1 из 2: Колонка: Chiralpak AD-3 150 x 4,6 мм x 3 мкм; подвижная фаза: 40% EtOH (0,05% DEA) в CO₂; скорость потока: 2,5 мл/мин; температура колонки 35°C</p>

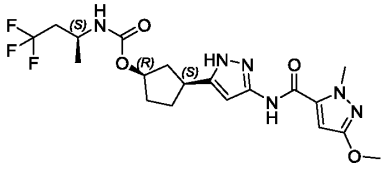
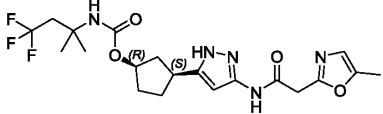
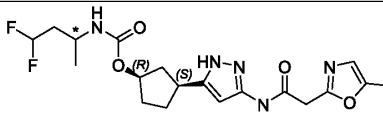
<p>84 (A)</p>	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-{3-[(1,3-оксазол-5-илацетил)амино]-1<i>H</i>-пиразол-5-ил}циклопентил-[(2ξ)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат – Изомер В</p> <p>Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в 4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамате не определяли</p>	<p>430,4</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12.09 (br s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.18 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.28 (br s, 1H), 5.00 (br d, J=2,0 Гц, 1H), 3.87-3.79 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.03 (br t, J=8,7 Гц, 1H), 2.47-2.34 (m, 3H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.89 (ddd, J=2.9, 6.6, 9,7 Гц, 1H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 1H), 1.12 (br d, J=6,6 Гц, 3H)</p> <p>[α]_D²⁵ +8,60 (с 0,31, MeOH)</p> <p>Пик 2 из 2; Колонка: Chiralpak AD-3 150 x 4,6 мм x 3 мкм; подвижная фаза: 40% EtOH (0,05% DEA) в CO₂; скорость потока: 2,5 мл/мин; температура колонки 35°C</p>
<p>85 (A)</p>	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-{3-[(1,2-оксазол-5-илацетил)амино]-1<i>H</i>-пиразол-5-ил}циклопентил-[(2ξ)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат – Изомер А</p> <p>Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в 4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамате не определяли</p>	<p>430,3</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12.14 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 8.49 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7.20 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.00 (br s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.82 (td, J=7.1, 13,7 Гц, 1H), 3.10-2.98 (m, 1H), 2.48-2.28 (m, 3H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.77-1.52 (m, 3H), 1.10 (d, J=6,8 Гц, 3H)</p> <p>[α]_D²⁵ -4 (с 0,1, MeOH)</p> <p>Пик 1 из 2; Колонка: Chiralpak AD-3 150 x 4,6 мм в.д., 3 мкм; подвижная фаза: 40% EtOH (0,05% DEA) в CO₂; скорость</p>

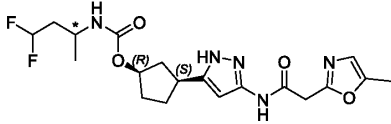
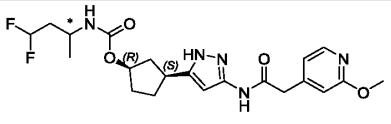
			потока: 2,5 мл/мин; температура колонки 35°C
86 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-{3-[(1,2-оксазол-5-илацетил)амино]-1<i>H</i>-пиразол-5-ил}циклопентил-[(2 ξ)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат – Изомер В</p> <p>Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в 4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамате не определяли</p>	430,4	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.14 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.49 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7.21 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.00 (br s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.87-3.77 (m, 1H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.47-2.27 (m, 3H), 2.00 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 2H), 1.60-1.48 (m, 1H), 1.11 (d, J=6,5 Гц, 3H) [α] _D ²⁵ +12 (с 0,1, MeOH) Пик 2 из 2; Колонка: Chiralpak AD-3 150 x 4,6 мм в.д., 3 мкм; подвижная фаза: 40% EtOH (0,05% DEA) в CO ₂ ; скорость потока: 2,5 мл/мин; температура колонки 35°C
87 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-[3-({[1-(2-метоксиэтил)карбонил}амино)-1<i>H</i>-пиразол-5-ил]циклопентил-[(2ξ)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат – Изомер А</p> <p>Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в 4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамате не</p>	473,4	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.26 (d, J=1,5 Гц, 1H), 10.75 (s, 1H), 7.51 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7.22 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7.13 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.06-4.97 (m, 1H), 4.69 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3.84 (quind, J=6.7, 13,7 Гц, 1H), 3.66 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.13-3.02 (m, 1H), 2.47-2.30 (m, 3H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.78-1.69 (m, 2H), 1.63 (ddd, J=4.5, 9.3, 13,8 Гц, 1H), 1.12 (d, J=6,8 Гц, 3H)

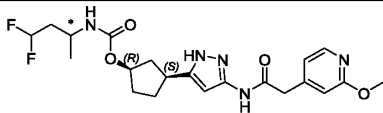
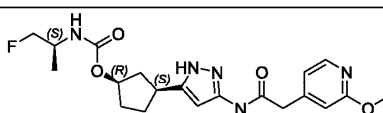
	определяли		$[\alpha]_D^{25} -7,27$ (<i>c</i> 0,11, MeOH) Пик 1 из 2: Колонка: ChiralPak AD-3 150 x 4,6 мм в.д., 3 мкм; подвижная фаза: 40% EtOH (0,1% этаноламина) в CO ₂ ; скорость потока: 2,5 мл/мин; температура колонки 40°C
88 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-[3-({[1-(2-метоксиэтил)-1<i>H</i>-пиразол-5-ил]карбонил}амино)-1<i>H</i>-пиразол-5-ил]циклопентил-[(2ξ)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат – Изомер В</p> <p>Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в 4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамате не определяли</p>	473,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.26 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 7.51 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7.23 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 7.13 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.01 (br d, J=4,5 Гц, 1H), 4.69 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3.83 (td, J=7.1, 13,6 Гц, 1H), 3.66 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.14-3.00 (m, 1H), 2.49-2.25 (m, 3H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.98-1.83 (m, 1H), 1.81-1.67 (m, 2H), 1.65-1.53 (m, 1H), 1.12 (d, J=6,5 Гц, 3H) $[\alpha]_D^{25} +7,22$ (<i>c</i> 0,12, MeOH); Пик 2 из 2: Колонка: ChiralPak AD-3 150 x 4,6 мм в.д., 3 мкм; подвижная фаза: 40% EtOH (0,1% этаноламина) в CO ₂ ; скорость потока: 2,5 мл/мин Температура колонки 40°C
89 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-[(1,2-оксазол-5-илацетил)амино]-1<i>H</i>-пиразол-5-ил]циклопентил метил[(2ξ)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат</p>	444,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.13 (br s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.48 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.52-4.31 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.13-3.01 (m, 1H), 2.68-2.56 (m,

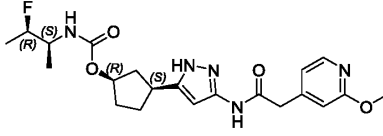
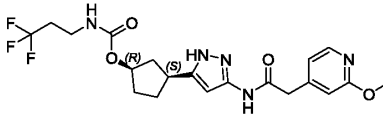
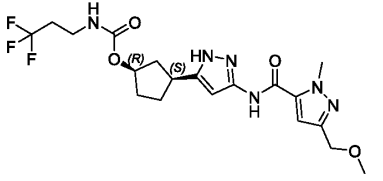
	<p>4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат – Изомер А</p> <p>Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в 4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамате не определяли</p>	<p>4H), 2.45-2.30 (m, 2H), 2.01 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 1.88 (br d, J=5,8 Гц, 1H), 1.79-1.62 (m, 3H), 1.10 (d, J=7.0Гц, 3H)</p> <p>$[\alpha]_D^{25}$ -10 (c 0,1, MeOH)</p> <p>Пик 1 из 2: Колонка: Chiralpak AD-3 150 x 4,6 мм в.д., 3 мкм; подвижная фаза: 40% EtOH (0,05% DEA) в CO₂; скорость потока: 2,5 мл/мин; температура колонки 35°C</p>
<p>90 (A)</p>	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-{3-[(1,2-оксазол-5-илацетил)амино]-1<i>H</i>-пиразол-5-ил}циклопентил метил[(2-э)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат – Изомер В</p> <p>Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в 4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамате не определяли</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12.13 (br s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.48 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.04 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 4.42 (br s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.08 (br t, J=7,9 Гц, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.38-2.24 (m, 1H), 2.01 (br d, J=7,5 Гц, 1H), 1.86 (br d, J=4,8 Гц, 1H), 1.78-1.57 (m, 3H), 1.10 (br dd, J=6.9, 15,2 Гц, 3H)</p> <p>$[\alpha]_D^{25}$ -4 (c 0,1, MeOH)</p> <p>Пик 2 из 2: Колонка: Chiralpak AD-3 150 x 4,6 мм в.д., 3 мкм; подвижная фаза: 40% EtOH (0,05% DEA) в CO₂; скорость потока: 2,5 мл/мин; температура колонки 35°C</p>

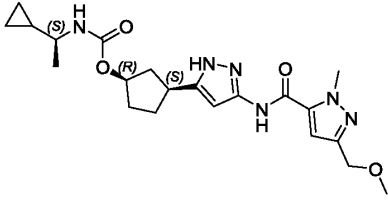
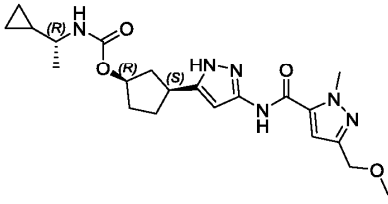
91 (B)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{[(1-метил-1<i>H</i>-1,2,3-триазол-5-ил)карбонил]амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-[(2<i>S</i>)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат</p> <p>Все стереоцентры известны</p>	430,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.31 (br. s., 1H), 11.12 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.21 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6.44 (br. s., 1H), 5.02 (br. s., 1H), 4.24 (s, 3H), 3.92-3.75 (m, 1H), 3.15-3.00 (m, 1H), 2.47-2.24 (m, 3H), 2.04 (d, J=7,8 Гц, 1H), 1.89 (d, J=5,4 Гц, 1H), 1.73 (t, J=8,1 Гц, 2H), 1.60 (br s., 1H), 1.13 (d, J=6,6 Гц, 3H) ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO-d ₆) δ = -62.58 (s, 3F)
92 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{[(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)ацетил]амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-[(2<i>S</i>)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат</p> <p>Все стереоцентры известны</p>	443,4	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ 7.54 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.35 (br. s., 1H), 5.09 (br. s., 1H), 3.89-4.02 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.07-3.22 (m, 1H), 2.45-2.54 (m, 1H), 2.17-2.44 (m, 2H), 2.10 (d, J=6.97 Гц, 1H), 1.72-2.01 (m, 4H), 1.21 (d, J=6.60 Гц, 3H) [α] _D ²² +10,0 (c 0,3, MeOH)
93 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{[(4-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетил]амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-[(2<i>S</i>)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат</p> <p>Все стереоцентры известны</p>	444,1	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.12 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.21 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.47-2.34 (m, 3H), 2.05 (d, J=1,0 Гц, 3H), 2.00 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 1.88 (br s, 1H), 1.69 (br dd, J=10.8, 15,6 Гц, 2H), 1.55 (br s, 1H), 1.11 (d, J=6,8 Гц, 3H)

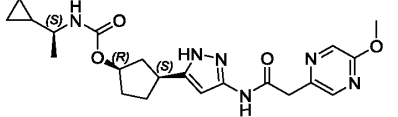
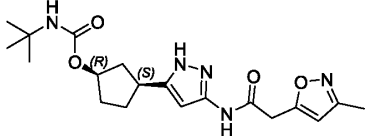
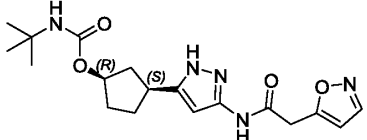
			$[\alpha]_D^{25} +12,41$ (<i>c</i> 0,145, MeOH);
94 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(3-метокси-1-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)карбонил]амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-[(2<i>S</i>)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат Все стереоцентры известны</p>	459,3	^1H ЯМР (500МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 12.25 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 7.22 (br d, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.01 (br s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.83 (td, <i>J</i> =6.9, 13,9 Гц, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.12-3.03 (m, 1H), 2.54-2.51 (m, 1H), 2.44-2.29 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.79-1.66 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 1H), 1.12 (d, <i>J</i> =6,7 Гц, 3H)
95 (B)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетил]амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил (4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-ил)карбамат Все стереоцентры известны</p>	458,4	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 12.10 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 7.12 (br s, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> =1,3 Гц, 1H), 6.29 (d, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 4.98 (br s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.11-2.95 (m, 1H), 2.79-2.61 (m, 2H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.25 (d, <i>J</i> =1,0 Гц, 3H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.75-1.62 (m, 2H), 1.55 (br s, 1H), 1.27 (s, 6H)
96 (B)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетил]амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-[(2ξ)-4,4-дифторбутан-2-ил]карбамат – Изомер А Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в 4,4-</p>	426,3	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 12.11 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 7.12 (br d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> =1,0 Гц, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.18-5.84 (m, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.73-3.60 (m, 1H), 3.10-2.98 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.25 (d, <i>J</i> =1,0 Гц, 3H), 2.06-1.82 (m, 4H), 1.78-1.51 (m, 3H), 1.07 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 3H) $[\alpha]_D^{25} -4$ (<i>c</i> 0,1, MeOH)

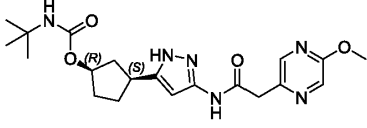
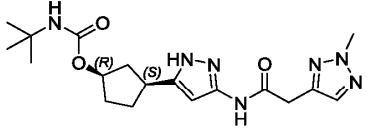
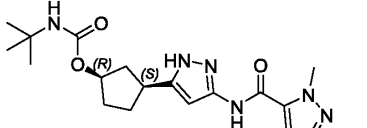
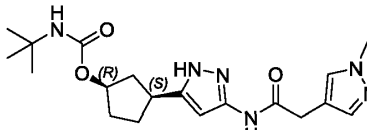
	дифторбутан-2-ил]карбамате не определяли		Пик 1 из 2: Колонка: Chiralpak AD-3 50 x 3 мм x 3 мкм; подвижная фаза: 40% EtOH (0,05% DEA) в CO ₂ ; скорость потока: 2 мл/мин; температура колонки 40°C
97 (B)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетил]амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-[(2ξ)-4,4-дифторбутан-2-ил]карбамат – Изомер В</p> <p>Единственный стереоизомер, абсолютную конфигурацию хирального центра в 4,4-дифторбутан-2-ил]карбамате не определяли</p>	426,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.11 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 7.13 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 6.74 (d, J=1,0 Гц, 1H), 6.29 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6.18-5.83 (m, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.72-3.59 (m, 1H), 3.11-2.97 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.25 (d, J=1,3 Гц, 3H), 2.06-1.81 (m, 4H), 1.78-1.52 (m, 3H), 1.08 (br d, J=6,8 Гц, 3H) [α] _D ²⁵ +18 (с 0,1, MeOH) Пик 2 из 2: Колонка: Chiralpak AD-3 50 x 3 мм x 3 мкм; подвижная фаза: 40% EtOH (0,05% DEA) в CO ₂ ; скорость потока: 2 мл/мин; температура колонки 40°C
98 (B)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(2-метокси-пиридин-4-ил)ацетил]амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-[(2ξ)-4,4-дифторбутан-2-ил]карбамат – Изомер А</p> <p>Единственный стереоизомер;</p>	452,4	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.09 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.07 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7.11 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 6.91 (dd, J=1.1, 5,1 Гц, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.18-5.83 (m, 1H), 4.98 (br s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.74-3.63 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.08-2.96 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.04-1.80 (m, 4H), 1.77-1.49 (m, 3H), 1.07

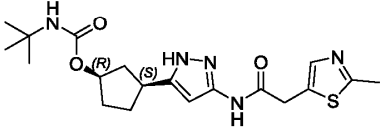
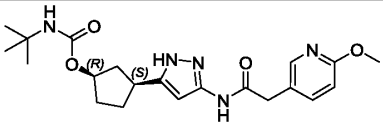
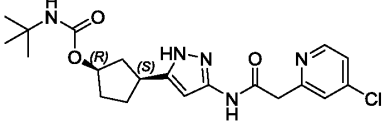
	абсолютную конфигурацию хирального центра в 4,4-дифторбутан-2-ил]карбамате не определяли		(br d, J=6,8 Гц, 3H) [α] _D ²⁵ -4° (c 0,1, MeOH) Пик 1 из 2: Колонка: Chiralpak AD-3 150 x 4,6 мм в.д., 3 мкм; подвижная фаза: 40% EtOH (0,05% DEA) в CO ₂ ; скорость потока: 2,5 мл/мин; температура колонки 35°C
99 (B)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(2-метоксипиридин-4-ил)ацетил]амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-[(2<i>S</i>)-4,4-дифторбутан-2-ил]карбамат – Изомер В Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в 4,4-дифторбутан-2-ил]карбамате не определяли</p>	452,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.09 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7.12 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 6.91 (dd, J=1.1, 5,1 Гц, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.17-5.84 (m, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.67 (td, J=6.8, 13,4 Гц, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.09-2.96 (m, 1H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.05-1.80 (m, 4H), 1.76-1.51 (m, 3H), 1.07 (br d, J=6,8 Гц, 3H) [α] _D ²⁵ +18 (c 0,1, MeOH) Пик 2 из 2: Колонка: Chiralpak AD-3 150 x 4,6 мм в.д., 3 мкм; подвижная фаза: 40% EtOH (0,05% DEA) в CO ₂ ; скорость потока: 2,5 мл/мин; температура колонки 35°C
100 (B)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(2-метоксипиридин-4-ил)ацетил]амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-[(2<i>S</i>)-1-</p>	420,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.08 (br s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.07 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7.15 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 6.91 (dd, J=1.3, 5,3 Гц, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.27 (br s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 4.30 (br d, J=5,5 Гц, 1H), 4.18 (br d, J=5,5

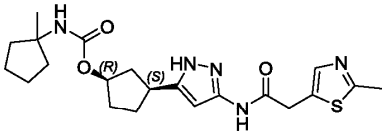
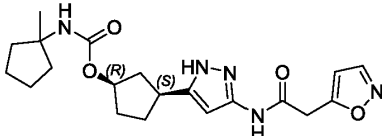
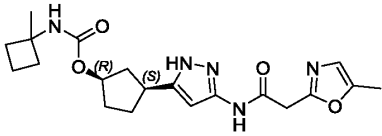
	фторпропан-2-ил]карбамат Все стереоцентры известны		Гц, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.80-3.67 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.09-2.96 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 1H), 1.02 (br d, J=6,7 Гц, 3H)
101 (B)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(2-метоксипиридин-4-ил)ацетил]амино}-1<i>H</i>-пирозол-5-ил)циклопентил-[(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-фторбутан-2-ил]карбамат Все стереоцентры известны</p>	434,4	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.09 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.08 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7.17 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 6.92 (dd, J=1.2, 5,2 Гц, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.28 (d, J=1,5 Гц, 1H), 4.99 (br d, J=1,8 Гц, 1H), 4.66-4.30 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.66-3.48 (m, 3H), 3.16-2.93 (m, 1H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.08-1.81 (m, 2H), 1.78-1.48 (m, 3H), 1.31-1.09 (m, 3H), 1.04 (br d, J=6,6 Гц, 3H)
102 (B)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(2-метоксипиридин-4-ил)ацетил]амино}-1<i>H</i>-пирозол-5-ил)циклопентил-(3,3,3-трифторпропил)карбамат Все стереоцентры известны</p>	456,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.10 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.07 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7.28 (t, J=5,8 Гц, 1H), 6.91 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.23-3.15 (m, 2H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.47-2.34 (m, 3H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 1H)
103 (B)		459,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.25 (d, J=1,3 Гц, 1H), 10.74 (s, 1H), 7.31 (br t, J=5,5 Гц, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.15-

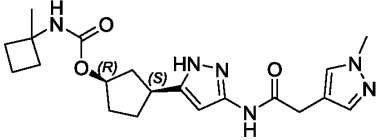
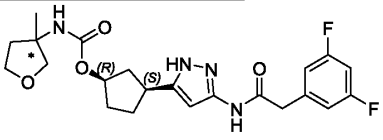
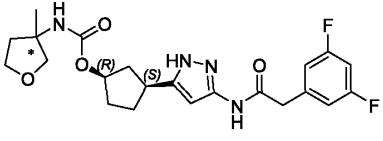
	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[3-(метоксиметил)-1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]карбонил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил-(3,3,3-трифторпропил)карбамат Все стереоцентры известны		4.92 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.25-3.17 (m, 2H), 3.15-3.03 (m, 1H), 2.49-2.32 (m, 3H), 2.13-1.84 (m, 2H), 1.82-1.57 (m, 3H)
104 (B)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-[3-({[3-(метоксиметил)-1-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-ил]карбонил}амино)-1<i>H</i>-пиразол-5-ил]циклопентил-[(1<i>S</i>)-1-циклопропилэтил]карбамат Все стереоцентры известны</p>	431,4	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.23 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.02 (br d, J=8,1 Гц, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.13-3.02 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.52 (br d, J=1,7 Гц, 1H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.73 (br d, J=7,6 Гц, 2H), 1.61 (br s, 1H), 1.08 (d, J=6,7 Гц, 3H), 0.81 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 0.40-0.28 (m, 2H), 0.24 (br dd, J=4.2, 8,8 Гц, 1H), 0.09 (qd, J=4.8, 9,3 Гц, 1H)
105 (B)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-[3-({[3-(метоксиметил)-1-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-ил]карбонил}амино)-1<i>H</i>-пиразол-5-ил]циклопентил-[(1<i>R</i>)-1-циклопропилэтил]карбамат Все стереоцентры известны</p>	431,4	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.23 (s, 1H), 10.85-10.66 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.02 (br d, J=8,1 Гц, 1H), 6.42 (br s, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.14-2.88 (m, 2H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.02 (td, J=7.3, 15,1 Гц, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.82-1.69 (m, 2H), 1.61 (br s, 1H), 1.12-1.03 (m, 3H), 0.89-0.72 (m, 1H), 0.42-0.19 (m, 3H), 0.14-0.00 (m, 1H)

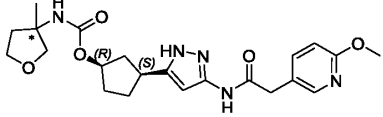
106 (B)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(1<i>S</i>)-метоксипирозин-2-ил}ацетил}амино}-1<i>H</i>-пирозол-5-ил)циклопентил-[(1<i>S</i>)-1-циклопропилэтил]карбамат Все стереоцентры известны</p>	429,3	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.07 (br s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.00 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.96 (br s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.08-2.92 (m, 2H), 2.47-2.39 (m, 1H), 1.98 (br d, J=8,7 Гц, 1H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.75-1.62 (m, 2H), 1.55 (br s, 1H), 1.07 (br d, J=6,4 Гц, 3H), 0.77 (br s, 1H), 0.34 (br d, J=4,0 Гц, 1H), 0.31-0.25 (m, 1H), 0.22 (br d, J=4,6 Гц, 1H), 0.11-0.00 (m, 1H)
107 (D)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил}амино}-1<i>H</i>-пирозол-5-ил)циклопентил-трет-бутилкарбамат Все стереоцентры известны</p>	389,9	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.12 (br s, 1H), 10.68-10.62 (m, 1H), 6.78 (br s, 1H), 6.29 (br s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.96 (br d, J=2,3 Гц, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.11-2.95 (m, 1H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.68 (br t, J=8,1 Гц, 2H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.19 (s, 9H)
108 (D)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-{3-[(1,2-оксазол-5-илацетил)амино]-1<i>H</i>-пирозол-5-ил}циклопентил-трет-бутилкарбамат Все стереоцентры известны</p>	376,4	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.12 (br s, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 6.77 (br s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.96 (br s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.03 (quin, J=8,5 Гц, 1H), 2.47-2.42 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.93-1.80 (m, 1H), 1.74-1.60 (m, 2H), 1.55 (br s, 1H), 1.19 (s, 9H) [α] _D ²⁵ +8,20 (c 0,13, MeOH);

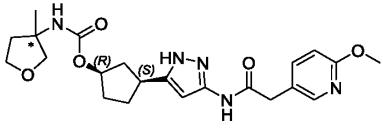
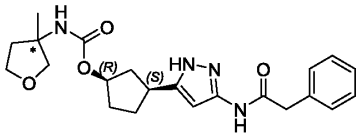
109 (D)	 <p>(1R,3S)-3-(3-{{(5-метоксипирозин-2-ил)ацетил}амино}-1H-пирозол-5-ил)циклопентил-<i>трет</i>-бутилкарбамат Все стереоцентры известны</p>	M+Na ⁺ 438,9	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.06 (br s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.76 (br s, 1H), 6.26 (br s, 1H), 4.95 (br s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.01 (br t, J=8,2 Гц, 1H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.01-1.83 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 2H), 1.54 (br s, 1H), 1.18 (s, 9H)
110 (D)	 <p>(1R,3S)-3-(3-{{(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)ацетил}амино}-1H-пирозол-5-ил)циклопентил-<i>трет</i>-бутилкарбамат Все стереоцентры известны</p>	390,4	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.07 (br s, 1H), 10.53 (br s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.77 (br s, 1H), 6.28 (br s, 1H), 4.95 (br s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.47-2.42 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.75-1.61 (m, 2H), 1.54 (br s, 1H), 1.19 (s, 9H)
111 (B)	 <p>(1R,3S)-3-[3-{{[3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пирозол-5-ил]карбонил}амино}-1H-пирозол-5-ил]циклопентил-<i>трет</i>-бутилкарбамат Все стереоцентры известны</p>	419,4	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.23 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.79 (br s, 1H), 6.42 (d, J=1,5 Гц, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.11-3.00 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.77-1.67 (m, 2H), 1.60 (br s, 1H), 1.21 (s, 9H)
112 (B)	 <p>(1R,3S)-3-(3-{{(1-метил-1H-</p>	M+Na ⁺ 410,9	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.03 (br s, 1H), 10.35 (br s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.77 (br s, 1H), 6.28 (br s, 1H),

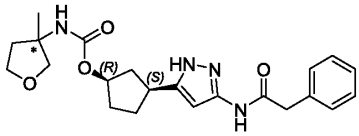
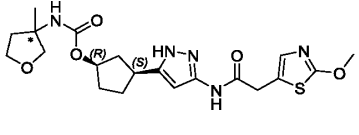
	<p>пиразол-4-ил)ацетил]амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-<i>трет</i>-бутилкарбамат</p> <p>Все стереоцентры известны</p>		<p>4.95 (br s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 3.08-2.93 (m, 1H), 2.44 (br s, 1H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.86 (br s, 1H), 1.75-1.61 (m, 2H), 1.54 (br s, 1H), 1.19 (s, 9H)</p>
113 (B)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{[(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)ацетил]амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-<i>трет</i>-бутилкарбамат</p> <p>Все стереоцентры известны</p>	406,4	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12.09 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.77 (br s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.95 (br d, J=2,5 Гц, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.55 (br t, J=13,2 Гц, 1H), 1.19 (s, 9H)</p>
114 (B)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{[(6-метоксипиридин-3-ил)ацетил]амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-<i>трет</i>-бутилкарбамат</p> <p>Все стереоцентры известны</p>	416,4	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12.06 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.06 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7.62 (dd, J=2.3, 8,5 Гц, 1H), 6.77 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6.27 (d, J=1,5 Гц, 1H), 4.99-4.90 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.44 (td, J=7.3, 14,1 Гц, 1H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.73-1.61 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.18 (s, 9H)</p>
115 (D)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{[(4-хлорпиридин-2-ил)ацетил]амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил <i>трет</i>-бутилкарбамат</p> <p>Все стереоцентры известны</p>	420,3	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12.04 (br s, 1H), 10.67-10.48 (m, 1H), 8.46 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7.58-7.48 (m, 1H), 7.42 (dd, J=2.0, 5,3 Гц, 1H), 6.73 (br s, 1H), 6.34-6.22 (m, 1H), 4.96 (br s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.11-2.95 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.04-1.94</p>

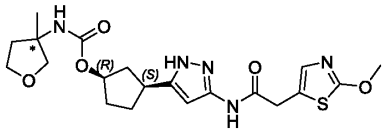
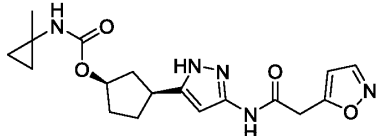
			(m, 1H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.75-1.62 (m, 2H), 1.55 (br s, 1H), 1.19 (s, 9H)
116 (B)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)ацетил}амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-(1-метилциклопентил)карбамат Все стереоцентры известны</p>	432.3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.08 (br s, 1H), 10.56 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.82 (br s, 1H), 6.28 (br s, 1H), 4.95 (br s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.10-2.94 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.04-1.79 (m, 4H), 1.68 (br t, J=7,7 Гц, 2H), 1.63-1.48 (m, 5H), 1.42 (br dd, J=6.3, 11,8 Гц, 2H), 1.24 (s, 3H)
117 (B)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-{3-[(1,2-оксазол-5-илацетил)амино]-1<i>H</i>-пиразол-5-ил}циклопентил-(1-метилциклопентил)карбамат Все стереоцентры известны</p>	402.1	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.11 (br s, 1H), 10.65 (br s, 1H), 8.48 (s, 1H), 6.83 (br s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.29 (br s, 1H), 4.96 (br s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.10-2.96 (m, 1H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.06-1.80 (m, 4H), 1.69 (br s, 2H), 1.55 (br d, J=14,7 Гц, 5H), 1.41 (br s, 2H), 1.25 (s, 3H)
118 (B)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетил}амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-(1-метилциклобутил)карбамат Все стереоцентры известны</p>	402,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.10 (br s, 1H), 10.62 (s, 1H), 7.16 (br s, 1H), 6.74 (d, J=1,1 Гц, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.11-2.97 (m, 1H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.25 (d, J=1,0 Гц, 5H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 4H), 1.56 (br s, 1H), 1.30 (s, 3H)

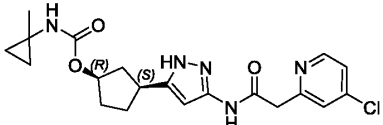
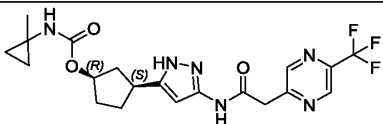
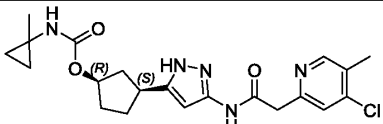
119 (B)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)ацетил}амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-(1-метилциклобутыл)карбамат Все стереоцентры известны</p>	M+Na ⁺ 422,9	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.03 (br s, 1H), 10.35 (br s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17 (br s, 1H), 6.29 (br s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.38 (br s, 2H), 3.09-2.95 (m, 1H), 2.43 (br s, 1H), 2.20 (br s, 2H), 1.98 (br d, J=6,5 Гц, 1H), 1.92-1.75 (m, 3H), 1.70 (br d, J=8,3 Гц, 4H), 1.56 (br s, 1H), 1.30 (s, 3H)
120 (B)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(3,5-дифторфенил)ацетил}амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-[(3<i>z</i>)-3-метилтетрагидрофуран-3-ил]карбамат – Изомер А Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в метилтетрагидрофуране не определяли</p>	M+Na ⁺ 470,9	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 8.23 (br s, 1H), 6.87 (br d, J=5,9 Гц, 2H), 6.75 (dt, J=2.2, 8,9 Гц, 1H), 6.52 (br s, 1H), 5.28 (br s, 1H), 5.16 (br s, 1H), 4.02-3.85 (m, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.57 (d, J=9,0 Гц, 1H), 3.17 (quin, J=8,0 Гц, 1H), 2.42 (br s, 1H), 2.32-2.19 (m, 1H), 2.16-2.02 (m, 1H), 1.98-1.79 (m, 5H), 1.47 (s, 3H) [α] _D ²⁵ +16,67 (с 0,2, MeOH) Пик 1 из 2: Колонка: Chiralpak IC-3 150 x 4,6 мм в.д., 3 мкм; подвижная фаза: 40% IPA (0,05% DEA) в CO ₂ ; скорость потока: 2,5 мл/мин; температура колонки 35°C
121 (B)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(3,5-</p>	M+Na ⁺ 470,9	¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 8.16 (br s, 1H), 6.87 (br d, J=6,0 Гц, 2H), 6.50 (br s, 1H), 5.17 (br s, 1H),

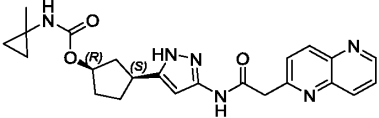
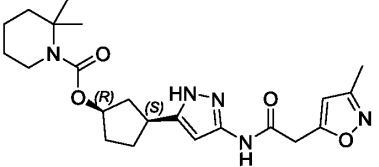
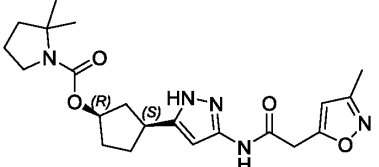
	<p>дифторфенил)ацетил]амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-[(3<i>ξ</i>)-3-метилтетрагидрофуран-3-ил]карбамат – Изомер В</p> <p>Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в метилтетрагидрофуране не определяли</p>	<p>5.29-5.10 (m, 1H), 4.00-3.84 (m, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.57 (d, J=9,0 Гц, 1H), 3.62-3.52 (m, 1H), 3.17 (quin, J=7,9 Гц, 1H), 2.43 (br s, 1H), 2.24 (br d, J=6,6 Гц, 1H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.98-1.78 (m, 5H), 1.48 (s, 3H)</p> <p>$[\alpha]_D^{20} +12$ (c 0,2, MeOH)</p> <p>Пик 2 из 2: Колонка: Chiralpak IC-3 150 x 4,6 мм в.д., 3 мкм; подвижная фаза: 40% IPA (0,05% DEA) в CO₂; скорость потока: 2,5 мл/мин; температура колонки 35°C</p>
<p>122 (B)</p>	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-[[6-метоксипиридин-3-ил)ацетил]амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-[(3<i>ξ</i>)-3-метилтетрагидрофуран-3-ил]карбамат – Изомер А</p> <p>Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в метилтетрагидрофуране не определяли</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12.07 (br s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.06 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7.63 (dd, J=2.4, 8,5 Гц, 1H), 7.22 (br s, 1H), 6.77 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6.27 (br s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 3.87-3.78 (m, 4H), 3.72 (t, J=7,1 Гц, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.42 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3.02 (br t, J=8,1 Гц, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.19-2.08 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.79-1.62 (m, 3H), 1.56 (br s, 1H), 1.30 (s, 3H)</p> <p>$[\alpha]_D^{20} +17$ (c 0,2, MeOH)</p> <p>Пик 1 из 2: Колонка: Chiralpak AD-3 150 x 4,6 мм в.д., 3 мкм; подвижная фаза: 40% IPA (0,05% DEA) в CO₂; скорость потока: 2,5 мл/мин;</p>

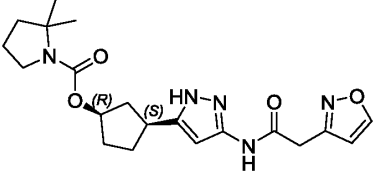
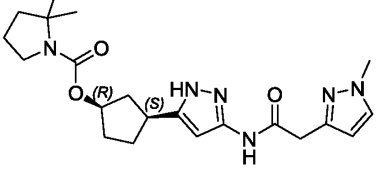
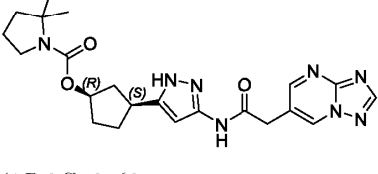
		температура колонки 35°C.
123 (B)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-[[6-метоксипиридин-3-ил]ацетил]амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-[(3ξ)-3-метилтетрагидрофуран-3-ил]карбамат – Изомер В</p> <p>Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в метилтетрагидрофуране не определяли</p>	444,4 ¹ H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 8.16 (br s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.62-7.50 (m, 1H), 6.75 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.16 (br s, 2H), 4.04-3.83 (m, 6H), 3.62 (s, 2H), 3.57 (d, J=9,0 Гц, 1H), 3.23-3.09 (m, 1H), 2.44 (br d, J=7,1 Гц, 1H), 2.24 (br d, J=5,4 Гц, 1H), 2.12 (br s, 1H), 1.95-1.80 (m, 5H), 1.47 (s, 3H) [α] _D ²⁰ +11 (с 0,2, MeOH) Пик 2 из 2: Колонка: Chiralpak AD-3 150 x 4,6 мм в.д., 3 мкм; подвижная фаза: 40% IPA (0,05% DEA) в CO ₂ ; скорость потока: 2,5 мл/мин; температура колонки 35°C
124 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-{3-[[фенилацетил]амино]-1<i>H</i>-пиразол-5-ил}циклопентил-[(3ξ)-3-метилтетрагидрофуран-3-ил]карбамат – Изомер А</p> <p>Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в метилтетрагидрофуране не определяли</p>	413,3 ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.06 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 7.30 (d, J=4,3 Гц, 4H), 7.23 (qd, J=4.2, 8,3 Гц, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 3.81 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 3.75-3.68 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.41 (d, J=8,5 Гц, 1H), 3.07-2.95 (m, 1H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.77-1.62 (m, 3H), 1.61-1.49 (m, 1H), 1.30 (s, 3H) Пик 1 из 2: Колонка: ChiralPak AD-3 150 x 4,6 мм в.д., 3 мкм; Градиент: 40% IPA (0,05%

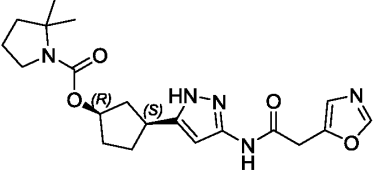
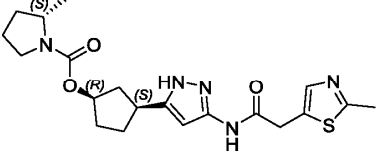
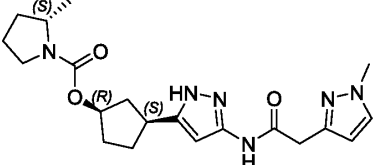
			DEA) в CO ₂ ; скорость потока: 2,5 мл/мин; температура колонки 40°C
125 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-{3-[[фенилацетил)амино]-1<i>H</i>-пиразол-5-ил}циклопентил-[(3<i>ξ</i>)-3-метилтетрагидрофуран-3-ил]карбамат – Изомер В Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в метилтетрагидрофуране не определяли</p>	413,4	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.06 (br s, 1H), 10.52 (s, 1H), 7.38-7.13 (m, 6H), 6.28 (br s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 3.80 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 3.71 (br t, J=7,0 Гц, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.42 (d, J=8,5 Гц, 1H), 3.07-2.95 (m, 1H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.14 (br d, J=6,5 Гц, 1H), 1.98 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.77-1.62 (m, 3H), 1.55 (br s, 1H), 1.30 (s, 3H) Пик 2 из 2: Колонка: ChiralPak AD-3 150 x 4,6 мм в.д., 3 мкм; Градиент: 40% IPA (0,05% DEA) в CO ₂ ; скорость потока: 2,5 мл/мин; температура колонки 40°C
126 (D)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{[(2-метокси-1,3-тиазол-5-ил)ацетил)амино]}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-[(3<i>ξ</i>)-3-метилтетрагидрофуран-3-ил]карбамат – Изомер А Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в метилтетрагидрофуране не</p>	450,3	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.10 (br s, 1H), 10.58 (s, 1H), 7.24 (br s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.30 (br s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.81 (br d, J=7.6 Гц, 1H), 3.76-3.68 (m, 4H), 3.42 (d, J=8,5 Гц, 1H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.99 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 1.87 (br dd, J=6.4, 10,1 Гц, 1H), 1.77-1.64 (m, 3H), 1.57 (br s, 1H), 1.31 (s, 3H)

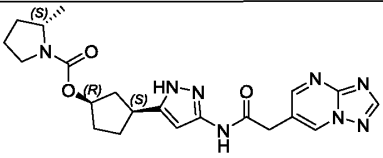
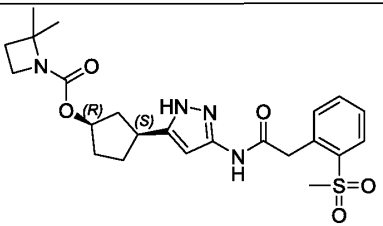
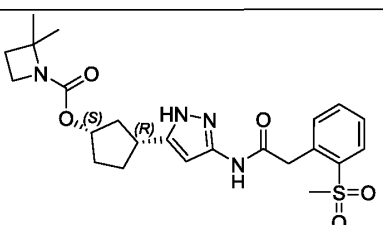
	определяли		$[\alpha]_D^{25} +4$ (с 0,1, MeOH) Пик 1 из 2: Колонка: Chiralpak IC-3 150 x 4,6 мм в.д., 3 мкм; подвижная фаза: 40% IPA (0,05% DEA) в CO ₂ ; скорость потока: 2,5 мл/мин; температура колонки 35°C
127 (D)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(2-метокси-1,3-тиазол-5-ил)ацетил}амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-[(3<i>ξ</i>)-3-метилтетрагидрофуран-3-ил]карбамат – Изомер В</p> <p>Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в метилтетрагидрофуране не определяли</p>	450,3	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.11 (br s, 1H), 10.58 (s, 1H), 7.24 (br s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.80 (br d, J=7.6Гц, 1H), 3.75-3.67 (m, 4H), 3.42 (d, J=8,5 Гц, 1H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.20-2.12 (m, 1H), 1.99 (br d, J=9,3 Гц, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.78-1.64 (m, 3H), 1.56 (br s, 1H), 1.31 (s, 3H) $[\alpha]_D^{25} +6$ (с 0,1, MeOH) Пик 2 из 2: Колонка: Chiralpak IC-3 150 x 4,6 мм в.д., 3 мкм; подвижная фаза: 40% IPA (0,05% DEA) в CO ₂ ; скорость потока: 2,5 мл/мин; температура колонки 35°C
128 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-{{3-[(1,2-оксазол-5-илацетил)амино]-1<i>H</i>-пиразол-5-ил}циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат</p> <p>Все стереоцентры известны</p>	374,4	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.11 (br s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.34 (br s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.28 (br s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.14-2.96 (m, 1H), 2.46-2.41 (m, 1H), 1.98 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 1.92-1.79 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 2H), 1.53 (br

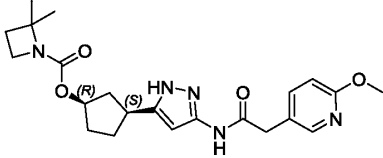
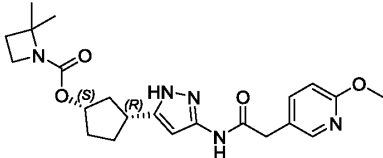
			s, 1H), 1.22 (s, 3H), 0.58 (br s, 2H), 0.50-0.41 (m, 2H)
129 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(4-хлорпиридин-2-ил)ацетил}амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат Все стереоцентры известны</p>	418,4	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.07 (br s, 1H), 10.56 (br s, 1H), 8.46 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7.52 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7.42 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7.33 (br s, 1H), 6.27 (br s, 1H), 4.96 (br s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.02 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 1.97 (br d, J=8,1 Гц, 1H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.74-1.57 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 0.57 (br s, 2H), 0.50-0.43 (m, 2H)
130 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-[3-{{[5-(трифторметил)пирозин-2-ил]ацетил}амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил]циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат Все стереоцентры известны</p>	453,3	¹ H ЯМР (500МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.11 (br s, 1H), 10.72 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.40-6.15 (m, 1H), 5.10-4.85 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.48-2.40 (m, 1H), 1.97 (br d, J=8,1 Гц, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.72-1.57 (m, 2H), 1.52 (br s, 1H), 1.21 (s, 3H), 0.56 (br s, 2H), 0.47-0.41 (m, 2H)
131 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(4-хлор-5-метилпиридин-2-ил)ацетил}амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат Все стереоцентры известны</p>	432,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.05 (br s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.33 (br s, 1H), 6.26 (br s, 1H), 4.96 (br s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.02 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.32-2.25 (m, 3H), 1.97 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 1.90-1.77 (m, 1H), 1.77-1.58 (m, 2H), 1.57-1.44 (m,

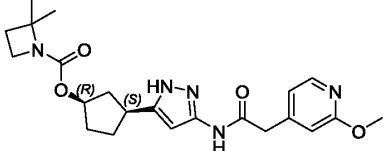
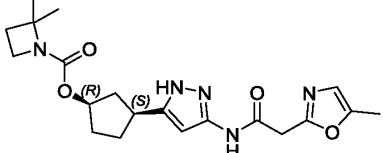
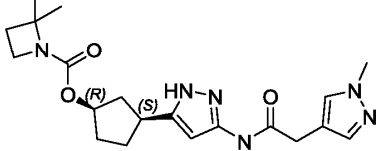
			1H), 1.21 (s, 3H), 0.57 (br s, 2H), 0.48-0.40 (m, 2H)
132 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-{3-[(1,5-нафтиридин-2-илацетил)амино]-1<i>H</i>-пиразол-5-ил}циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат Все стереоцентры известны</p>	435,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.09 (br s, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.97 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8.37 (dd, J=5.4, 8,4 Гц, 2H), 7.81-7.74 (m, 2H), 7.33 (br s, 1H), 6.28 (br s, 1H), 4.95 (br s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.01 (br s, 1H), 2.43-2.37 (m, 1H), 1.97 (br d, J=7,5 Гц, 1H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.65 (br s, 2H), 1.52 (br s, 1H), 1.21 (s, 3H), 0.56 (br s, 2H), 0.43 (br s, 2H)
133 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{[(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил]амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилат Все стереоцентры известны</p>	430,4	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.13 (br s, 1H), 10.62 (s, 1H), 6.29 (br s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.02-4.95 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.30 (br d, J=3,8 Гц, 2H), 3.07 (quin, J=8,2 Гц, 1H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.78-1.68 (m, 2H), 1.64 (dt, J=4.3, 8,9 Гц, 1H), 1.47 (s, 6H), 1.31 (s, 6H)
134 (B)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{[(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил]амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат Все стереоцентры известны</p>	416,4	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.24-12.02 (m, 1H), 10.62 (s, 1H), 6.30 (br s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.09-4.94 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.35-3.26 (m, 2H), 3.09 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 2.48-2.33 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.80-1.61 (m, 7H), 1.33-1.22 (m, 6H)

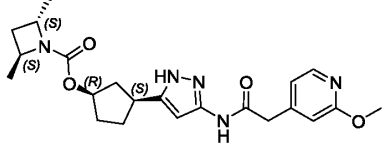
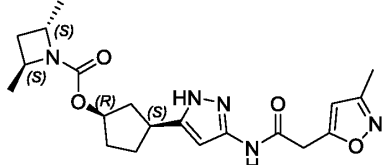
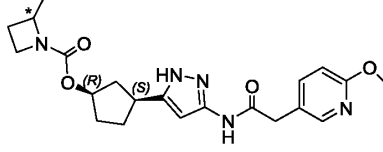
135 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-{3-[(1,2-оксазол-3-илацетил)амино]-1<i>H</i>-пиразол-5-ил}циклопентил-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат</p> <p>Все стереоцентры известны</p>	402,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , T=80C) δ = 11.90 (br s, 1H), 10.30 (br s, 1H), 8.76 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6.51 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6.28 (br s, 1H), 5.04 (br s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.34 (br t, J=6,5 Гц, 2H), 3.14 (br d, J=3,3 Гц, 1H), 2.46 (br s, 1H), 2.11-1.98 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.84-1.62 (m, 7H), 1.31 (s, 6H)
136 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{[(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-3-ил)ацетил]амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат</p> <p>Все стереоцентры известны</p>	415,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.22-11.91 (m, 1H), 10.35 (br s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.30 (br s, 1H), 5.15-4.85 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.33-3.21 (m, 3H), 3.06 (br d, J=6,5 Гц, 1H), 2.44-2.32 (m, 1H), 2.00 (br d, J=6,8 Гц, 1H), 1.94-1.58 (m, 9H), 1.37-1.21 (m, 6H)
137 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-{3-[[[1,2,4]триазоло[1,5-α]пиримидин-6-илацетил)амино]-1<i>H</i>-пиразол-5-ил}циклопентил-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат</p> <p>Все стереоцентры известны</p>	453,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.11 (br s, 1H), 10.66 (s, 1H), 9.33 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8.84 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 6.29 (br s, 1H), 5.13-4.89 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.33-3.29 (m, 1H), 3.26 (br t, J=6,1 Гц, 1H), 3.13-3.02 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.80-1.57 (m, 7H), 1.35-1.19 (m, 6H)

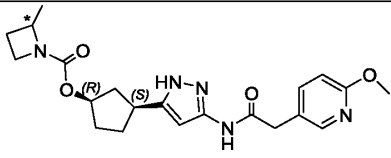
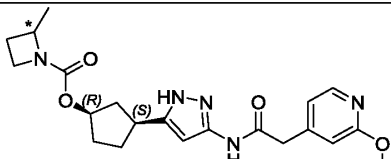
138 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-{3-[(1,3-оксазол-5-илацетил)амино]-1<i>H</i>-пиразол-5-ил}циклопентил-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат</p> <p>Все стереоцентры известны</p>	402,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.23-12.01 (m, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.29 (br s, 1H), 5.12-4.87 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.32-3.25 (m, 2H), 3.06 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.01 (br s, 1H), 1.85 (br s, 1H), 1.81-1.58 (m, 7H), 1.34-1.21 (m, 6H)
139 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{[(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)ацетил]амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-(2<i>S</i>)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат</p> <p>Все стереоцентры известны</p>	418,4	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.11 (br s, 1H), 10.58 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.02 (br s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.24 (br s, 2H), 3.13-3.02 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.95-1.59 (m, 7H), 1.48 (br s, 1H), 1.14-0.98 (m, 3H)
140 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{[(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-3-ил)ацетил]амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-(2<i>S</i>)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат</p> <p>Все стереоцентры известны</p>	401,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.05 (br s, 1H), 10.35 (br s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.29 (br s, 1H), 5.01 (br s, 1H), 3.78 (s, 4H), 3.38-3.34 (m, 2H), 3.24 (br s, 2H), 3.07 (quin, J=8,2 Гц, 1H), 2.42 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 2.12-1.58 (m, 8H), 1.49 (br s, 1H), 1.13-0.98 (m, 3H)

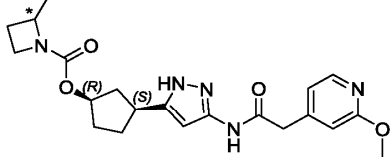
141 (A)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-({3- [[[1,2,4]триазоло[1,5- <i>α</i>]пиримидин-6-илацетил)амино]- 1<i>H</i>-пиразол-5-ил}циклопентил- (2<i>S</i>)-2-метилпирролидин-1- карбоксилат Все стереоцентры известны</p>	438,9	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.11 (br s, 1H), 10.65 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.84 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.01 (br s, 1H), 3.90-3.68(m, 3H), 3.29-3.15 (m, 2H), 3.14-3.02 (m, 1H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.01 (br d, J=9,0 Гц, 1H), 1.95-1.58 (m, 7H), 1.45 (br s, 1H), 1.13-0.94 (m, 3H)
142 (B)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-[3-({2- (метилсульфонил)фенил}ацетил) амино]-1<i>H</i>-пиразол-5- ил]циклопентил-2,2- диметилазетидин-1-карбоксилат Все стереоцентры известны</p>	475,4	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.10 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 10.59 (br s, 1H), 7.96 (dd, J=1.3, 8,0 Гц, 1H), 7.72-7.64 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.50 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.04-4.91 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.69 (br t, J=8,3 Гц, 1H), 3.63 (t, J=7,7 Гц, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.06 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 2.48-2.34 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.96-1.79 (m, 3H), 1.77-1.56 (m, 3H), 1.37-1.25 (m, 6H)
143 (B)	 <p>(1<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-[3-({2- (метилсульфонил)фенил}ацетил) амино]-1<i>H</i>-пиразол-5- ил]циклопентил-2,2- диметилазетидин-1-карбоксилат Все стереоцентры известны</p>	475,4	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.09 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 10.58 (br s, 1H), 7.96 (dd, J=1.1, 7,9 Гц, 1H), 7.71-7.64 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.50 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.02-4.90 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.69 (br t, J=7,8 Гц, 1H), 3.63 (t, J=7,7 Гц, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.11-3.00 (m, 3H)

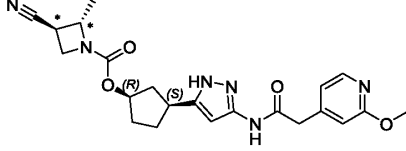
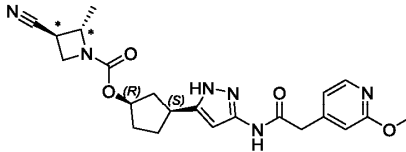
	диметилазетидин-1-карбоксилат Все стереоцентры известны		1H), 2.46-2.32 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.94-1.88 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.76-1.65 (m, 2H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.34 (d, J=5,8 Гц, 3H), 1.28 (d, J=9.5Гц, 3H)
144 (B)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(6-метоксипиридин-3-ил)ацетил}амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-2,2-диметилазетидин-1-карбоксилат Все стереоцентры известны</p>	428,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.07 (br s, 1H), 10.51 (br s, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.62 (dd, J=2.4, 8,4 Гц, 1H), 6.76 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 6.27 (br s, 1H), 5.07-4.85 (m, 1H), 3.87-3.77 (m, 3H), 3.73-3.59 (m, 2H), 3.52 (br s, 2H), 3.04 (br s, 1H), 2.46-2.32 (m, 1H), 1.99 (br s, 1H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.84 (br s, 1H), 1.76-1.54 (m, 3H), 1.37-1.25 (m, 6H)
145 (B)	 <p>(1<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-(3-{{(6-метоксипиридин-3-ил)ацетил}амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-2,2-диметилазетидин-1-карбоксилат Все стереоцентры известны</p>	428,4	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.07 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 10.51 (br s, 1H), 8.06 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7.62 (dd, J=2.5, 8,5 Гц, 1H), 6.77 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6.28 (br s, 1H), 5.06-4.90 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.63 (t, J=7,7 Гц, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.10-2.99 (m, 1H), 2.45-2.32 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.76-1.65 (m, 2H), 1.62 (br dd, J=4.9, 9,2 Гц, 1H), 1.34 (d, J=5,8 Гц, 3H), 1.28 (d, J=8,3 Гц, 3H)

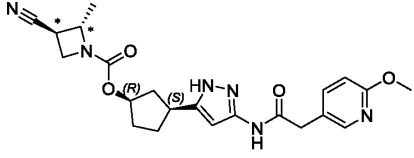
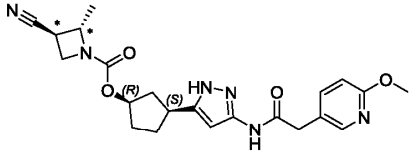
<p>146 (B)</p>	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(2-метокси-пиридин-4-ил)ацетил}амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-2,2-диметилазетидин-1-карбоксилат Все стереоцентры известны</p>	<p>428,4</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12.09 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 10.57 (br s, 1H), 8.07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6.91 (d, J=4,3 Гц, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.28 (br s, 1H), 5.08-4.86 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.74-3.54 (m, 4H), 3.06 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 2.46-2.34 (m, 1H), 2.05-1.78 (m, 4H), 1.77-1.55 (m, 3H), 1.41-1.21 (m, 6H)</p>
<p>147 (B)</p>	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетил}амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-2,2-диметилазетидин-1-карбоксилат Все стереоцентры известны</p>	<p>402,3</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12.13 (br s, 1H), 10.61 (br s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.28 (br s, 1H), 4.98 (br d, J=19,1 Гц, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.70 (br d, J=6,8 Гц, 1H), 3.64 (br t, J=7,4 Гц, 1H), 3.07 (br d, J=6,8 Гц, 1H), 2.42 (br s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.12-1.81 (m, 4H), 1.79-1.52 (m, 3H), 1.45-1.22 (m, 6H)</p>
<p>148 (B)</p>	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)ацетил}амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-2,2-диметилазетидин-1-карбоксилат Все стереоцентры известны</p>	<p>401,4</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12.02 (br d, J=2,2 Гц, 1H), 10.34 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.04-4.90 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (dt, J=3.2, 7,5 Гц, 1H), 3.64 (t, J=7,5 Гц, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.10-2.98 (m, 1H), 2.42 (dt, J=8.0, 15,1 Гц, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.77-1.66 (m, 2H), 1.65-1.56 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 6H)</p>

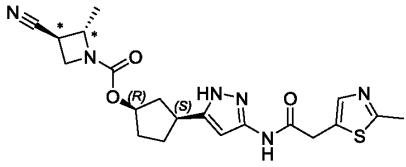
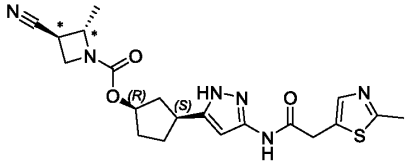
149 (B)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(2-метокси-4-метокси-пиридин-4-ил)ацетил}амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-(2<i>S</i>,4<i>S</i>)-2,4-диметилазетидин-1-карбоксилат Все стереоцентры известны</p>	428,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.09 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6.91 (dd, J=1.3, 5,3 Гц, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.99-4.91 (m, 1H), 4.22-4.11 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 1.99 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 1.85 (t, J=6,7 Гц, 3H), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.59 (dt, J=4.4, 9,0 Гц, 1H), 1.28 (d, J=6,0 Гц, 3H), 1.20 (d, J=6,3 Гц, 3H)
150 (B)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил}амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-(2<i>S</i>,4<i>S</i>)-2,4-диметилазетидин-1-карбоксилат Все стереоцентры известны</p>	401,9	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.13 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 6.29 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.02-4.95 (m, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.06 (br s, 1H), 2.41 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.00 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 1.87 (t, J=6,7 Гц, 3H), 1.76-1.65 (m, 2H), 1.59 (br s, 1H), 1.30-1.21 (m, 6H)
151 (B)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(6-метокси-3-метокси-пиридин-3-ил)ацетил}амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-(2<i>S</i>)-2-метилазетидин-1-карбоксилат – Изомер А Единственный стереоизомер;</p>	414,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.08 (br s, 1H), 10.54 (br s, 1H), 8.06 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7.63 (dd, J=2.4, 8,4 Гц, 1H), 6.78 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6.28 (br s, 1H), 5.06-4.88 (m, 1H), 4.30-4.14 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (br t, J=7,3 Гц, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.06 (quin, J=8,2 Гц, 1H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 1H),

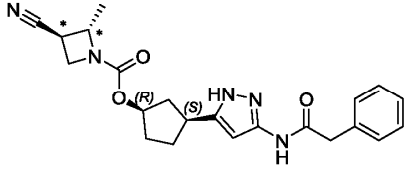
	абсолютную конфигурацию хирального центра в 2-метилазетидине не определяли		1.78-1.58 (m, 4H), 1.24 (br s, 3H) [α] _D ²⁵ +15,0 (c 0,12, MeOH) Пик 1 из 2 Колонка: Chiralpak AD-3 50 x 3 мм x 3 мкм; подвижная фаза: 40% EtOH (0,05% DEA) в CO ₂ ; скорость потока: 2 мл/мин; температура колонки 40°C
152 (B)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(6-метоксипиридин-3-ил)ацетил]амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-(2ξ)-2-метилазетидин-1-карбоксилат – Изомер В Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в 2-метилазетидине не определяли</p>	414,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.08 (br s, 1H), 10.54 (br s, 1H), 8.07 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7.63 (dd, J=2.3, 8,5 Гц, 1H), 6.78 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6.28 (br s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.20 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (br s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.06 (br t, J=8,3 Гц, 1H), 2.39 (br dd, J=6.8, 14,1 Гц, 1H), 2.22 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 2.06-1.94 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.75-1.57 (m, 4H), 1.24 (br s, 3H) [α] _D ²⁵ -21,15° (c 0,104, MeOH) Пик 2 из 2 Колонка: Chiralpak AD-3 50 x 3 мм x 3 мкм; подвижная фаза: 40% EtOH (0,05% DEA) в CO ₂ ; скорость потока: 2 мл/мин; температура колонки 40°C
153 (B)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(2-метоксипиридин-3-ил)ацетил]амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-(2ξ)-2-метилазетидин-1-карбоксилат – Изомер В Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в 2-метилазетидине не определяли</p>	414,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.10 (br s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6.91 (dd, J=1.0, 5,3 Гц, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.28 (br s, 1H), 5.06-4.89 (m,

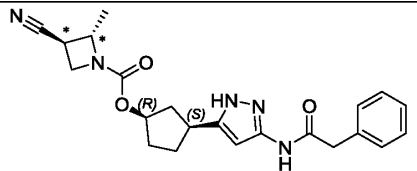
	<p>метоксипиридин-4-ил)ацетил]амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-(2ξ)-2-метилазетидин-1-карбоксилат – Изомер А</p> <p>Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в 2-метилазетидине не определяли</p>	<p>1H), 4.30-4.15 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.71 (br t, J=7,5 Гц, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.06 (quin, J=8,3 Гц, 1H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.28-2.16 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.78-1.56 (m, 4H), 1.24 (br s, 3H)</p> <p>$[\alpha]_D^{25} +17,40$ (c 0,1, MeOH)</p> <p>Пик 1 из 2: Колонка: Chiralpak AD-3 50 x 3 мм x 3 мкм; подвижная фаза: 40% EtOH (0,05% DEA) в CO₂; скорость потока: 2 мл/мин; температура колонки 40°C</p>
154 (B)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{(2-метоксипиридин-4-ил)ацетил]амино}-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-(2ξ)-2-метилазетидин-1-карбоксилат – Изомер В</p> <p>Единственный стереоизомер; абсолютную конфигурацию хирального центра в 2-метилазетидине не определяли</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12.10 (br s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6.91 (dd, J=1.0, 5,3 Гц, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.28 (br s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.26-4.12 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (br s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.07 (quin, J=8,1 Гц, 1H), 2.43-2.33 (m, 1H), 2.29-2.16 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.92-1.78 (m, 1H), 1.76-1.57 (m, 4H), 1.24 (br d, J=4,3 Гц, 3H)</p> <p>$[\alpha]_D^{25} -33,15$ (c 0,1, MeOH)</p> <p>Пик 2 из 2: Колонка: Chiralpak AD-3 50 x 3 мм x 3 мкм; подвижная фаза: 40% EtOH (0,05% DEA) в CO₂; скорость потока: 2 мл/мин; температура колонки 40°C</p>

<p>155 (B)</p>	 <p>(1R,3S)-3-(3-{{(2R,3S)-метоксипиридин-4-ил}ацетил}амино}-1H-пиразол-5-ил)циклопентил-(2R*,3S*)-3-циано-2-метилазетидин-1-карбоксилат – Изомер А Единственный стереоизомер; группы метил и циано на азетидиновом кольце находятся в положении <i>транс</i>, но абсолютную стереохимию этих групп не определяли</p>	<p>439,4</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12.09 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6.91 (dd, J=1.3, 5,3 Гц, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.04-4.95 (m, 1H), 4.41 (quin, J=6,3 Гц, 1H), 4.02-3.88 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.07 (br t, J=8,0 Гц, 1H), 2.39 (td, J=7.3, 14,4 Гц, 1H), 1.99 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.80-1.59 (m, 3H), 1.33 (br d, J=4,0 Гц, 3H) [[α]_D²⁵ -10 (c 0,1, MeOH) Пик 1 из 2: Колонка: Chiralpak AD-3 50 x 3 мм в.д., 3 мкм; подвижная фаза: 40% EtOH (0,05% DEA) в CO₂; скорость потока: 2 мл/мин; температура колонки 40°C</p>
<p>156 (B)</p>	 <p>(1R,3S)-3-(3-{{(2R,3S)-метоксипиридин-4-ил}ацетил}амино}-1H-пиразол-5-ил)циклопентил-(2R*,3S*)-3-циано-2-метилазетидин-1-карбоксилат – Изомер В Единственный стереоизомер; группы метил и циано на азетидиновом кольце находятся в положении <i>транс</i>, но</p>	<p>439,4</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12.10 (br s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.07 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6.92 (dd, J=1.3, 5,3 Гц, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.29 (br s, 1H), 5.01 (br s, 1H), 4.40 (quin, J=6,3 Гц, 1H), 4.05-3.90 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.33-3.26 (m, 1H), 3.07 (br t, J=8,2 Гц, 1H), 2.43-2.31 (m, 1H), 2.00 (q, J=7,7 Гц, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.80-1.62 (m, 3H), 1.33 (br d, J=6,0 Гц, 3H) [[α]_D²⁵ -8 (c 0,1, MeOH)</p>

	абсолютную стереохимию этих групп не определяли		Пик 2 из 2: Колонка: Chiralpak AD-3 50 x 3 мм в.д., 3 мкм; подвижная фаза: 40% EtOH (0,05% DEA) в CO ₂ ; скорость потока: 2 мл/мин; температура колонки 40°C
157 (B)	 <p>(1R,3S)-3-(3-{{(6-метоксипиридин-3-ил)ацетил}амино}-1H-пиразол-5-ил)циклопентил-(2S*,3R*)-3-циано-2-метилазетидин-1-карбоксилат – Изомер А Единственный стереоизомер; группы метил и циано на азетидиновом кольце находятся в положении <i>транс</i>, но абсолютную стереохимию этих групп не определяли</p>	439,4	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.08 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.06 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7.63 (dd, J=2.4, 8,4 Гц, 1H), 6.77 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6.28 (br s, 1H), 5.01 (br s, 1H), 4.40 (quin, J=6,3 Гц, 1H), 4.04-3.88 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.34-3.28 (m, 1H), 3.07 (quin, J=8,2 Гц, 1H), 2.42-2.32 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 3H), 1.32 (br d, J=5,8 Гц, 3H) [α] _D ²⁵ -8 (c 0,1, MeOH) Пик 1 из 2: Колонка: Chiralpak IC-3 150 x 4,6 мм в.д., 3 мкм; подвижная фаза: 40% IPA (0,05% DEA) в CO ₂ ; скорость потока: 2,5 мл/мин; температура колонки 35°C
158 (B)	 <p>(1R,3S)-3-(3-{{(6-метоксипиридин-3-ил)ацетил}амино}-1H-пиразол-5-ил)циклопентил-(2S*,3R*)-3-циано-2-метилазетидин-1-</p>	439,4	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12.08 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.06 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7.63 (dd, J=2.4, 8,4 Гц, 1H), 6.77 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.04-4.94 (m, 1H), 4.41 (quin, J=6,3 Гц, 1H), 4.02-3.87 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.39-3.35 (m,

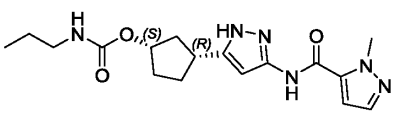
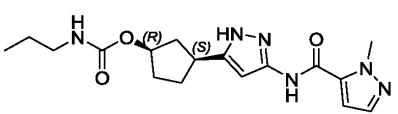
	<p>карбоксилат – Изомер В</p> <p>Единственный стереоизомер;</p> <p>группы метил и циано на азетидиновом кольце находятся в положении <i>транс</i>, но абсолютную стереохимию этих групп не определяли</p>		<p>1H), 3.06 (quin, J=8,0 Гц, 1H), 2.44-2.34 (m, 1H), 1.99 (br d, J=7,5 Гц, 1H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.80-1.56 (m, 3H), 1.32 (br s, 3H)</p> <p>$[\alpha]_D^{25}$ -10 (с 0,1, MeOH)</p> <p>Пик 2 из 2: Колонка: Chiralpak IC-3 150 x 4,6 мм в.д., 3 мкм; подвижная фаза: 40% IPA (0,05% DEA) в CO₂; скорость потока: 2,5 мл/мин; температура колонки 35°C</p>
159 (B)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)ацетил}амино})-1<i>H</i>-пиразол-5-ил)циклопентил-(2<i>S</i>*,3<i>R</i>*)-3-циано-2-метилазетидин-1-карбоксилат – Изомер А</p> <p>Единственный стереоизомер;</p> <p>группы метил и циано на азетидиновом кольце находятся в положении <i>транс</i>, но абсолютную стереохимию этих групп не определяли</p>	429,3	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12.11 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.02 (br s, 1H), 4.41 (quin, J=6,2 Гц, 1H), 4.09-3.87 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.08 (quin, J=8,3 Гц, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.43-2.31 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.79-1.61 (m, 3H), 1.34 (br d, J=6,0 Гц, 3H)</p> <p>$[\alpha]_D^{25}$ -6 (с 0,1, MeOH)</p> <p>Пик 1 из 2: Колонка: Chiralpak IC-3 150 x 4,6 мм в.д., 3 мкм; подвижная фаза: 40% IPA (0,05% DEA) в CO₂; скорость потока: 2,5 мл/мин; температура колонки 35°C</p>
160 (B)	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-{{(2-метил-1,3-</p>	429,3	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12.11 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.30 (br s, 1H), 5.06-4.95 (m, 1H), 4.42 (quin, J=6,3 Гц, 1H), 4.04-3.89 (m, 2H), 3.80</p>

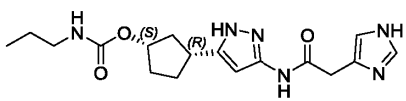
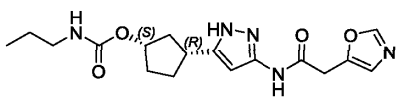
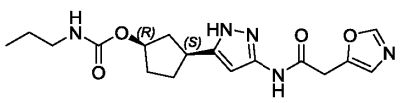
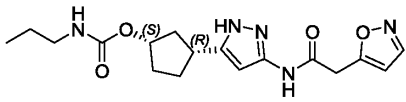
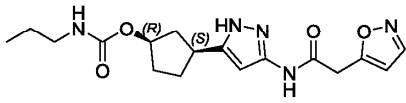
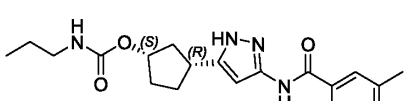
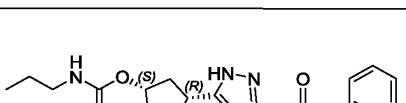
	<p>тиазол-5-ил)ацетил]амино}-1<i>H</i>- пиразол-5-ил}циклопентил- (2<i>S</i>*,3<i>R</i>*)-3-циано-2- метилазетидин-1-карбоксилат – Изомер В</p> <p>Единственный стереоизомер; группы метил и циано на азетидиновом кольце находятся в положении <i>транс</i>, но абсолютную стереохимию этих групп не определяли</p>	<p>(s, 2H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.08 (quin, J=8,3 Гц, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.40 (td, J=7.3, 14,4 Гц, 1H), 2.00 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.81-1.60 (m, 3H), 1.40-1.39 (m, 1H), 1.34 (br d, J=5,3 Гц, 2H)</p> <p>$[\alpha]_D^{25}$ -10 (с 0,1, MeOH)</p> <p>Пик 2 из 2: Колонка: Chiralpak IC-3 150 x 4,6 мм в.д., 3 мкм; подвижная фаза: 40% IPA (0,05% DEA) в CO₂; скорость потока: 2,5 мл/мин; температура колонки 35°C</p>
<p>161 (В)</p>	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-{3- [(фенилацетил)амино]-1<i>H</i>- пиразол-5-ил}циклопентил- (2<i>S</i>*,3<i>R</i>*)-3-циано-2- метилазетидин-1-карбоксилат – Изомер А</p> <p>Единственный стереоизомер; группы метил и циано на азетидиновом кольце находятся в положении <i>транс</i>, но абсолютную стереохимию этих групп не определяли</p>	<p>408,3</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ =12.06 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 7.34-7.21 (m, 5H), 6.29 (s, 1H), 4.99 (br d, J=2,8 Гц, 1H), 4.41 (quin, J=6,2 Гц, 1H), 4.02-3.88 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.06 (quin, J=8,2 Гц, 1H), 2.47-2.32 (m, 1H), 1.99 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.79-1.59 (m, 3H), 1.32 (br s, 3H)</p> <p>$[\alpha]_D^{25}$ -16,3 (с 0,11, MeOH)</p> <p>Пик 1 из 2: Колонка: Chiralpak AD-3 50 x 4,6 мм в.д., 3 мкм: Подвижная фаза: 40% EtOH (0,05% DEA) в CO₂; скорость потока: 4 мл/мин; температура колонки 40°C</p>

<p>162 (B)</p>  <p>(1R,3S)-3- [[фенилацетил)амино]-1H- пиразол-5-ил}циклопентил- (2S*,3R*)-3-циано-2- метилазетидин-1-карбоксилат – Изомер В Единственный стереоизомер; группы метил и циано на азетициновом кольце находятся в положении <i>транс</i>, но абсолютную стереохимию этих групп не определяли</p>	<p>408,3</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ =12.06 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 7.33-7.21 (m, 5H), 6.29 (s, 1H), 5.01 (br s, 1H), 4.40 (quin, J=6,3 Гц, 1H), 4.03-3.88 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.32-3.24 (m, 1H), 3.07 (quin, J=8,3 Гц, 1H), 2.47-2.33 (m, 1H), 1.99 (br d, J=7,5 Гц, 1H), 1.93-1.79 (m, 1H), 1.79-1.60 (m, 3H), 1.32 (br d, J=5,8 Гц, 3H) [α]_D²⁵ -7.27 (с 0,12, MeOH) Пик 2 из 2: Колонка: Chiralpak AD-3 50 x 4,6 мм в.д., 3 мкм: Подвижная фаза: 40% EtOH (0,05% DEA) в CO₂; скорость потока: 4 мл/мин; температура колонки 40°C</p>
---	--------------	---

Дополнительные соединения по изобретению были получены, модифицируя способы, проиллюстрированные в данном документе, и показаны в табл. 3.

Таблица 3

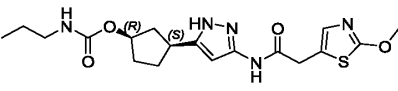
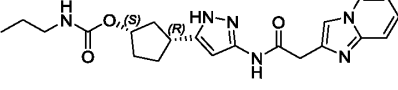
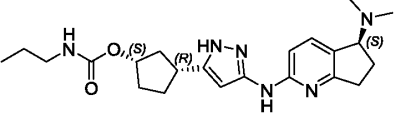
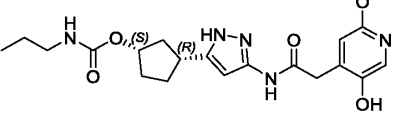
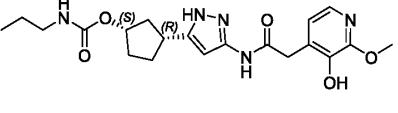
Пример №	Структура	ЖХ-МС [M+H] ⁺	Название согласно IUPAC
163		361,3	(1S,3R)-3-(3- {[(1-метил-1H- пиразол-5- ил)карбонил]амино}-1H- пиразол-5-ил)циклопентил- пропилкарбамат
164		361,4	(1R,3S)-3-(3- {[(1-метил-1H- пиразол-5- ил)карбонил]амино}-1H- пиразол-5-ил)циклопентил- пропилкарбамат

165		361,2	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-{3-[(1 <i>H</i> -имидазол-4-илацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-пропилкарбамат
166		362,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-{3-[(1,3-оксазол-5-илацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-пропилкарбамат
167		362,1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(1,3-оксазол-5-илацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-пропилкарбамат
168		362,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-{3-[(1,2-оксазол-5-илацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-пропилкарбамат
169		362,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(1,2-оксазол-5-илацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-пропилкарбамат
170		372,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{[(2-метилпиридин-4-ил)карбонил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-пропилкарбамат
171		372,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-{3-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-пропилкарбамат

172		375,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(1,3-диметил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)карбонил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-пропилкарбамат
173		375,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(1,3-диметил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)карбонил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-пропилкарбамат
174		375,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(1,3-диметил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)карбонил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-пропилкарбамат
175		376,4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-пропилкарбамат
176		376,0	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-пропилкарбамат
177		376,4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-пропилкарбамат

178		376,0	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-пропилкарбамат
179		378,09	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(1,3-тиазол-5-илацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-пропилкарбамат
180		386,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(2,6-диметилпиридин-3-ил)карбонил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-пропилкарбамат
181		386,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2,6-диметилпиридин-3-ил)карбонил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-пропилкарбамат
182		388,4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(6-метоксипиридин-3-ил)карбонил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-пропилкарбамат
183		388,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(6-метоксипиридин-3-ил)карбонил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-пропилкарбамат

184		388,2	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(2-метокси-4-метокси-пиридин-4-ил)карбонил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-пропилкарбамат
185		392,1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-пропилкарбамат
186		402,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(5-метокси-пиридин-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-пропилкарбамат
187		402,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(5-метокси-пиридин-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-пропилкарбамат
188		402,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(6-метокси-пиридин-3-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-пропилкарбамат
189		408,1	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(2-метокси-1,3-тиазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-пропилкарбамат

190		408,1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метокси-1,3-тиазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-пропилкарбамат
191		411,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-{3-{{(имидазо[1,2-а]пиридин-2-илацетил)амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-пропилкарбамат
192		413,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(5 <i>S</i>)-5-(диметиламино)-6,7-дигидро-5 <i>H</i> -циклопента[б]пиридин-2-ил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-пропилкарбамат
193		418,2	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(5-гидрокси-2-метоксипиридин-4-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-пропилкарбамат
194		418,2	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(3-гидрокси-2-метоксипиридин-4-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-пропилкарбамат

195		418,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-3-[(1-[2-(диметиламино)этил]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}карбонил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-пропилкарбамат
196		428,1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-3-[(1,3-бензотиазол-7-илацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-пропилкарбамат
197		430,4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-3-([2-(2-аминоэтоксифенил)ацетил}-амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-пропилкарбамат
198		[M+Na] ⁺ 452,2	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-3-([4-(2-аминоэтоксифенил)ацетил}-амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-пропилкарбамат
199		431,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-3-([3-метилимидазо[2,1- <i>b</i>][1,3]тиазол-6-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-пропилкарбамат

200		445,2	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{[2,3- диметилимидазо[2,1- <i>b</i>][1,3]тиазол-6- ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> - пиразол-5-ил)циклопентил- пропилкарбамат
201		448,2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-{{[2-(ξ- метилсульфонимидоил)- фенил]ацетил}амино}-1 <i>H</i> - пиразол-5-ил)циклопентил- пропилкарбамат - Изомер А
202		448,2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-{{[2-(ξ- метилсульфонимидоил)- фенил]ацетил}амино}-1 <i>H</i> - пиразол-5-ил)циклопентил- пропилкарбамат - Изомер В
203		449,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-[3-{{[2- (метилсульфонил)фенил]- ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5- ил)циклопентил- пропилкарбамат
204		449,9	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-{{[2- сульфоамилфенил)ацетил]- амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5- ил)циклопентил- пропилкарбамат
205		463,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-{{[2- (этилсульфонил)фенил]- ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5- ил)циклопентил- пропилкарбамат

206		463,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[5-метил-2-(метилсульфонил)фенил]ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил-пропилкарбамат
207		463,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[4-метил-2-(метилсульфонил)фенил]ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил-пропилкарбамат
208		464,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[2-метил-5-(метилсульфонил)пиридин-4-ил]ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил-пропилкарбамат
209		463,8	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[2-(метилсульфамоил)фенил]ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил-пропилкарбамат
210		475,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[2-(циклопропилсульфонил)фенил]ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил-пропилкарбамат
211		477,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[2-(пропан-2-илсульфонил)фенил]ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил-пропилкарбамат

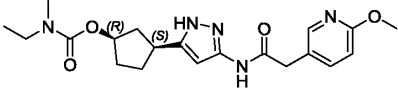
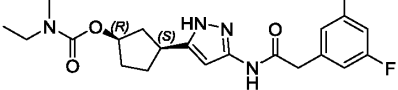
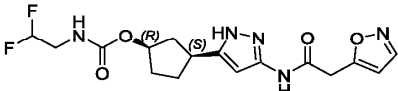
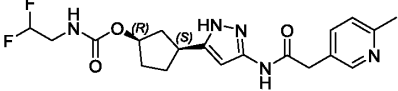
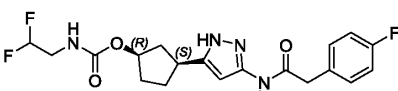
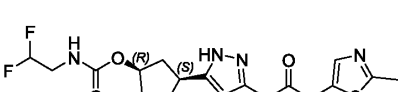
212		479,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[4-метокси-2-(метилсульфонил)фенил]-ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил-пропилкарбамат
213		479,1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[5-метокси-2-(метилсульфонил)фенил]-ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил-пропилкарбамат
214		480,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[2-метокси-5-(метилсульфонил)пиридин-4-ил]ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил-пропилкарбамат
215		493,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[5-({[4-(метоксиметил)-2-(метилсульфонил)фенил]-ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил]циклопентил-пропилкарбамат
216		429,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-({[1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил]ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(3,3,3-трифторпропил)карбамат
217		430,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-({[2-метил-2 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил]ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(3,3,3-трифторпропил)карбамат

218		430,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(3,3,3-трифторпропил)карбамат
219		432,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(1,3-тиазол-2-илацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-(3,3,3-трифторпропил)карбамат
220		441,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метилпиразин-2-ил)ацетил]-амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(3,3,3-трифторпропил)карбамат
221		446,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(3,3,3-трифторпропил)карбамат
222		457,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метоксипиразин-2-ил)ацетил]-амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(3,3,3-трифторпропил)карбамат
223		462,1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метокси-1,3-тиазол-2-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(3,3,3-трифторпропил)карбамат

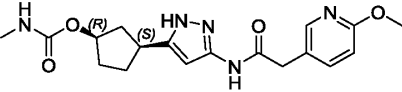
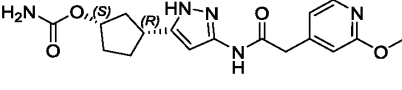
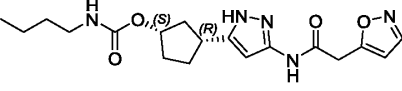
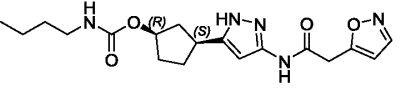
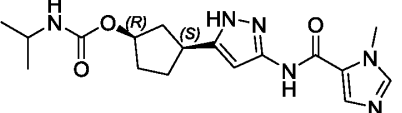
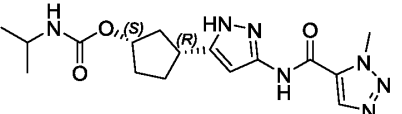
224		533,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[5-метокси-2-(метилсульфонил)фенил]-ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил-(3,3,3-трифторпропил)карбамат
225		403,9	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(1,2-оксазол-5-илацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-дипропилкарбамат
226		347,9	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(1,2-оксазол-5-илацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-этилкарбамат
227		372,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{[6-метилпиридин-3-ил]ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-этилкарбамат
228		375,1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{[4-фторфенил]ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-этилкарбамат
229		378,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{[2-метил-1,3-тиазол-5-ил]ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-этилкарбамат
230		387,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{[4-метоксифенил]ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-этилкарбамат

231		388,2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(6-метоксипиридин-3-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-этилкарбамат
232		388,2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метоксипиридин-4-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-этилкарбамат
233		393,1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3,5-дифторфенил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-этилкарбамат
234		414,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(1,3-бензотиазол-4-илацетил)амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-этилкарбамат
235		413,8	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(1,3-бензотиазол-7-илацетил)амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-этилкарбамат
236		361,9	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(1,2-оксазол-5-илацетил)амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-этил(метил)карбамат
237		386,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(6-метилпиридин-3-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-этил(метил)карбамат

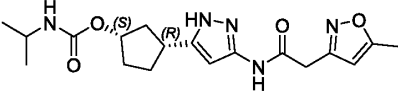
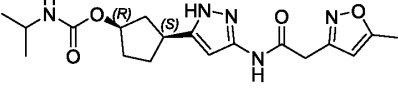
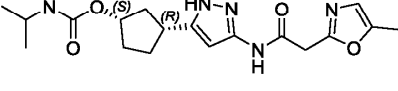
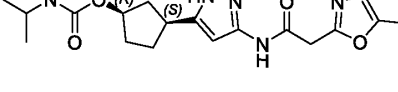
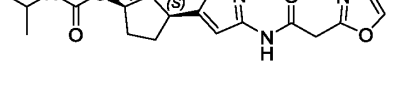
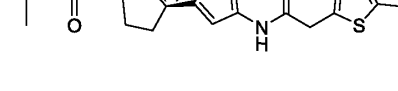
238		389,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(4-фторфенил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-этил(метил)карбамат
239		392,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-этил(метил)карбамат
240		401,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(4-метоксифенил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-этил(метил)карбамат
241		402,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(2-метоксипиридин-4-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-этил(метил)карбамат
242		402,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метоксипиридин-4-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-этил(метил)карбамат
243		402,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(6-метоксипиридин-3-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-этил(метил)карбамат

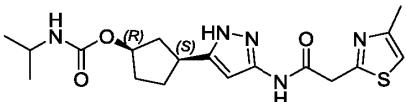
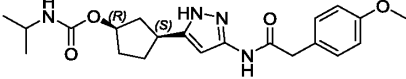
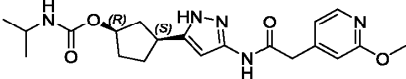
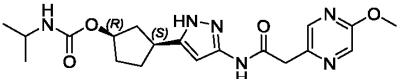
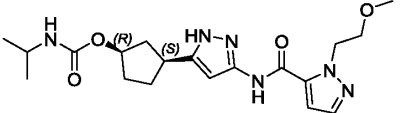
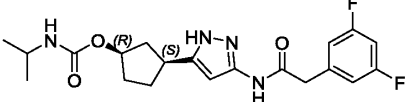
244		402,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(6-метоксипиридин-3-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-этил(метил)карбамат
245		407,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3,5-дифторфенил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-этил(метил)карбамат
246		384,0	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(1,2-оксазол-5-илацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-(2,2-дифторэтил)карбамат
247		408,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(6-метилпиридин-3-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2,2-дифторэтил)карбамат
248		411,1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(4-фторфенил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2,2-дифторэтил)карбамат
249		414,1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2,2-дифторэтил)карбамат

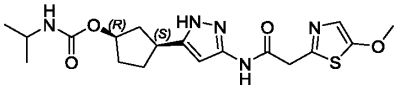
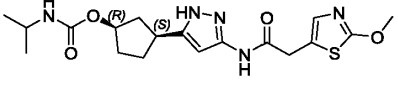
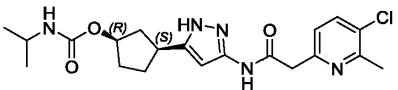
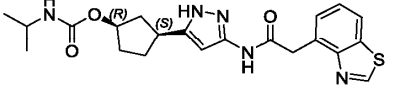
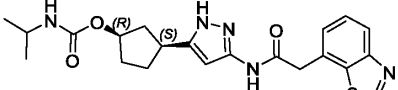
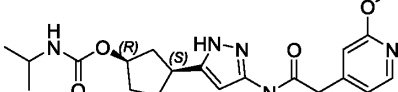
250		423,2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{[4-метоксифенил)ацетил]амино}}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2,2-дифторэтил)карбамат
251		424,2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{[2-метоксипиридин-4-ил)ацетил]амино}}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2,2-дифторэтил)карбамат
252		424,2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{[6-метоксипиридин-3-ил)ацетил]амино}}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2,2-дифторэтил)карбамат
253		429,1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{[3,5-дифторфенил)ацетил]амино}}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2,2-дифторэтил)карбамат
254		432,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{[2-метил-1,3-тиазол-5-ил)ацетил]амино}}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2,2,2-трифторэтил)карбамат
255		442,2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{[2-метоксипиридин-4-ил)ацетил]амино}}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2,2,2-трифторэтил)карбамат

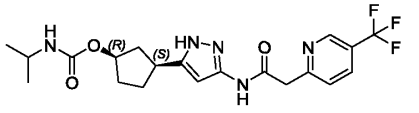
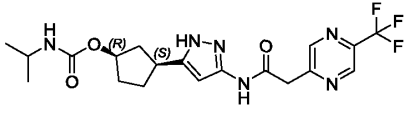
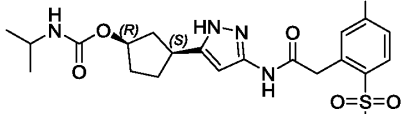
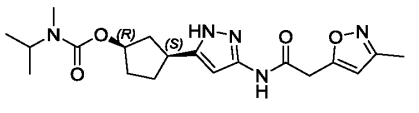
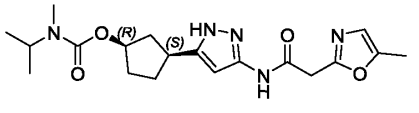
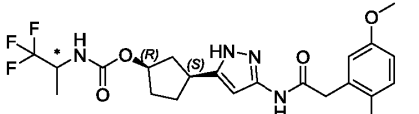
256		374,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(6-метоксипиридин-3-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил метилкарбамат
257		360,2	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(2-метоксипиридин-4-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-карбамат
258		376,2	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-3-{{(1,2-оксазол-5-илацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил} циклопентил-бутилкарбамат
259		376,1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-3-{{(1,2-оксазол-5-илацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил} циклопентил-бутилкарбамат
260		361,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(1-метил-1 <i>H</i> -имидазол-5-ил)карбонил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-пропан-2-илкарбамат
261		362,4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(1-метил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-5-ил)карбонил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-пропан-2-илкарбамат

262		362,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(1-метил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-5-ил)карбонил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-пропан-2-илкарбамат
263		362,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-{3-[(1,2-оксазол-5-илацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-пропан-2-илкарбамат
264		372,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-{3-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-пропан-2-илкарбамат
265		372,2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-пропан-2-илкарбамат
266		375,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-пропан-2-илкарбамат
267		375,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-пропан-2-илкарбамат

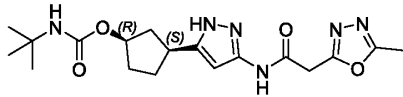
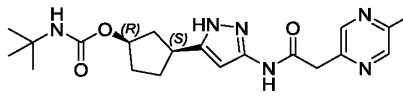
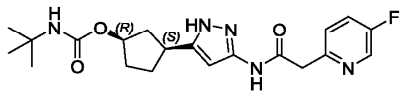
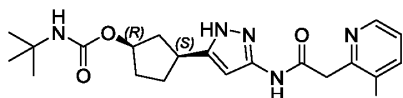
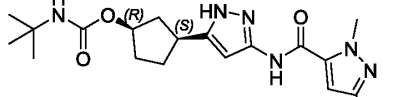
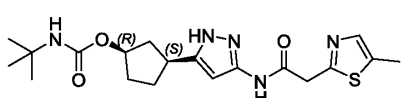
268		376,4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-пропан-2-илкарбамат
269		376,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-пропан-2-илкарбамат
270		376,4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-пропан-2-илкарбамат
271		376,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-пропан-2-илкарбамат
272		376,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(4-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-пропан-2-илкарбамат
273		392,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-пропан-2-илкарбамат

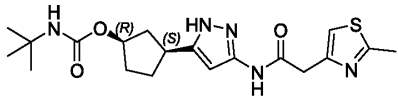
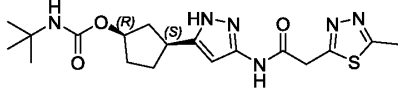
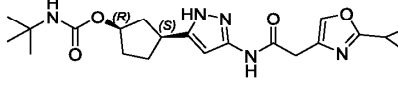
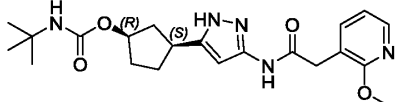
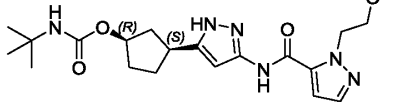
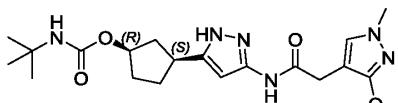
274		392,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-пропан-2-илкарбамат
275		401,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(4-метоксифенил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-пропан-2-илкарбамат
276		402,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метоксипиридин-4-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-пропан-2-илкарбамат
277		403,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метоксипирозин-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-пропан-2-илкарбамат
278		405,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[1-(2-метоксиэтил)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]карбонил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил-пропан-2-илкарбамат
279		407,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3,5-дифторфенил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-пропан-2-илкарбамат

280		408,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метокси-1,3-тиазол-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-пропан-2-илкарбамат
281		408,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метокси-1,3-тиазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-пропан-2-илкарбамат
282		419,9	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-хлор-6-метилпиридин-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-пропан-2-илкарбамат
283		428,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(1,3-бензотиазол-4-илацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-пропан-2-илкарбамат
284		427,8	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(1,3-бензотиазол-7-илацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-пропан-2-илкарбамат
285		432,5	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2,5-диметоксипиридин-4-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-пропан-2-илкарбамат

286		440,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[5-(2-(2,2,2-трифторметил)пиридин-2-ил]ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентилпропан-2-илкарбамат
287		441,1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[5-(2-(2,2,2-трифторметил)пиразин-2-ил]ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентилпропан-2-илкарбамат
288		479,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[5-метокси-2-(метилсульфонил)фенил]-ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентилпропан-2-илкарбамат
289		390,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-({[3-метил-1,2-оксазол-5-ил]ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентилметил(пропан-2-ил)карбамат
290		390,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-({[5-метил-1,3-оксазол-2-ил]ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентилметил(пропан-2-ил)карбамат
291		533,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[5-метокси-2-(метилсульфонил)фенил]ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил-[(2ξ)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]карбамат - Изомер А

292		533,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[5-метокси-2-(метилсульфонил)фенил]ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил-[(2ξ)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]карбамат - Изомер В
293		376,2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{[1-метил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-5-ил]карбонил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-трет-бутилкарбамат
294		386,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-трет-бутилкарбамат
295		390,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{[5-метил-1,2-оксазол-3-ил]ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-трет-бутилкарбамат
296		390,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{[4-метил-1,3-оксазол-2-ил]ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил трет-бутилкарбамат
297		390,1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{[4-метил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил]ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-трет-бутилкарбамат

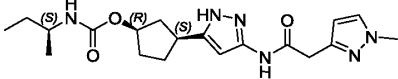
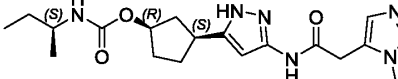
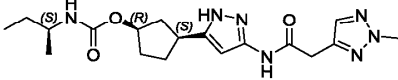
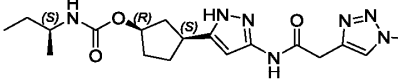
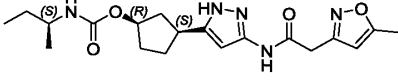
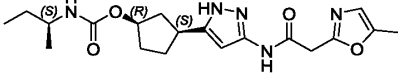
298		391,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-трет-бутилкарбамат
299		401,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метилпиразин-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-трет-бутилкарбамат
300		404,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-фторпиридин-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-трет-бутилкарбамат
301		404,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3-фторпиридин-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-трет-бутилкарбамат
302		405,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3-метокси-1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)карбонил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-трет-бутилкарбамат
303		406,2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-трет-бутилкарбамат

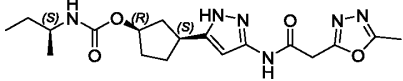
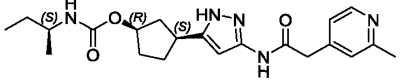
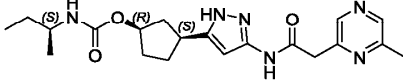
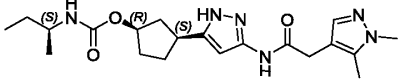
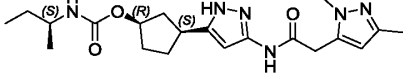
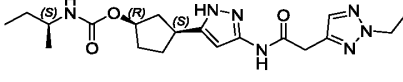
304		406,0	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)ацетил}амино}}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-трет-бутилкарбамат
305		407,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетил}амино}}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-трет-бутилкарбамат
306		416,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-циклопропил-1,3-оксазол-4-ил)ацетил}амино}}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-трет-бутилкарбамат
307		416,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метоксипиридин-3-ил)ацетил}амино}}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-трет-бутилкарбамат
308		419,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-{{(1-(2-метоксиэтил)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)карбонил}амино}}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-трет-бутилкарбамат
309		419,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3-метокси-1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)ацетил}амино}}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-трет-бутилкарбамат

310		420,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-хлорпиридин-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил- <i>трет</i> -бутилкарбамат
311		422,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метокси-1,3-тиазол-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил- <i>трет</i> -бутилкарбамат
312		433,9	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-хлор-6-метилпиридин-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил- <i>трет</i> -бутилкарбамат
313		433,9	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3-хлор-4-метилпиридин-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил- <i>трет</i> -бутилкарбамат
314		436,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-{{(4-(дифторметил)пиридин-2-ил)ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил- <i>трет</i> -бутилкарбамат
315		446,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2,5-диметоксипиридин-4-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил- <i>трет</i> -бутилкарбамат

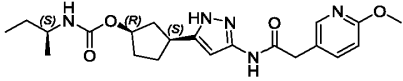
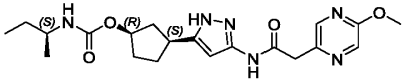
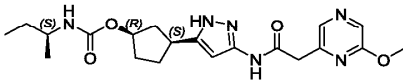
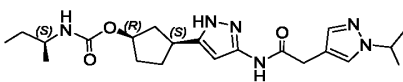
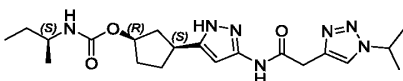
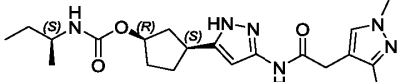
316		454,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил- <i>трет</i> -бутилкарбамат
317		455,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[5-(трифторметил)пирозин-2-ил]ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил- <i>трет</i> -бутилкарбамат
318		458,1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[2-(2,2,2-трифторэтил)-2 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил]ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил- <i>трет</i> -бутилкарбамат
319		493,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[5-метокси-2-(метилсульфонил)фенил]-ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил- <i>трет</i> -бутилкарбамат
320		375,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{[1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил]карбонил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат
321		375,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{[1-метил-1 <i>H</i> -имидазол-5-ил]карбонил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат

322		376,2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(1,2-оксазол-5-илацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-(2 <i>R</i>)-бутан-2-илкарбамат
323		376,2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(1,2-оксазол-3-илацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат
324		386,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{[(6-метилпиридин-3-ил)карбонил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат
325		387,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(пиразин-2-илацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат
326		389,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{[(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат
327		389,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{[(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат

328		389,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)ацетил]амино}}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат
329		389,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(1-метил-1 <i>H</i> -имидазол-5-ил)ацетил]амино}}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат
330		390,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метил-2 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил)ацетил]амино}}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат
331		390,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(1-метил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил)ацетил]амино}}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат
332		390,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)ацетил]амино}}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат
333		390,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетил]амино}}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат

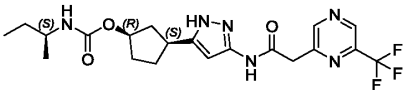
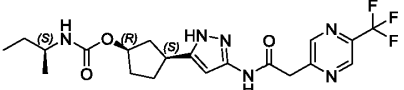
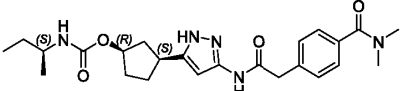
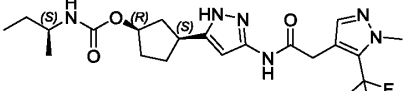
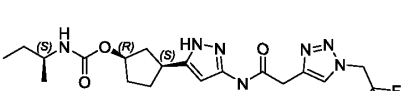
334		391,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат
335		400,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метилпиридин-4-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат
336		401,2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(6-метилпиразин-2-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат
337		403,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(1,5-диметил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат
338		403,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(1,3-диметил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат
339		404,1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-этил-2 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат

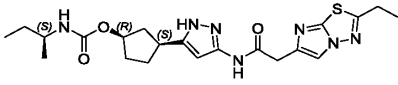
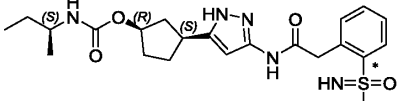
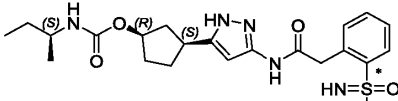
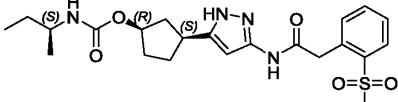
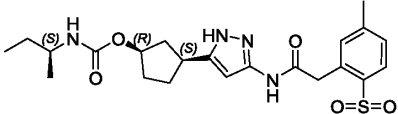
340		404,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат
341		406,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат
342		406,2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат
343		406,2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат
344		407,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат
345		416,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метоксипиридин-3-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат

346		416,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(6-метоксипиридин-3-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат
347		417,1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метоксипирозин-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат
348		417,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(6-метоксипирозин-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат
349		417,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({(1-(пропан-2-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат
350		418,2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({(1-(пропан-2-ил)-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил)ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат
351		419,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3-метокси-1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат

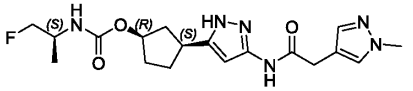
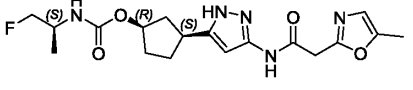
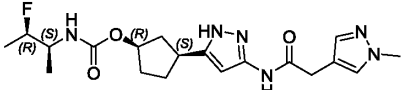
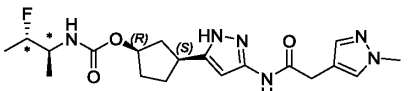
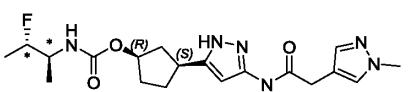
352		420,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2,4-диметил-1,3-тиазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат
353		422,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метокси-1,3-тиазол-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат
354		426,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(имидазо[1,2- <i>a</i>]пиримидин-2-илацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат
355		431,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(имидазо[2,1- <i>b</i>][1,3]тиазол-6-илацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат
356		432,2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{5-[(1-(2-(диметиламино)этил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)карбонил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил}циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат

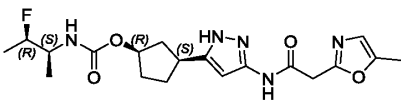
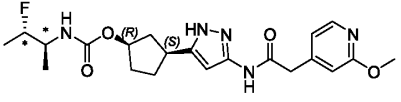
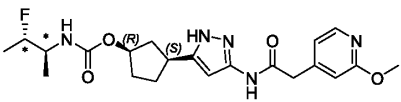
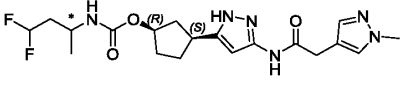
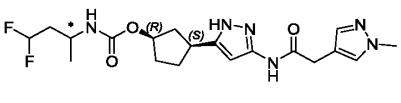
357		440,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(7-метилимидазо[1,2- <i>a</i>]пиримидин-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат
358		446,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2,5-диметоксипиридин-4-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат
359		446,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метилимидазо[2,1- <i>b</i>][1,3,4]тиадиазол-6-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат
360		454,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-{{(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат
361		454,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метил-1-оксо-2,3-дигидро-1 <i>H</i> -изоиндол-4-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат

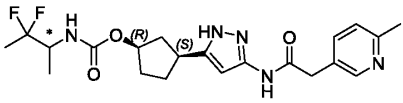
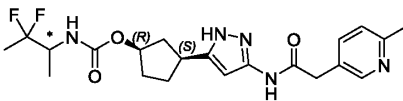
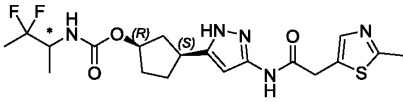
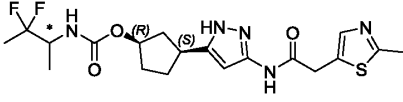
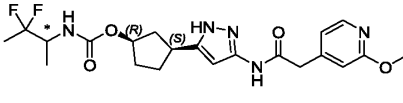
362		455,1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[6-(2 <i>S</i>)-бутан-2-ил]карбамаат}амино)-1 <i>H</i> -пирозол-5-ил]циклопентил-пиразин-2-ил]ацетил
363		455,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[5-(2 <i>S</i>)-бутан-2-ил]карбамаат}амино)-1 <i>H</i> -пирозол-5-ил]циклопентил-пиразин-2-ил]ацетил
364		456,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[4-(диметилкарбамоил)-фенил]ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пирозол-5-ил]циклопентил-пиразин-2-ил]ацетил
365		457,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[1-метил-5-(2 <i>S</i>)-бутан-2-ил]карбамаат}амино)-1 <i>H</i> -пирозол-4-ил]ацетил
366		458,1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[1-(2,2,2-трифторэтил)-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил]ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пирозол-5-ил]циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамаат

367		460,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-этилимидазо[2,1- <i>b</i>][1,3,4]тиадиазол-6-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат
368		462,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-{{(2-(ξ -метилсульфонимидоил)-фенил]ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат - Изомер А
369		462,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-{{(2-(ξ -метилсульфонимидоил)-фенил]ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат - Изомер В
370		463,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-{{(2-(метилсульфонил)фенил]ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат
371		477,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-{{(5-метил-2-(метилсульфонил)фенил]-ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат

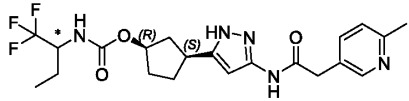
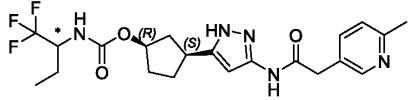
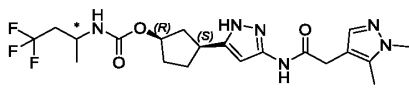
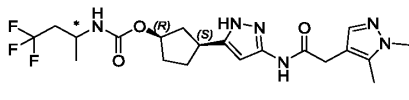
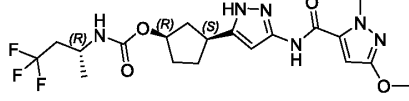
372		477,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[3-метил-2-(метилсульфонил)фенил]-ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат
373		478,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[2-метил-5-(метилсульфонил)пиридин-4-ил]ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат
374		477,9	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[2-(метилсульфамоил)фенил]-ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат
375		494,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[2-метокси-5-(метилсульфонил)пиридин-4-ил]ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат
376		507,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[5-({[4-(метоксиметил)-2-(метилсульфонил)фенил]-ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил]циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат
377		516,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[1-метил-3-(метилсульфонил)-1 <i>H</i> -индол-2-ил]ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил-(2 <i>S</i>)-бутан-2-илкарбамат

378		393,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2 <i>S</i>)-1-фторпропан-2-ил]карбамат
379		394,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2 <i>S</i>)-1-фторпропан-2-ил]карбамат
380		407,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-фторбутан-2-ил]карбамат
381		407,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2 <i>S</i> [*] ,3 <i>S</i> [*])-3-фторбутан-2-ил]карбамат - Изомер А
382		407,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2 <i>S</i> [*] ,3 <i>S</i> [*])-3-фторбутан-2-ил]карбамат - Изомер В

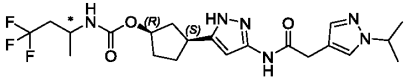
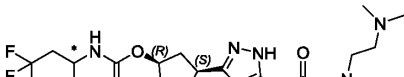
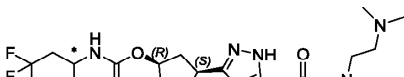
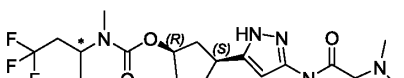
383		408,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-фторбутан-2-ил]карбамат
384		434,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метоксипиридин-4-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2 <i>S</i> [*] ,3 <i>S</i> [*])-3-фторбутан-2-ил]карбамат - Изомер А
385		434,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метоксипиридин-4-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2 <i>S</i> [*] ,3 <i>S</i> [*])-3-фторбутан-2-ил]карбамат - Изомер В
386		425,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2 <i>ξ</i>)-4,4-дифторбутан-2-ил]карбамат - Изомер А
387		425,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2 <i>ξ</i>)-4,4-дифторбутан-2-ил]карбамат - Изомер В

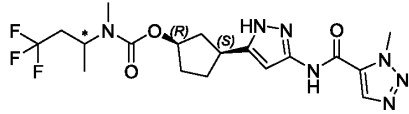
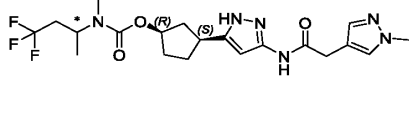
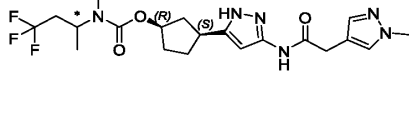
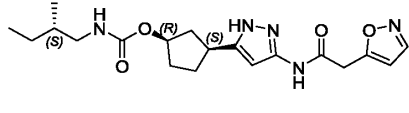
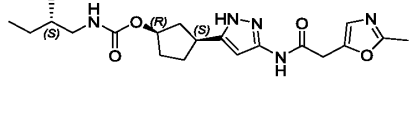
388		436,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(6-метилпиридин-3-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2ξ)-3,3-дифторбутан-2-ил]карбамат - Изомер А
389		436,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(6-метилпиридин-3-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2ξ)-3,3-дифторбутан-2-ил]карбамат - Изомер В
390		442,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2ξ)-3,3-дифторбутан-2-ил]карбамат - Изомер А
391		442,2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2ξ)-3,3-дифторбутан-2-ил]карбамат - Изомер В
392		452,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метоксипиридин-4-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2ξ)-3,3-дифторбутан-2-ил]карбамат - Изомер А

393		452,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метоксипиридин-4-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2ξ)-3,3-дифторбутан-2-ил]карбамат - Изомер В
394		443,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2 <i>R</i>)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат
395		444,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(4-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2 <i>R</i>)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат
396		444,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2ξ)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]карбамат - Изомер А
397		444,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2ξ)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]карбамат - Изомер В

398		454,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(6-метилпиридин-3-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2ξ)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]карбамат - Изомер А
399		454,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(6-метилпиридин-3-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2ξ)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]карбамат - Изомер В
400		457,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(1,5-диметил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2ξ)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат - Изомер А
401		457,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(1,5-диметил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2ξ)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат - Изомер В
402		459,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3-метокси-1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)карбонил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2 <i>R</i>)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат

403		460,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2ξ)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]карбамат - Изомер А
404		460,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2ξ)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]карбамат - Изомер В
405		470,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метоксипиридин-4-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2ξ)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]карбамат - Изомер А
406		470,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метоксипиридин-4-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2ξ)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]карбамат - Изомер В
407		471,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({(1-(пропан-2-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил-[(2ξ)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат - Изомер А

408		471,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({1-(пропан-2-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил}ацетил)амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил-[(2ξ)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат - Изомер В
409		486,5	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{5-[(1-[2-(диметиламино)этил]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}карбонил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил}циклопентил-[(2ξ)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат - Изомер А
410		486,5	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{5-[(1-[2-(диметиламино)этил]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}карбонил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил}циклопентил-[(2ξ)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат - Изомер В
411		444,2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{1-(метил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-5-ил)карбонил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-метил[(2ξ)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат - Изомер А

412		444,2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(1-метил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-5-ил)карбонил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-метил[(2 <i>ξ</i>)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат - Изомер В
413		457,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-метил[(2 <i>ξ</i>)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат - Изомер А
414		457,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-метил[(2 <i>ξ</i>)-4,4,4-трифторбутан-2-ил]карбамат - Изомер В
415		390,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(1,2-оксазол-5-илацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил} циклопентил-[(2 <i>S</i>)-2-метилбутил]карбамат
416		404,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2 <i>S</i>)-2-метилбутил]карбамат

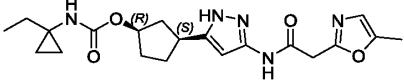
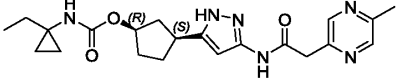
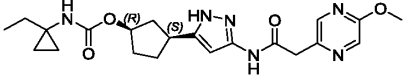
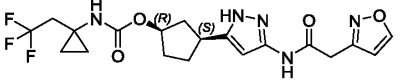
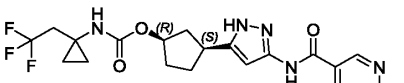
417		420,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2 <i>S</i>)-2-метилбутил]карбамат
418		390,0	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(1,2-оксазол-5-илацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-(2,2-диметилпропил)карбамат
419		374,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(1,2-оксазол-3-илацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат
420		384,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат
421		387,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат
422		388,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(4-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат
423		390,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(1,3-тиазол-4-илацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат

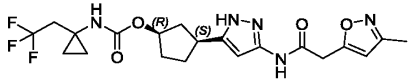
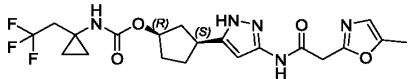
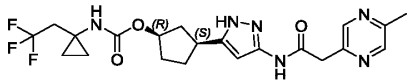
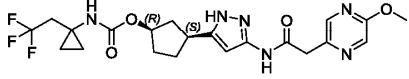
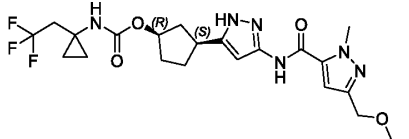
424		398,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метилпиридин-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат
425		398,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(4-метилпиридин-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат
426		398,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(6-метилпиридин-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат
427		398,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3-метилпиридин-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат
428		399,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метилпиразин-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат
429		402,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3-фторпиридин-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат

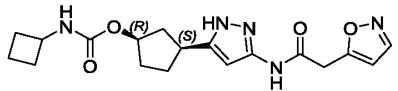
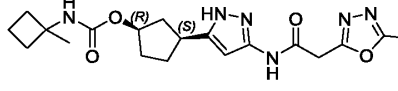
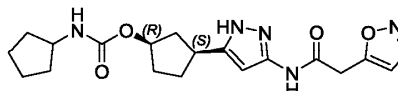
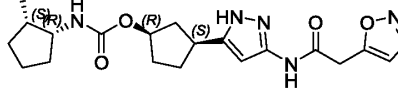
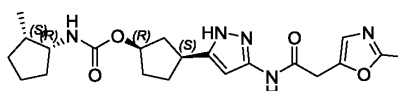
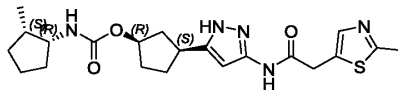
430		402,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-фторпиридин-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат
431		404,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат
432		414,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-циклопропил-1,3-оксазол-4-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат
433		414,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метоксипиридин-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат
434		414,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(6-метоксипиридин-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат
435		416,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3-фтор-6-метилпиридин-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат

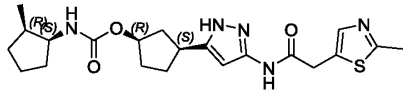
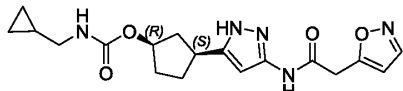
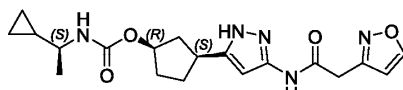
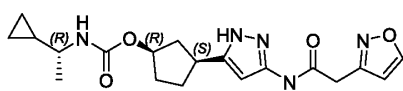
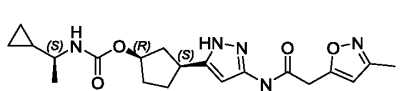
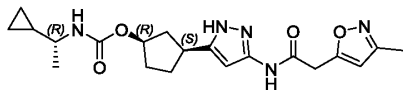
436		416,1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[1-(пропан-2-ил)-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил]ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат
437		418,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{[5-хлорпиридин-2-ил]ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат
438		432,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{[3-хлор-5-метилпиридин-2-ил]ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат
439		432,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{[5-хлор-3-метилпиридин-2-ил]ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат
440		432,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{[5-хлор-4-метилпиридин-2-ил]ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат
441		432,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{[3-хлор-4-метилпиридин-2-ил]ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат

442		432,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-хлор-6-метилпиридин-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат
443		434,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-{{4-(дифторметил)пиридин-2-ил]ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат
444		452,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-{{4-(трифторметил)пиридин-2-ил]ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат
445		452,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил]ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат
446		456,0	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-{{1-(2,2,2-трифтोरэтил)-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил]ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат
447		491,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-{{5-метокси-2-(метилсульфонил)фенил]ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамат

448		402,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(1-этилциклопропил)карбамат
449		413,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метилпиразин-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(1-этилциклопропил)карбамат
450		429,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метоксипиразин-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(1-этилциклопропил)карбамат
451		442,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(1,2-оксазол-3-илацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-[1-(2,2,2-трифторэтил)циклопропил]-карбамат
452		452,1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(6-метилпиридин-3-ил)карбонил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[1-(2,2,2-трифторэтил)-циклопропил]карбамат

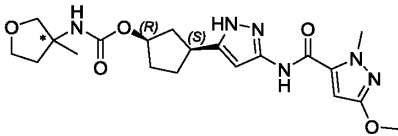
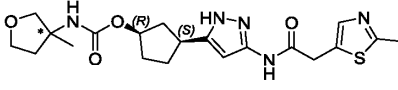
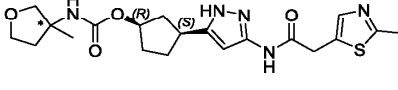
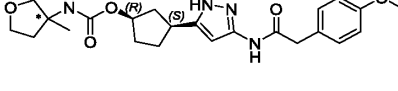
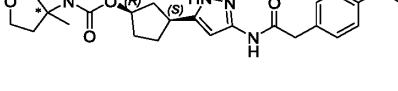
453		456,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[1-(2,2,2-трифторэтил)циклопропил]-карбамат
454		456,1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[1-(2,2,2-трифторэтил)циклопропил]-карбамат
455		467,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метилпиразин-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[1-(2,2,2-трифторэтил)-циклопропил]карбамат
456		483,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метоксипиразин-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[1-(2,2,2-трифторэтил)-циклопропил]карбамат
457		485,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-{{(3-(метоксиметил)-1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)карбонил}-амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[1-(2,2,2-трифторэтил)циклопропил]-карбамат

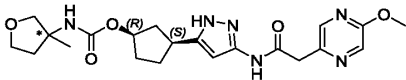
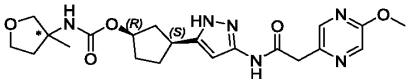
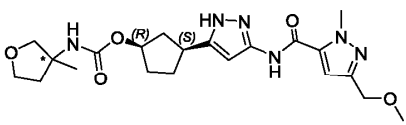
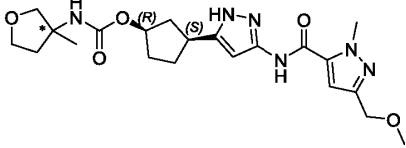
458		374,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(1,2-оксазол-5-илацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил} циклопентил-циклобутилкарбамат
459		403,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{[(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(1-метилциклобутил)карбамат
460		387,9	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(1,2-оксазол-5-илацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил} циклопентил-циклопентилкарбамат
461		402,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(1,2-оксазол-5-илацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил} циклопентил-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-метилциклопентил]карбамат
462		416,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{[(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-метилциклопентил]карбамат
463		432,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{[(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-метилциклопентил]карбамат

464		432,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-метилциклопентил]карбамат
465		374,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(1,2-оксазол-5-илацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-(циклопропилметил)карбамат
466		388,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(1,2-оксазол-3-илацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-[(1 <i>S</i>)-1-циклопропилэтил]карбамат
467		388,2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(1,2-оксазол-3-илацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-[(1 <i>R</i>)-1-циклопропилэтил]карбамат
468		402,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(1 <i>S</i>)-1-циклопропилэтил]карбамат
469		402,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(1 <i>R</i>)-1-циклопропилэтил]карбамат

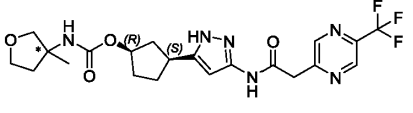
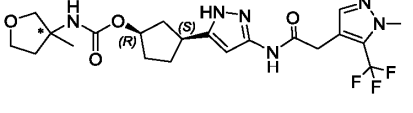
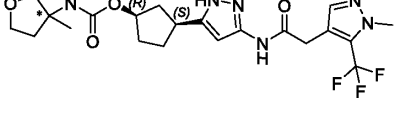
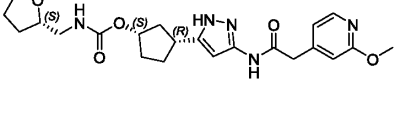
470		413,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метилпиразин-2-ил)ацетил]-амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(1 <i>S</i>)-1-циклопропилэтил]карбамат
471		413,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метилпиразин-2-ил)ацетил]-амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(1 <i>R</i>)-1-циклопропилэтил]карбамат
472		429,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метоксипиразин-2-ил)ацетил]-амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(1 <i>R</i>)-1-циклопропилэтил]карбамат
473		404,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(1,2-оксазол-5-илацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-[(3ξ)-3-метилтетрагидрофуран-3-ил]карбамат - Изомер А
474		404,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(1,2-оксазол-5-илацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-[(3ξ)-3-метилтетрагидрофуран-3-ил]карбамат - Изомер В
475		418,4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(3ξ)-3-метилтетрагидрофуран-3-ил]карбамат - Изомер А

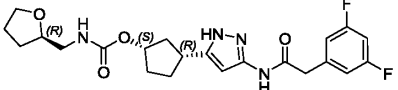
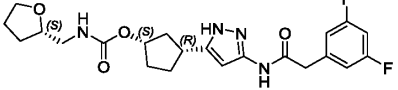
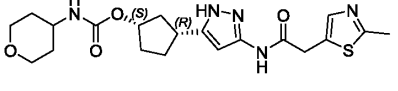
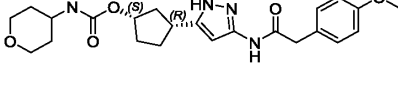
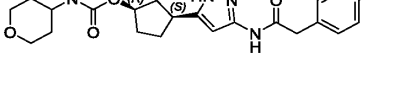
476		418,4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(3ξ)-3-метилтетрагидрофуран-3-ил]карбамат - Изомер В
477		418,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(3ξ)-3-метилтетрагидрофуран-3-ил]карбамат - Изомер А
478		418,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(3ξ)-3-метилтетрагидрофуран-3-ил]карбамат - Изомер В
479		433,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3-метокси-1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)карбонил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(3ξ)-3-метилтетрагидрофуран-3-ил]карбамат - Изомер А

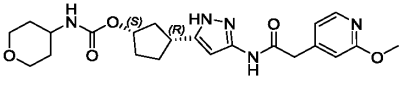
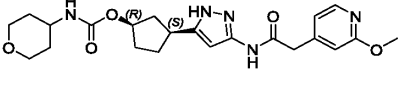
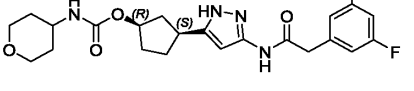
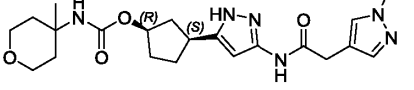
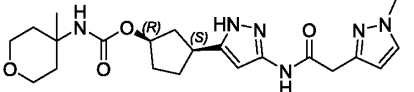
480		433,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3-метокси-1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)карбонил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(3ξ)-3-метилтетрагидрофуран-3-ил]карбамат - Изомер В
481		434,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(3ξ)-3-метилтетрагидрофуран-3-ил]карбамат - Изомер А
482		434,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(3ξ)-3-метилтетрагидрофуран-3-ил]карбамат - Изомер В
483		442,9	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(4-метоксифенил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(3ξ)-3-метилтетрагидрофуран-3-ил]карбамат - Изомер А
484		442,9	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(4-метоксифенил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(3ξ)-3-метилтетрагидрофуран-3-ил]карбамат - Изомер В

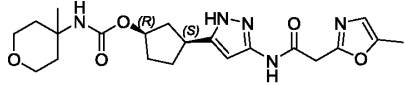
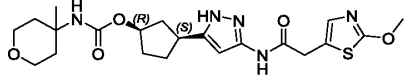
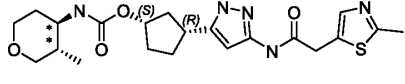
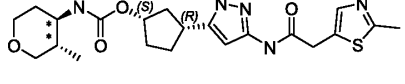
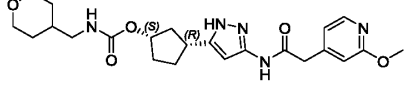
485		445,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{[5-метоксипиразин-2-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(3ξ)-3-метилтетрагидрофуран-3-ил]карбамат - Изомер А
486		445,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{[5-метоксипиразин-2-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(3ξ)-3-метилтетрагидрофуран-3-ил]карбамат - Изомер В
487		447,5	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[3-(метоксиметил)-1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]карбонил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил-[(3ξ)-3-метилтетрагидрофуран-3-ил]карбамат - Изомер А
488		447,5	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[3-(метоксиметил)-1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]карбонил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил-[(3ξ)-3-метилтетрагидрофуран-3-ил]карбамат - Изомер В

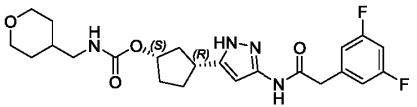
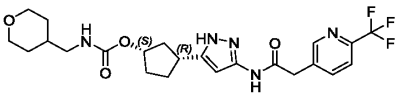
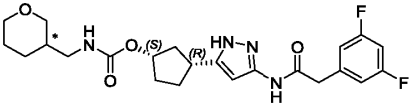
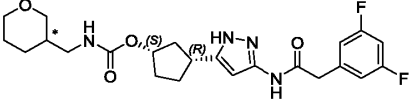
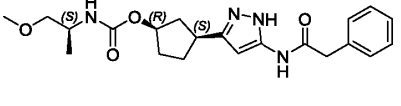
489		455,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-([(3ξ)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-илацетил]амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(3ξ)-3-метилтетрагидрофуран-3-ил]карбамат - Изомер А
490		455,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-([(3ξ)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-илацетил]амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(3ξ)-3-метилтетрагидрофуран-3-ил]карбамат - Изомер В
491		455,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-([(3ξ)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-илацетил]амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(3ξ)-3-метилтетрагидрофуран-3-ил]карбамат - Изомер С
492		455,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-([(3ξ)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-илацетил]амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(3ξ)-3-метилтетрагидрофуран-3-ил]карбамат - Изомер D
493		483,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-([5-(трифторметил)пиразин-2-ил]ацетил)амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(3ξ)-3-метилтетрагидрофуран-3-ил]карбамат - Изомер А

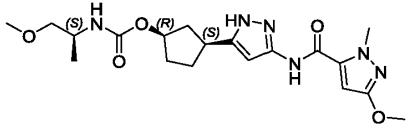
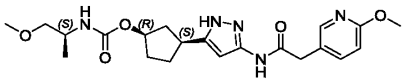
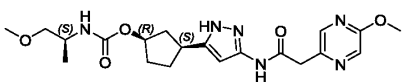
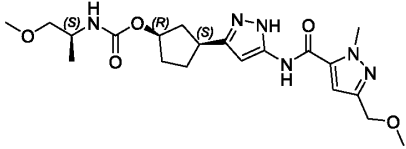
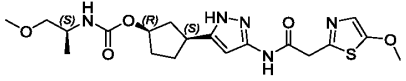
494		483,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[5-(трифторметил)пиазин-2-ил]ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиазол-5-ил]циклопентил-[(3ξ)-3-метилтетрагидрофуран-3-ил]карбамат - Изомер В
495		485,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[1-метил-5-(трифторметил)-1 <i>H</i> -пиазол-4-ил]ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиазол-5-ил]циклопентил-[(3ξ)-3-метилтетрагидрофуран-3-ил]карбамат - Изомер А
496		485,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[1-метил-5-(трифторметил)-1 <i>H</i> -пиазол-4-ил]ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиазол-5-ил]циклопентил-[(3ξ)-3-метилтетрагидрофуран-3-ил]карбамат - Изомер В
497		444,2	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{[2-метоксипиаидин-4-ил]ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиазол-5-ил)циклопентил-[(2 <i>S</i>)-тетрагидрофуран-2-илметил]карбамат

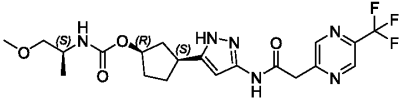
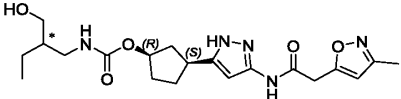
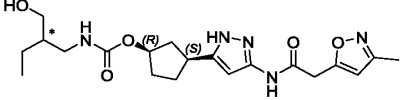
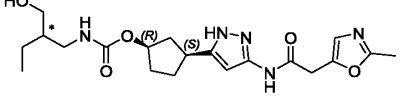
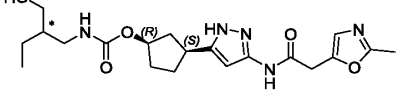
498		449,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(3,5-дифторфенил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2 <i>R</i>)-тетрагидрофуран-2-илметил]карбамат
499		449,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(3,5-дифторфенил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2 <i>S</i>)-тетрагидрофуран-2-илметил]карбамат
500		434,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-илкарбамат
501		443,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(4-метоксифенил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-илкарбамат
502		443,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(4-метоксифенил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-илкарбамат

503		444,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(2-метоксипиридин-4-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-илкарбамат
504		444,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метоксипиридин-4-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-илкарбамат
505		449,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3,5-дифторфенил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-илкарбамат
506		431,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(4-метилтетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)карбамат
507		431,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(4-метилтетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)карбамат

508		432,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(4-метилтетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)карбамат
509		[M+Na] ⁺ 486,0	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метокси-1,3-тиазол-5-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(4-метилтетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)карбамат
510		448,2	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(3 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-3-метилтетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил]карбамат - Изомер А
511		448,2	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(3 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-3-метилтетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил]карбамат - Изомер В
512		458,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(2-метоксипиридин-4-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-илметил)карбамат

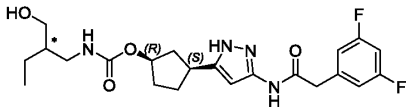
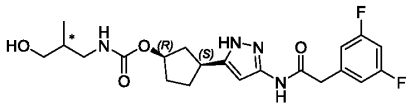
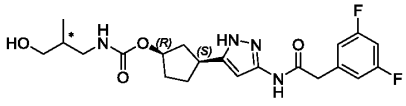
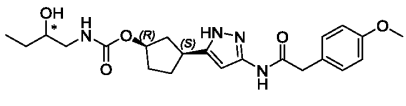
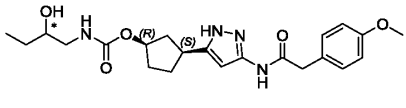
513		463,4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(3,5-дифторфенил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-илметил)карбамат
514		496,4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-[3-{{6-(трифторметил)пиридин-3-ил}ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-илметил)карбамат
515		463,4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(3,5-дифторфенил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(3 <i>ξ</i>)-тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-3-илметил]карбамат - Изомер А
516		463,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(3,5-дифторфенил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(3 <i>ξ</i>)-тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-3-илметил]карбамат - Изомер В
517		401,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{{5-[(фенилацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил}циклопентил-[(2 <i>S</i>)-1-метоксипропан-2-ил]карбамат

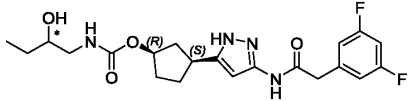
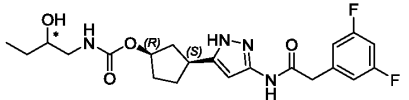
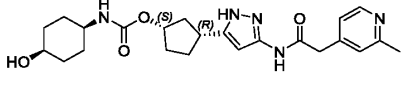
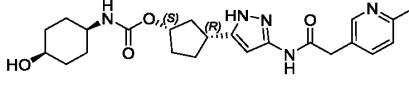
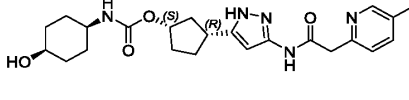
518		421,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3-метокси-1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)карбонил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2 <i>S</i>)-1-метоксипропан-2-ил]карбамат
519		432,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(6-метоксипиридин-3-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2 <i>S</i>)-1-метоксипропан-2-ил]карбамат
520		433,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метоксипирозин-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2 <i>S</i>)-1-метоксипропан-2-ил]карбамат
521		435,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[5-({(3-метоксиметил)-1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)карбонил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил]циклопентил-[(2 <i>S</i>)-1-метоксипропан-2-ил]карбамат
522		438,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метокси-1,3-тиазол-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2 <i>S</i>)-1-метоксипропан-2-ил]карбамат

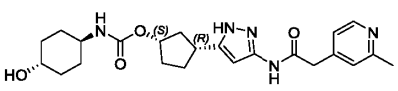
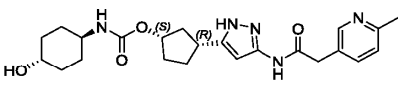
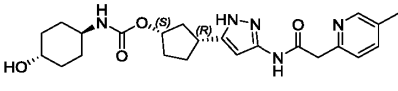
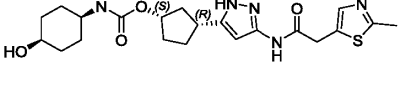
523		471,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-({[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил-[(2 <i>S</i>)-1-метоксипропан-2-ил]карбамат
524		420,0	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{[3-метил-1,2-оксазол-5-ил]ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2ξ)-2-(гидроксиметил)бутил]-карбамат - Изомер А
525		420,1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{[3-метил-1,2-оксазол-5-ил]ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2ξ)-2-(гидроксиметил)бутил]-карбамат - Изомер В
526		420,1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{[2-метил-1,3-оксазол-5-ил]ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2ξ)-2-(гидроксиметил)бутил]-карбамат - Изомер А
527		420,0	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{[2-метил-1,3-оксазол-5-ил]ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2ξ)-2-(гидроксиметил)бутил]-карбамат - Изомер В

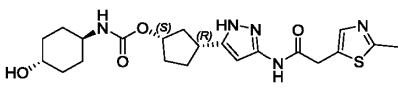
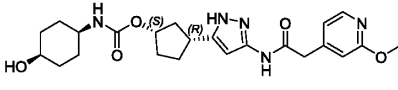
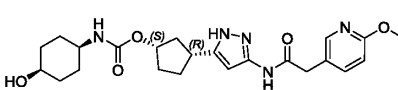
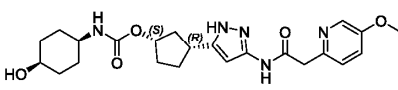
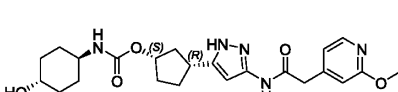
528		436,1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2 <i>ξ</i>)-2-(гидроксиметил)бутил]-карбамат - Изомер А
529		436,1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2 <i>ξ</i>)-2-(гидроксиметил)бутил]-карбамат - Изомер В
530		445,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(4-метоксифенил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2 <i>ξ</i>)-2-(гидроксиметил)бутил]-карбамат - Изомер А
531		445,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(4-метоксифенил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2 <i>ξ</i>)-2-(гидроксиметил)бутил]-карбамат - Изомер В
532		446,2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(6-метоксипиридин-3-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2 <i>ξ</i>)-2-(гидроксиметил)бутил]-карбамат - Изомер А

533		446,2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(6-метоксипиридин-3-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2ξ)-2-(гидроксиметил)бутил]-карбамат - Изомер В
534		446,2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метоксипиридин-4-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2ξ)-2-(гидроксиметил)бутил]-карбамат - Изомер А
535		446,2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метоксипиридин-4-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2ξ)-2-(гидроксиметил)бутил]-карбамат - Изомер В
536		451,2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3,5-дифторфенил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2ξ)-2-(гидроксиметил)бутил]-карбамат - Изомер А

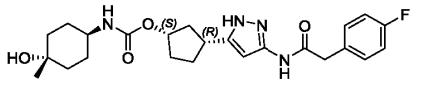
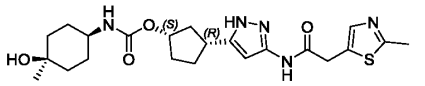
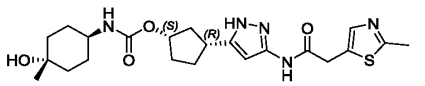
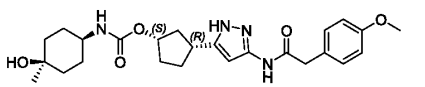
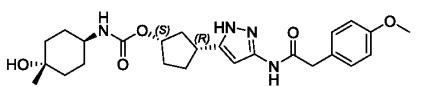
537		451,2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3,5-дифторфенил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2ξ)-2-(гидроксиметил)бутил]-карбамат - Изомер В
538		437,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3,5-дифторфенил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2ξ)-3-гидрокси-2-метилпропил]-карбамат - Изомер А
539		437,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3,5-дифторфенил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2ξ)-3-гидрокси-2-метилпропил]-карбамат - Изомер В
540		431,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(4-метоксифенил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2ξ)-2-гидроксибутил]карбамат - Изомер А
541		431,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(4-метоксифенил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2ξ)-2-гидроксибутил]карбамат - Изомер В

542		437,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3,5-дифторфенил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2ξ)-2-гидроксибутил]карбамат - Изомер А
543		437,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3,5-дифторфенил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(2ξ)-2-гидроксибутил]карбамат - Изомер В
544		442,4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(2-метилпиридин-4-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(<i>цис</i> -4-гидроксициклогексил)-карбамат
545		442,4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(6-метилпиридин-3-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(<i>цис</i> -4-гидроксициклогексил)-карбамат
546		442,4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(5-метилпиридин-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(<i>цис</i> -4-гидроксициклогексил)-карбамат

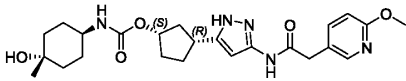
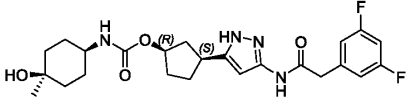
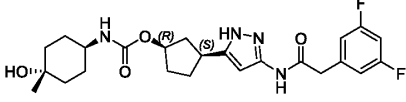
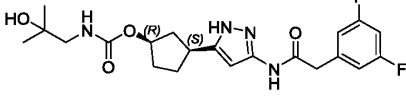
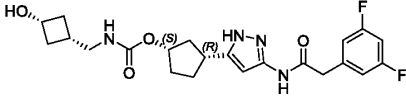
547		442,4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(2-метилпиридин-4-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(<i>транс</i> -4-гидроксициклогексил)-карбамат
548		442,4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(6-метилпиридин-3-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(<i>транс</i> -4-гидроксициклогексил)-карбамат
549		442,4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(5-метилпиридин-2-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(<i>транс</i> -4-гидроксициклогексил)-карбамат
550		448,4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(<i>цис</i> -4-гидроксициклогексил)-карбамат

551		448,4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(<i>транс</i> -4-гидроксициклогексил)-карбамат
552		458,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(2-метоксипиридин-4-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(<i>цис</i> -4-гидроксициклогексил)-карбамат
553		458,4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(6-метоксипиридин-3-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(<i>цис</i> -4-гидроксициклогексил)-карбамат
554		458,4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(5-метоксипиридин-2-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(<i>цис</i> -4-гидроксициклогексил)-карбамат
555		458,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(2-метоксипиридин-4-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(<i>транс</i> -4-гидроксициклогексил)-карбамат

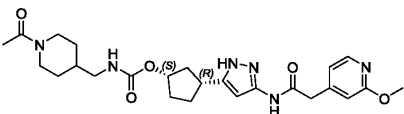
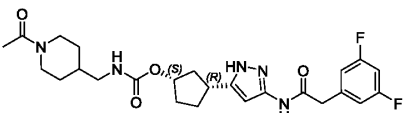
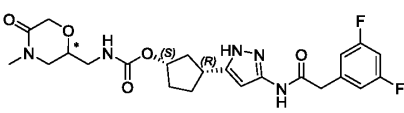
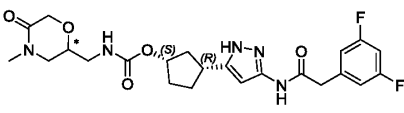
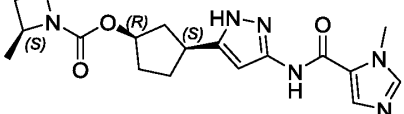
556		458,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(6-метоксипиридин-3-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(<i>транс</i> -4-гидроксициклогексил)-карбамат
557		458,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(5-метоксипиридин-2-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(<i>транс</i> -4-гидроксициклогексил)-карбамат
558		441,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-{3-[(фенилацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-(<i>транс</i> -4-гидрокси-4-метилциклогексил)карбамат
559		441,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-{3-[(фенилацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-(<i>транс</i> -4-гидрокси-4-метилциклогексил)карбамат
560		459,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(4-фторфенил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(<i>транс</i> -4-гидрокси-4-метилциклогексил)карбамат

561		459,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{[4-фторфенил]ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(<i>транс</i> -4-гидрокси-4-метилциклогексил)карбамат
562		462,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{[2-метил-1,3-тиазол-5-ил]ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(<i>цис</i> -4-гидрокси-4-метилциклогексил)карбамат
563		462,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{[2-метил-1,3-тиазол-5-ил]ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(<i>транс</i> -4-гидрокси-4-метилциклогексил)карбамат
564		471,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{[4-метоксифенил]ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(<i>цис</i> -4-гидрокси-4-метилциклогексил)карбамат
565		471,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{[4-метоксифенил]ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(<i>транс</i> -4-гидрокси-4-метилциклогексил)карбамат

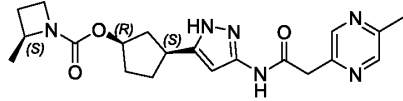
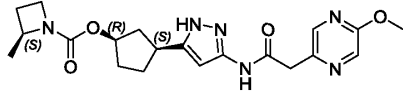
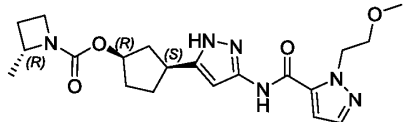
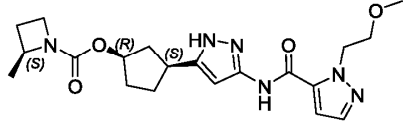
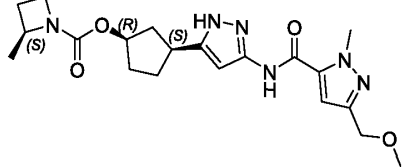
566		471,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[[4-метоксифенил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(<i>цис</i> -4-гидрокси-4-метилциклогексил)карбамат
567		471,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-[[4-метоксифенил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(<i>транс</i> -4-гидрокси-4-метилциклогексил)карбамат
568		472,4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-[[2-метоксипиридин-4-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(<i>цис</i> -4-гидрокси-4-метилциклогексил)карбамат
569		472,4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-[[2-метоксипиридин-4-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(<i>транс</i> -4-гидрокси-4-метилциклогексил)карбамат
570		472,4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-[[6-метоксипиридин-3-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(<i>цис</i> -4-гидрокси-4-метилциклогексил)карбамат

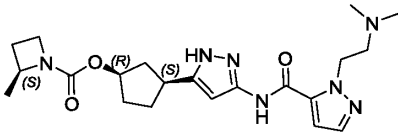
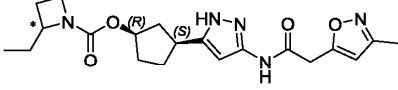
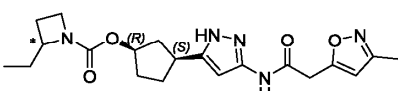
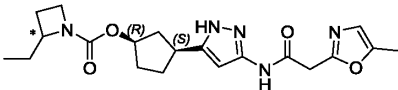
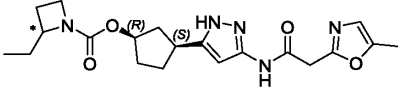
571		472,4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{[6-метоксипиридин-3-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-(<i>транс</i> -4-гидрокси-4-метилциклогексил)карбамат
572		477,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{[3,5-дифторфенил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-(<i>цис</i> -4-гидрокси-4-метилциклогексил)карбамат
573		477,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{[3,5-дифторфенил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-(<i>транс</i> -4-гидрокси-4-метилциклогексил)карбамат
574		437,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{[3,5-дифторфенил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-(2-гидрокси-2-метилпропил)карбамат
575		449,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{[3,5-дифторфенил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-[(<i>цис</i> -3-гидроксициклобутил)метил]-карбамат

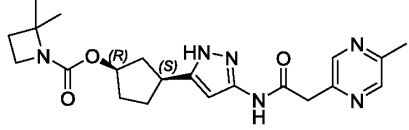
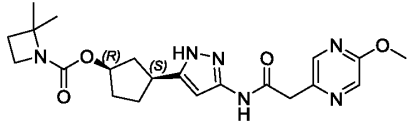
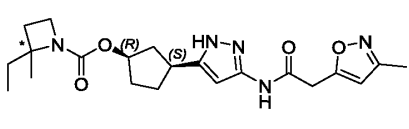
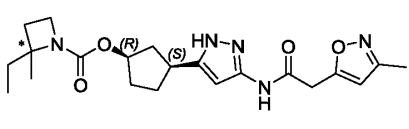
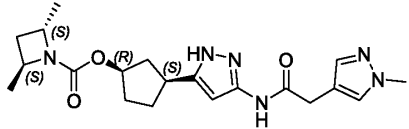
576		449,4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(3,5-дифторфенил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(<i>транс</i> -3-гидроксициклобутил)метил]-карбамат
577		482,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-[3-({6-(трифторметил)пиридин-3-ил]ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил-[(<i>транс</i> -3-гидроксициклобутил)метил]-карбамат
578		449,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(3,5-дифторфенил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-{{(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(гидроксиметил)-циклопропил}метил}карбамат
579		449,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(3,5-дифторфенил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-{{(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(гидроксиметил)-циклопропил}метил}карбамат
580		482,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-[3-({6-(трифторметил)пиридин-3-ил]ацетил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил-{{(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(гидроксиметил)-циклопропил}метил}карбамат

581		499,2	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(2-метоксипиридин-4-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)метил]карбамат
582		504,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(3,5-дифторфенил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)метил]карбамат
583		492,1	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(3,5-дифторфенил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-{{(2ξ)-4-метил-5-оксоморфолин-2-ил}метил}карбамат - Изомер А
584		492,0	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(3,5-дифторфенил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-{{(2ξ)-4-метил-5-оксоморфолин-2-ил}метил}карбамат - Изомер В
585		372,9	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(1-метил-1 <i>H</i> -имидазол-5-ил)карбонил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-2-метилазетидин-1-карбоксилат

586		374,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(1-метил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-5-ил)карбонил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-2-метилазетидин-1-карбоксилат
587		386,9	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>R</i>)-2-метилазетидин-1-карбоксилат
588		408,9	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-2-метилазетидин-1-карбоксилат
589		388,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2ξ)-2-метилазетидин-1-карбоксилат - Изомер А
590		388,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2ξ)-2-метилазетидин-1-карбоксилат - Изомер В

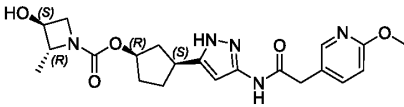
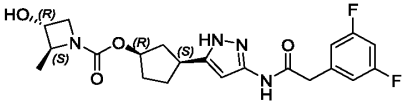
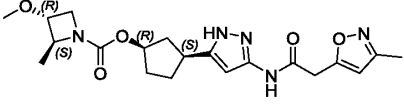
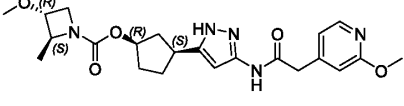
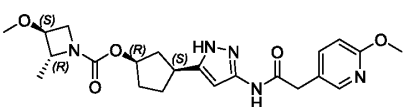
591		399,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метилпиразин-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-2-метилазетидин-1-карбоксилат
592		415,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метоксипиразин-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-2-метилазетидин-1-карбоксилат
593		417,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-{{(1-(2-метоксиэтил)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)карбонил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил-(2 <i>R</i>)-2-метилазетидин-1-карбоксилат
594		417,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-{{(1-(2-метоксиэтил)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)карбонил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил-(2 <i>S</i>)-2-метилазетидин-1-карбоксилат
595		417,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-[3-{{(3-(метоксиметил)-1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)карбонил}амино)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил]циклопентил-(2 <i>S</i>)-2-метилазетидин-1-карбоксилат

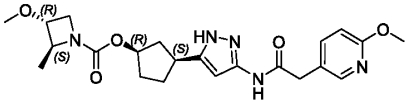
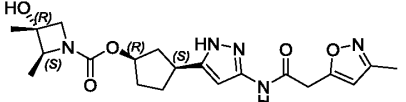
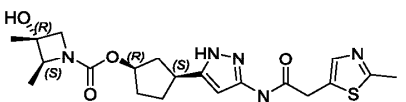
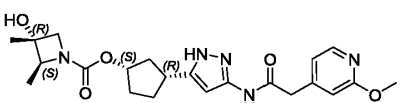
596		430,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{1-[2-(диметиламино)этил]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил} карбонил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил} циклопентил-(2 <i>S</i>)-2-метилазетидин-1-карбоксилат
597		402,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил} циклопентил-(2 <i>ξ</i>)-2-этилазетидин-1-карбоксилат - Изомер А
598		402,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил} циклопентил-(2 <i>ξ</i>)-2-этилазетидин-1-карбоксилат - Изомер В
599		402,1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил} циклопентил-(2 <i>ξ</i>)-2-этилазетидин-1-карбоксилат - Изомер А
600		402,1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил} циклопентил-(2 <i>ξ</i>)-2-этилазетидин-1-карбоксилат - Изомер В

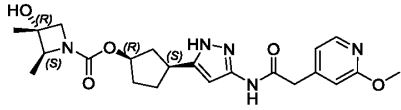
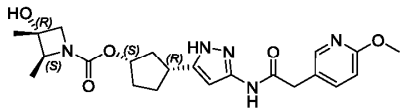
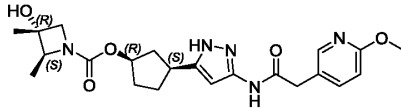
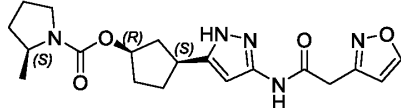
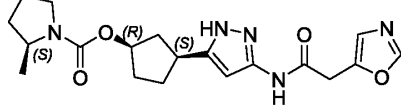
601		413,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метилпиразин-2-ил)ацетил]амино}}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-2,2-диметилазетидин-1-карбоксилат
602		429,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метоксипиразин-2-ил)ацетил]амино}}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-2,2-диметилазетидин-1-карбоксилат
603		416,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил]амино}}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2ξ)-2-этил-2-метилазетидин-1-карбоксилат - Изомер А
604		416,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил]амино}}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2ξ)-2-этил-2-метилазетидин-1-карбоксилат - Изомер В
605		401,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)ацетил]амино}}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2,4-диметилазетидин-1-карбоксилат

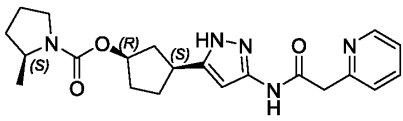
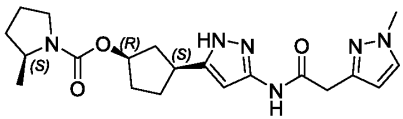
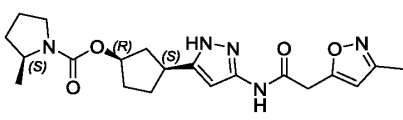
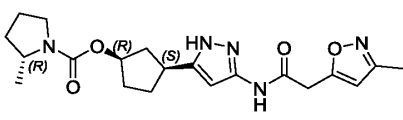
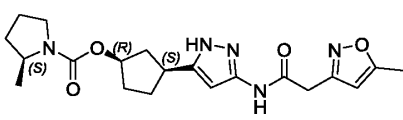
606		402,1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2,4-диметилазетидин-1-карбоксилат
607		402,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2,4-диметилазетидин-1-карбоксилат
608		413,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метилпиразин-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2,4-диметилазетидин-1-карбоксилат
609		428,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метоксипиридин-4-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2,4-диметилазетидин-1-карбоксилат
610		429,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метоксипиразин-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2,4-диметилазетидин-1-карбоксилат

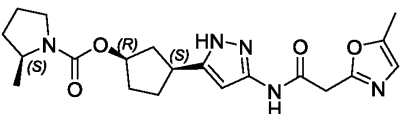
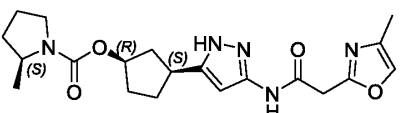
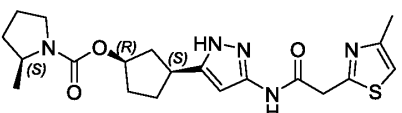
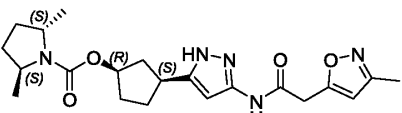
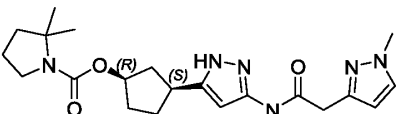
611		430,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{\[(2-метоксипиридин-4-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-карбоксилат
612		430,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{\[(2-метоксипиридин-4-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-карбоксилат
613		430,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{\[(2-метоксипиридин-4-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-карбоксилат
614		430,4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{\[(6-метоксипиридин-3-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-карбоксилат
615		430,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{\[(6-метоксипиридин-3-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-карбоксилат

616		430,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(6-метоксипиридин-3-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-карбоксилат
617		435,0	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3,5-дифторфенил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-карбоксилат
618		418,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-метокси-2-метилазетидин-1-карбоксилат
619		443,9	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метоксипиридин-4-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-метокси-2-метилазетидин-1-карбоксилат
620		444,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(6-метоксипиридин-3-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-метокси-2-метилазетидин-1-карбоксилат

621		443,9	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(6-метоксипиридин-3-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-метокси-2-метилазетидин-1-карбоксилат
622		418,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-гидрокси-2,3-диметилазетидин-1-карбоксилат
623		434,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-гидрокси-2,3-диметилазетидин-1-карбоксилат
624		444,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(2-метоксипиридин-4-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-гидрокси-2,3-диметилазетидин-1-карбоксилат

625		444,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метокси-4-пиридин-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-гидрокси-2,3-диметилазетидин-1-карбоксилат
626		444,3	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-{{(6-метокси-3-пиридин-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-гидрокси-2,3-диметилазетидин-1-карбоксилат
627		444,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(6-метокси-3-пиридин-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-гидрокси-2,3-диметилазетидин-1-карбоксилат
628		388,1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(1,2-оксазол-3-илацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-(2 <i>S</i>)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат
629		388,1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(1,3-оксазол-5-илацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-(2 <i>S</i>)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат

630		398,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-{3-[(пиридин-2-илацетил)амино]-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил}циклопентил-(2 <i>S</i>)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат
631		401,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{[(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат
632		402,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{[(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат
633		401,9	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{[(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>R</i>)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат
634		402,1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)ацетил]амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат

635		402,1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(5-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат
636		402,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(4-метил-1,3-оксазол-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат
637		418,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат
638		416,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-диметилпирролидин-1-карбоксилат
639		415,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат

640		415,9	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>S</i>)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат
641		416,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(2 <i>R</i>)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат
642		418,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(3 <i>S</i>)-3-метилморфолин-4-карбоксилат
643		418,4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(3 <i>R</i>)-3-метилморфолин-4-карбоксилат
644		449,2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3,5-дифторфенил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(3 <i>S</i>)-3-метилморфолин-4-карбоксилат

645		449,2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3,5-дифторфенил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(3 <i>R</i>)-3-метилморфолин-4-карбоксилат
646		450,1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метокси-1,3-тиазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(3 <i>S</i>)-3-метилморфолин-4-карбоксилат
647		450,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(2-метокси-1,3-тиазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(3 <i>R</i>)-3-метилморфолин-4-карбоксилат
648		432,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-(3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3,5-диметилморфолин-4-карбоксилат
649		432,3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-{{(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)ацетил}амино}-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)циклопентил-3,3-диметилморфолин-4-карбоксилат

Биохимические анализы.

Полноразмерный анализ сдвига подвижности комплекса CDK2/Циклин E1.

Целью анализа CDK2/Циклин E1 является оценка ингибирующего действия (% ингибирования, значения K_{iapp} (константа ингибирования кажущаяся) и K_i (константа ингибирования)) низкомолекулярных ингибиторов с использованием основанного на флуоресценции микрофлюидного анализа сдвига подвижности. CDK2/Циклин E1 полноразмерный катализирует продуцирование ADP (аденозиндифосфат) из ATP (аденозинтрифосфат), который осуществляет перенос фосфорила в пептид-субстрат FL-Peptide-18 (5-FAM-QSPKKG-CONH₂) (SEQ ID NO: 1) (CPC Scientific, Sunnyvale, CA). Анализ сдвига подвижности электрофоретически разделяет имеющие флуоресцентную метку пептиды (субстрат и фосфорилированный продукт) после киназной реакции. И субстрат, и продукт измеряют, и соотношение этих двух значений используют для получения % превращения субстрата в продукт с использованием Lab-Chip EZ Reader. Ферментный комплекс дикого типа CDK2/дикого типа полноразмерный Циклин E1 получали самостоятельно (бакуловирусная экспрессия, LJC-2080/LJC-2103) и фосфорилировали ферментным комплексом CDK7/Циклин H1/Mat1 с соотношением CDK2:CDK7 50:1 (концентрация в мг/мл) в присутствии 10 mM MgCl₂ и 5 mM ATP при комнатной температуре в течение одного ч. Типичные реак-

ционные растворы (конечный реакционный объем 50 мкл) содержали 2% DMSO (\pm ингибитор), 4 мМ $MgCl_2$, 1 мМ DTT (дитиотрейтол), 150 мкМ АТФ (АТФ K_m (константа Михаэлиса) = 67,4 мкМ), 0,005% Tween-20, 3 мкМ FL-Peptide-18 и 0,36 нМ (каталитически компетентный активный центр) фосфорилированного ферментного комплекса дикого типа полноразмерных CDK2/Циклин E1 в 25 мМ буфера HEPES при pH 7,15. Анализ инициировали добавлением АТФ после пятнадцатиминутного предварительного инкубирования фермента и ингибитора при комнатной температуре в реакционной смеси. Реакцию останавливали после 45 мин при комнатной температуре добавлением 50 мкл 80 мМ EDTA, pH 7,5. Значение K_i определяли из аппроксимации данных к уравнению конкурентного ингибирования с прочным связыванием Моррисона с концентрацией фермента в качестве переменной величины^{1,2}.

Анализ сдвига подвижности GSK3beta (GSK3 β).

Целью анализа GSK3 β является оценка ингибирующего действия (% ингибирования, значения K_{iapp} и K_i) низкомолекулярных ингибиторов с использованием основанного на флуоресценции микрофлюидного анализа изменения подвижности. GSK3 β катализирует продуцирование ADP из АТФ, который осуществляет перенос фосфорила в пептид-субстрат FL-Peptide-15 (5-FAM-KRREILSRRPpSYR-COON, CPC Scientific, Sunnyvale, CA) (SEQ ID NO: 2). Анализ сдвига подвижности электрофоретически разделяет имеющие флуоресцентную метку пептиды (субстрат и фосфорилированный продукт) после киназной реакции. И субстрат, и продукт измеряют, и соотношение этих двух значений используют для получения % превращения субстрата в продукт с использованием LabChip EZ Reader. Активная GSK3 β (H350L) была приобретена у Upstate/Millipore. Типичные реакционные растворы (конечный реакционный объем 50 мкл) содержали 2% DMSO (\pm ингибитор), 4 мМ $MgCl_2$, 1 мМ DTT, 40 мкМ АТФ (АТФ K_m = 9,43 мкМ), 0,005% Tween-20, 2 мкМ FL-Peptide-15 и 0,6 нМ GSK3 β в 25 мМ HEPES буфере при pH 7,5. Анализ инициировали добавлением АТФ после 15-минутного предварительного инкубирования фермента и ингибитора при комнатной температуре в реакционной смеси. Реакцию останавливали после 30 мин при комнатной температуре добавлением 50 мкл 80 мМ EDTA. Значение K_i определяли из аппроксимации данных к уравнению конкурентного ингибирования с прочным связыванием Моррисона с концентрацией фермента в качестве переменной величины (см. Morrison, J. F. (1969) Kinetics of reversible inhibition of enzyme-catalysed reactions by tight-binding inhibitors, *Biochimica et biophysica acta* 185, 269-286; Murphy, D. J. (2004) Determination of accurate KI values for tight-binding enzyme inhibitors: an in silico study of experimental error and assay design, *Analytical biochemistry* 327, 61-67).

Анализ сдвига подвижности комплекса CDK4/Циклин D₁.

Целью анализа CDK4/Циклин D₁ является оценка ингибирующего действия (% ингибирования, значения K_{iapp} и K_i) низкомолекулярных ингибиторов с использованием основанного на флуоресценции микрофлюидного анализа изменения подвижности. CDK4/Циклин D₃ катализирует продуцирование ADP из АТФ, который осуществляет перенос фосфорила в пептид-субстрат 5-FAM-Dyrktide (5-FAM-RRRFRPASPLRGPPK) (SEQ ID NO: 3). Анализ сдвига подвижности электрофоретически разделяет имеющие флуоресцентную метку пептиды (субстрат и фосфорилированный продукт) после киназной реакции. И субстрат, и продукт измеряют, и соотношение этих двух значений используют для получения % превращения субстрата в продукт с использованием LabChip EZ Reader. Типичные реакционные растворы содержали 2% DMSO (\pm ингибитор), 10 мМ $MgCl_2$, 1 мМ DTT, 3,5 мМ АТФ, 0,005% TW-20, 3 мкМ 5-FAM-Dyrktide, 3 нМ (активные сайты) активированного CDK4/Циклин D₁ в 40 мМ HEPES буфере при pH 7,5.

Определения K_i ингибиторов активированного комплекса CDK4/Циклин D₁ (2007 E1/2008 +PO₄) инициировали добавлением АТФ (конечный реакционный объем 50 мкл) после восемнадцатиминутного предварительного инкубирования фермента и ингибитора при 22°C в реакционной смеси. Реакцию останавливали через 195 мин добавлением 50 мкл 30 мМ EDTA. K_i определяли из графика зависимости фракционной скорости от концентрации ингибитора, аппроксимированной к уравнению Моррисона, с концентрацией фермента в качестве переменной величины.

Анализ сдвига подвижности комплекса CDK6/Циклин D₃.

Целью анализа CDK6/Циклин D₃ является оценка ингибирующего действия (% ингибирования, значения K_{iapp} и K_i) низкомолекулярных ингибиторов с использованием основанного на флуоресценции микрофлюидного анализа изменения подвижности. CDK6/Циклин D₃ катализирует продуцирование ADP из АТФ, который осуществляет перенос фосфорила в пептид-субстрат 5-FAM-Dyrktide (5-FAM-RRRFRPASPLRGPPK) (SEQ ID NO: 3). Анализ сдвига подвижности электрофоретически разделяет имеющие флуоресцентную метку пептиды (субстрат и фосфорилированный продукт) после киназной реакции. И субстрат, и продукт измеряют, и соотношение этих двух значений используют для получения % превращения субстрата в продукт с использованием LabChip EZ Reader. Типичные реакционные растворы содержали 2% DMSO (\pm ингибитор), 2% глицерина, 10 мМ $MgCl_2$, 1 мМ DTT, 3,5 мМ АТФ, 0,005% Tween 20 (TW-20), 3 мкМ 5-FAM-Dyrktide, 4 нМ (активные сайты) активированного комплекса CDK6/Циклин D₃ в 40 мМ HEPES буфера при pH 7,5.

Определения K_i ингибиторов активированного CDK4/Циклин D₃ (LJC-2009G1/2010 +PO₄) инициировали добавлением АТФ (конечный реакционный объем 50 мкл) после восемнадцатиминутного предва-

рительного инкубирования фермента и ингибитора при 22°C в реакционной смеси. Реакцию останавливали через 95 мин добавлением 50 мкл 30 мМ EDTA. K_i определяли из графика зависимости фракционной скорости от концентрации ингибитора, аппроксимированной к уравнению Моррисона, с концентрацией фермента в качестве переменной величины.

Для аппроксимации данных по ингибированию с прочным связыванием, полученных в результате анализов сдвига подвижности CDK4 и CDK6, уравнения и принципы взяты из Morrison, J. F. (1969) Kinetics of reversible inhibition of enzyme-catalysed reactions by tight-binding inhibitors, *Biochimica et biophysica acta* 185, 269-286; и Murphy, D. J. (2004) and Determination of accurate K_i values for tight-binding enzyme inhibitors: an in silico study of experimental error and assay design, *Analytical biochemistry* 327, 61-67.

Данные по биологической активности.

Данные по биологической активности для репрезентативных соединений по изобретению приведены в табл. 4 ниже.

Таблица 4

Пример №	CDK2/Циклин E ₁ K_i (нМ)	GSK3 β K_i (нМ)
1	0,55	26,18
2	0,31	40,43
3	0,34	10,04
4	0,10	109,99
5	0,40	39,40
6	0,38	32,29
7	0,61	
8	0,50	666,56
9	1,14	>95,31
10	0,25	100,53
11	0,32	36,21
12	0,13	4,86
13	1,16	537,81
14	0,27	293,53
15	0,17	29,30
16	0,37	51,67
17	0,33	65,76
18	0,17	
19	0,17	20,83
20	0,21	27,85
21	0,25	4,20
22	0,23	>190,72
23	0,11	2,45

046965

24	0,26	20,55
25	2,70	135,07
26	0,21	13,69
27	0,24	3,57
28	0,18	4,50
29	0,16	19,73
30	0,16	20,55
31	0,16	45,12
32	0,36	35,67
33	0,17	26,35
34	0,33	31,21
35	0,22	12,49
36	0,17	21,26
37	0,19	23,39
38	0,18	69,70
39	0,14	23,95
40	0,24	64,47
41	0,20	342,89
42	0,05	34,42
43	0,04	45,43
44	0,21	47,75
45	0,11	61,35
46	0,18	20,56
47	0,11	10,16
48	0,17	9,58
49	0,19	
50	0,17	116,87
51	0,20	54,01
52	0,20	10,91
53	0,10	45,70
54	0,24	9,25
55	0,10	10,37

046965

56	0,25	42,81
57	3,54	
58	0,21	9,86
59	0,15	2,89
60	0,33	92,52
61	0,11	42,27
62	0,21	24,01
63	1,25	
64	0,14	18,73
65	2,21	
66	0,17	17,88
67	1,50	
68	0,36	16,30
69	4,26	
70	0,35	31,34
71	1,01	33,82
72	0,15	12,81
73	2,31	
74	0,30	13,21
75	0,26	9,59
76	0,10	4,96
77	0,39	19,72
78	0,15	8,90
79	0,54	16,46
80	0,15	8,85
81	1,48	32,94
82	0,19	12,61
83	0,69	33,29
84	0,10	12,03
85	1,06	
86	0,25	12,89
87	1,32	

046965

88	0,15	
89	0,85	
90	0,23	2,36
91	0,09	28,14
92	0,10	16,59
93	0,22	7,64
94	0,15	
95	0,25	32,23
96	2,05	
97	0,39	18,00
98	0,33	21,59
99	0,09	
100	0,43	41,69
101	0,28	20,91
102	0,39	9,90
103	1,37	>47,63
104	0,17	>47,63
105	0,47	>47,63
106	0,76	
107	0,19	27,09
108	0,15	38,75
109	0,68	39,20
110	0,29	
111	0,38	771,75
112	0,15	40,19
113	0,16	11,10
114	0,19	5,65
115	0,23	
116	0,13	8,86
117	0,14	15,91
118	0,22	17,78
119	0,13	19,28

046965

120	0,09	34,89
121	0,08	19,36
122	0,22	12,73
123	0,13	8,87
124	0,19	80,65
125	0,34	
126	0,27	26,56
127	0,23	20,12
128	0,15	55,36
129	0,20	31,57
130	0,25	
131	0,20	
132	0,19	
133	0,11	7,00
134	0,12	7,12
135	0,19	11,72
136	0,22	8,22
137	0,09	6,07
138	0,23	7,06
139	0,21	8,48
140	0,19	15,27
141	0,08	5,75
142	0,22	17,74
143	0,25	15,82
144	0,10	1,26
145	0,12	0,95
146	0,07	3,47
147	0,25	6,87
148	0,24	5,57
149	0,06	5,58
150	0,25	8,35
151	0,15	3,89

046965

152	1,06	
153	0,22	9,15
154	1,77	
155	0,13	1,63
156	2,21	
157	1,86	
158	0,17	0,78
159	3,63	
160	0,15	1,72
161	0,15	5,93
162	3,01	
163	0,32	16,64
164	0,72	44,74
165	2,28	
166	0,40	24,29
167	1,40	33,85
168	0,36	25,84
169	1,63	29,63
170	1,37	>190,72
171	1,73	18,22
172	1,20	101,69
173	2,29	>190,72
174	3,00	>95,33
175	0,82	39,66
176	2,50	46,08
177	0,43	19,04
178	1,10	21,38
179	0,54	13,50
180	0,81	>95,33
181	3,91	>190,72
182	0,82	90,62
183	3,68	>95,33

046965

184	1,35	>95,33
185	0,71	13,02
186	1,03	9,64
187	4,59	23,93
188	0,44	9,32
189	0,38	11,41
190	0,81	26,12
191	3,33	
192	0,70	>190,72
193	0,41	
194	0,80	
195	4,39	
196	1,44	
197	0,49	>190,72
198	0,28	52,14
199	3,45	
200	2,87	
201	1,91	
202	1,85	
203	0,29	34,19
204	1,13	
205	0,76	97,69
206	1,22	>95,33
207	0,66	
208	3,18	
209	1,21	
210	3,80	
211	4,87	
212	0,67	77,19
213	0,32	183,00
214	0,37	131,31
215	1,26	

046965

216	0,86	28,16
217	2,22	
218	2,09	30,64
219	3,81	
220	3,26	
221	1,73	
222	2,93	
223	2,33	
224	0,31	
225	2,67	
226	3,72	131,65
227	1,21	18,92
228	1,84	
229	2,06	
230	1,55	48,59
231	1,18	15,57
232	1,54	34,13
233	0,85	43,44
234	4,11	
235	2,33	
236	3,16	
237	0,64	5,23
238	1,13	14,73
239	1,15	9,44
240	0,73	16,08
241	1,04	13,36
242	0,81	9,70
243	0,75	5,35
244	0,57	3,70
245	0,53	19,18
246	3,29	
247	1,36	12,15

046965

248	2,41	
249	2,32	
250	1,62	27,37
251	1,83	
252	1,39	10,56
253	1,26	28,80
254	2,17	
255	1,69	
256	2,58	
257	4,20	
258	0,74	10,69
259	0,68	17,38
260	2,89	
261	1,00	121,36
262	0,64	>47,63
263	0,52	31,91
264	1,83	
265	1,91	
266	0,39	32,63
267	3,02	
268	0,97	
269	1,68	
270	0,86	39,88
271	1,57	
272	2,63	40,85
273	3,08	
274	2,62	
275	0,49	53,15
276	0,64	33,09
277	0,98	
278	0,52	56,69
279	0,32	53,18

046965

280	2,12	
281	0,33	24,42
282	2,34	
283	4,60	
284	0,60	
285	3,97	
286	4,14	
287	2,26	
288	0,39	
289	0,49	10,63
290	1,45	
291	0,43	>47,63
292	0,86	
293	0,85	>95,31
294	0,62	31,97
295	0,38	56,13
296	0,30	
297	1,17	
298	0,68	72,02
299	0,26	29,89
300	0,65	
301	0,55	
302	0,50	
303	0,33	
304	1,41	
305	0,52	
306	1,09	
307	0,73	
308	0,30	89,06
309	1,55	
310	0,69	
311	0,36	

046965

312	0,43	
313	0,63	
314	0,41	40,58
315	0,65	132,72
316	1,30	
317	0,26	45,99
318	0,53	
319	0,39	123,24
320	2,95	
321	0,63	>190,68
322	0,93	81,21
323	1,07	74,13
324	0,54	94,28
325	0,81	54,02
326	1,17	72,42
327	0,44	57,75
328	1,77	
329	1,02	107,07
330	0,55	85,98
331	1,49	
332	1,05	61,28
333	0,41	63,16
334	1,60	
335	0,41	23,86
336	0,39	53,47
337	0,58	94,93
338	1,58	94,40
339	0,66	
340	2,24	
341	0,64	
342	0,74	40,03
343	0,77	26,14

046965

344	0,58	
345	2,66	
346	0,26	10,74
347	0,37	45,60
348	0,59	54,15
349	0,40	57,31
350	3,45	
351	2,77	
352	0,82	58,42
353	0,50	29,47
354	3,74	
355	1,13	18,13
356	0,67	148,05
357	4,08	
358	1,65	
359	0,39	28,46
360	1,46	
361	0,94	25,61
362	0,84	
363	0,35	52,03
364	0,82	59,92
365	2,08	
366	1,79	
367	0,27	23,52
368	0,41	
369	0,84	
370	0,28	50,81
371	0,32	160,53
372	0,85	114,62
373	0,47	74,30
374	0,32	10,83
375	0,31	115,98

046965

376	0,40	99,35
377	1,14	
378	0,83	
379	3,05	
380	0,63	
381	3,11	
382	0,77	74,18
383	1,34	43,17
384	1,24	
385	0,52	25,86
386	0,66	45,93
387	0,30	
388	2,34	36,88
389	0,83	18,31
390	3,74	
391	1,38	37,96
392	3,14	
393	0,97	34,05
394	0,42	42,71
395	1,43	
396	2,10	139,07
397	1,87	155,22
398	0,65	44,11
399	0,47	68,80
400	1,29	
401	0,34	32,95
402	1,54	
403	1,76	76,11
404	1,38	84,27
405	1,37	97,90
406	1,81	73,33
407	1,16	

046965

408	0,29	17,91
409	4,15	
410	0,42	55,54
411	2,58	
412	0,19	
413	0,44	14,69
414	0,42	3,44
415	1,48	26,45
416	2,27	
417	0,81	12,56
418	2,69	
419	0,36	
420	0,54	
421	0,94	
422	0,55	
423	0,60	
424	0,51	14,40
425	1,05	
426	0,53	17,04
427	1,78	
428	0,40	30,11
429	1,15	
430	1,14	
431	1,19	
432	1,25	
433	0,50	17,12
434	0,48	39,83
435	1,49	
436	3,30	
437	0,51	15,87
438	2,50	
439	2,37	

046965

440	1,47	
441	1,42	
442	0,37	
443	0,36	
444	1,41	
445	0,60	
446	1,70	
447	0,36	>47,63
448	0,29	
449	0,39	
450	0,38	
451	0,46	
452	0,51	
453	0,29	
454	0,48	
455	0,47	21,28
456	0,38	
457	0,38	
458	3,07	
459	0,32	
460	1,62	39,91
461	1,75	
462	1,74	
463	0,55	28,32
464	2,63	
465	1,95	
466	1,02	
467	1,20	
468	0,35	
469	0,31	
470	0,83	
471	1,43	

046965

472	1,17	
473	0,36	66,25
474	0,44	
475	0,83	23,95
476	0,45	30,89
477	1,04	59,19
478	1,13	
479	0,89	
480	2,01	
481	0,53	44,64
482	0,55	36,16
483	0,32	
484	0,32	30,32
485	1,41	
486	1,46	
487	0,67	>47,63
488	1,40	
489	3,71	
490	3,68	
491	3,87	
492	2,39	
493	0,98	156,95
494	1,02	53,29
495	1,79	
496	2,25	
497	4,38	
498	4,28	
499	2,55	
500	2,36	
501	1,43	12,54
502	3,71	
503	2,13	

046965

504	3,64	
505	1,60	
506	0,76	77,63
507	3,69	
508	1,46	
509	0,50	30,23
510	0,19	13,98
511	1,52	4,74
512	3,20	
513	3,19	
514	2,78	
515	1,25	11,30
516	3,24	
517	1,29	
518	1,43	
519	0,56	
520	2,88	
521	1,95	
522	3,05	
523	2,49	
524	1,69	10,88
525	1,24	7,01
526	3,95	
527	2,63	
528	1,11	3,60
529	0,73	3,92
530	2,03	
531	1,51	
532	0,89	2,97
533	0,77	1,41
534	0,85	4,63
535	1,21	3,80

046965

536	2,07	
537	1,34	10,73
538	2,72	
539	2,35	
540	2,65	
541	1,85	
542	2,41	
543	1,96	
544	0,54	1,96
545	0,39	2,20
546	1,85	3,51
547	0,61	3,62
548	0,39	2,10
549	0,90	3,24
550	0,36	3,12
551	0,34	2,94
552	0,29	2,41
553	0,41	1,90
554	1,76	5,11
555	0,37	3,58
556	0,46	1,85
557	1,01	2,60
558	0,41	18,59
559	1,44	8,58
560	0,60	9,84
561	1,80	
562	0,43	4,85
563	1,80	4,35
564	0,37	10,07
565	1,24	4,07
566	0,79	37,61
567	1,61	

046965

568	0,41	5,12
569	1,25	4,31
570	0,35	3,29
571	1,08	2,28
572	0,37	24,23
573	0,83	14,08
574	4,07	
575	2,28	
576	1,99	
577	3,36	
578	3,64	
579	2,41	
580	3,38	
581	2,62	
582	2,23	
583	2,71	
584	3,84	
585	2,57	
586	0,88	51,55
587	2,77	
588	0,75	
589	0,59	18,16
590	2,86	
591	1,67	
592	2,27	
593	2,21	
594	0,62	14,35
595	1,52	
596	1,75	
597	0,54	20,86
598	0,78	16,39
599	1,38	

046965

600	2,12	
601	0,39	7,32
602	0,30	
603	0,07	13,82
604	0,08	5,00
605	0,32	9,89
606	0,63	11,50
607	1,90	
608	1,11	
609	4,81	
610	1,04	
611	1,67	13,94
612	0,45	8,01
613	2,98	
614	1,66	6,58
615	1,99	
616	0,28	4,05
617	0,27	7,18
618	0,78	8,57
619	0,42	5,75
620	3,91	
621	0,36	2,77
622	4,00	
623	1,17	6,31
624	4,18	16,26
625	0,45	4,97
626	4,73	
627	0,51	2,76
628	0,92	20,77
629	0,40	10,58
630	1,43	
631	1,12	11,78

632	0,36	12,67
633	2,11	
634	0,99	14,37
635	0,53	16,29
636	0,83	
637	1,47	
638	0,28	14,94
639	0,47	6,34
640	0,48	13,27
641	0,59	14,45
642	1,37	10,33
643	1,84	
644	0,33	8,71
645	0,37	7,23
646	1,03	5,18
647	1,08	3,39
648	0,47	12,25
649	0,31	9,20

Дополнительные данные по биологической активности для выбранных соединений приведены в табл. 5 ниже.

Таблица 5

Пример №	Биохимический анализ	Ki (нМ)
13	CDK1/циклин A ₂	110
13	CDK4/циклин D ₁	238
13	CDK6/циклин D ₃	465
13	CDK9	177
15	CDK1/циклин A ₂	16,4
15	CDK4/циклин D ₁	26,6
15	CDK6/циклин D ₃	58,6
15	CDK9	6,3

Все публикации и патентные заявки, процитированные в данном описании изобретения, во всей их полноте включены в него посредством ссылки. Специалисту в данной области будет очевидно, что некоторые замены и модификации могут быть сделаны без отклонения от замысла или объема прилагаемой формулы изобретения.

Перечень последовательностей

<110> Pfizer Inc.
Behenna, Douglas C
Freeman-Cook, Kevin D
Hoffman, Robert L
Nagata, Asako
Ninkovic, Sacha
Sutton, Scott C

<120> 3-КАРБОНИЛАМИНО-5-ЦИКЛОПЕНТИЛ-1Н-ПИРАЗОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ОБЛАДАЮЩИЕ ИНГИБИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ CDK2

<130> PC72484A

<160> 3

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 6

<212> PRT

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> 5-FAM-меченый глутамин

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Глицина карбоксамид

<400> 1

Gln Ser Pro Lys Lys Gly

1 5

<210> 2

<211> 10

<212> PRT

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> 5-FAM-меченый лизин

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> фосфорилированная по серину

<400> 2

Lys Arg Arg Glu Ile Leu Ser Arg Arg Pro

1 5 10

<210> 3

<211> 15

<212> PRT

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

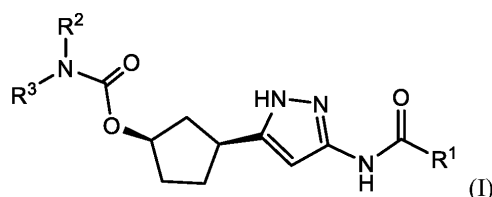
<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 5-FAM-меченый аргинин

<400> 3

Arg Arg Arg Phe Arg Pro Ala Ser Pro Leu Arg Gly Pro Pro Lys
 1 5 10 15

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат; где

R¹ представляет собой -L¹-(5-10-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, в качестве члена кольца) или -L¹-(C₆-C₁₂-арил), где указанный 5-10-членный гетероарил или C₆-C₁₂-арил возможно замещен одним или более R⁴;

R² и R³ независимо представляют собой H, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-фторалкил, -L²-(C₃-C₇-циклоалкил) или -L²-(4-7-членный гетероцикл), содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, в качестве члена кольца), где каждый указанный C₁-C₆-алкил и C₁-C₆-фторалкил возможно замещен одним или более R⁵, и каждый указанный C₃-C₇-циклоалкил и 4-7-членный гетероцикл возможно замещен одним или более R⁶; или

R² и R³ взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием 4-6-членного гетероцикла, возможно содержащего дополнительный гетероатом, выбранный из O, N(R⁷) и S(O)_q, в качестве члена кольца, где указанный 4-6-членный гетероцикл возможно замещен одним или более R⁸;

каждый L¹ и L² независимо представляет собой связь или C₁-C₂-алкилен, возможно замещенный одним или более R⁹;

каждый R⁴ независимо представляет собой F, Cl, OH, CN, NR¹⁰R¹¹, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-фторалкил, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-фторалкокси, C₃-C₈-циклоалкил, C(O)NR¹⁰R¹¹, SO₂R¹², SO(=NH)R¹² или SO₂NR¹⁰R¹¹, где каждый C₁-C₄-алкил и C₁-C₄-фторалкил возможно замещен одним или более R¹³;

каждый R⁵ независимо представляет собой OH, C₁-C₄-алкокси или NR¹⁰R¹¹;

каждый R⁶ независимо представляет собой F, OH, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-фторалкил, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-фторалкокси или NR¹⁰R¹¹, где каждый C₁-C₄-алкил и C₁-C₄-фторалкил возможно замещен одним или более R¹³;

R⁷ представляет собой H, C₁-C₄-алкил или C(O)-C₁-C₄-алкил;

каждый R⁸ независимо представляет собой F, OH, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкокси или CN;

каждый R⁹ независимо представляет собой F, OH или C₁-C₂-алкил;

каждый R¹⁰ и R¹¹ независимо представляет собой H или C₁-C₄-алкил;

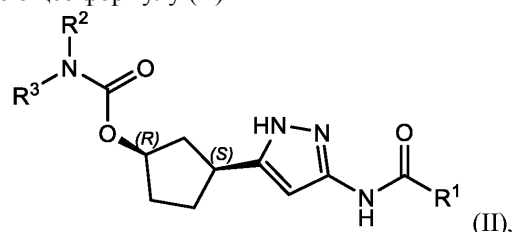
каждый R¹² представляет собой C₁-C₄-алкил или C₃-C₆-циклоалкил;

каждый R¹³ независимо представляет собой OH, C₁-C₄-алкокси или NR¹⁴R¹⁵;

каждый R¹⁴ и R¹⁵ независимо представляет собой H или C₁-C₄-алкил; и

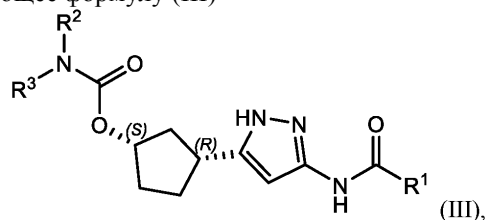
q равно 0, 1 или 2.

2. Соединение по п.1, имеющее формулу (II)



или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

3. Соединение по п.1, имеющее формулу (III)



или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

4. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где R^1 представляет собой $-L^1$ - (5-10-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, в качестве члена кольца), где указанный 5-10-членный гетероарил возможно замещен одним или более R^4 .

5. Соединение по п.4 или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где указанный 5-10-членный гетероарил представляет собой пиразолил, триазолил, изоксазолил, оксазолил, тиазолил, тиadiaзолил, имидазолил, пиридинил, пиразинил, индазолил или бензимидазолил, где указанный 5-10-членный гетероарил возможно замещен одним или более R^4 .

6. Соединение по п.5 или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где указанный 5-10-членный гетероарил представляет собой пиразолил, возможно замещенный одним или более R^4 .

7. Соединение по п.5 или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где указанный 5-10-членный гетероарил представляет собой изоксазолил, возможно замещенный одним или более R^4 .

8. Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где L^1 представляет собой связь или метилен.

9. Соединение по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где каждый R^4 независимо представляет собой C_1 - C_4 -алкил или C_1 - C_4 -алкокси, где каждый C_1 - C_4 -алкил возможно замещен одним или более R^{13} .

10. Соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где R^2 представляет собой H, и R^3 представляет собой C_1 - C_6 -алкил.

11. Соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где R^2 представляет собой H, и R^3 представляет собой $-L^2$ - (C_3 - C_7 -циклоалкил), где указанный C_3 - C_7 -циклоалкил возможно замещен одним или более R^6 .

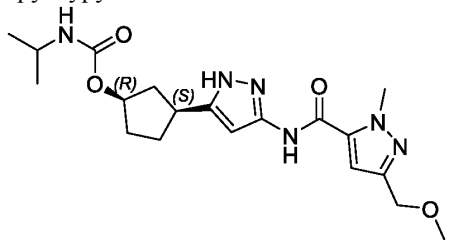
12. Соединение по п.11 или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат, где L^2 представляет собой связь или метилен.

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

(1R,3S)-3-[3-({[3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил]карбонил}амино)-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-пропан-2-илкарбамата; и

(1R,3S)-3-(3-({[3-метил-1,2-оксазол-5-ил]ацетил}амино)-1H-пиразол-5-ил)циклопентил-(1-метилциклопропил)карбамата.

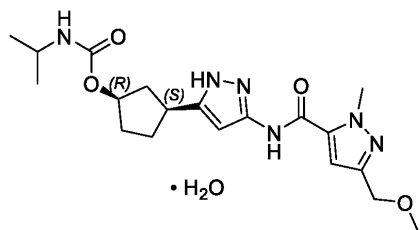
14. Соединение, имеющее структуру



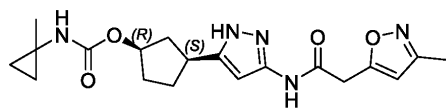
или его гидрат.

15. Гидрат (1R,3S)-3-[3-({[3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил]карбонил}амино)-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-пропан-2-илкарбамата.

16. Соединение, представляющее собой моногидрат (1R,3S)-3-[3-({[3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил]карбонил}амино)-1H-пиразол-5-ил]циклопентил-пропан-2-илкарбамата, имеющее структуру



17. Соединение, имеющее структуру

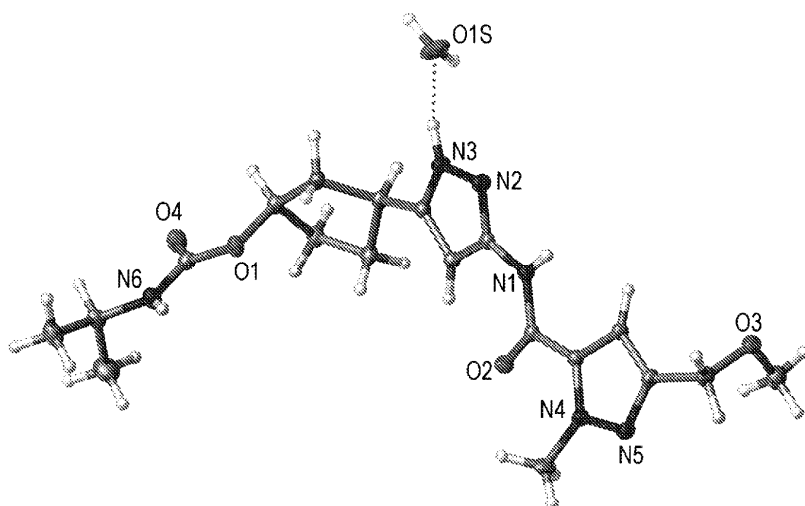


или его гидрат.

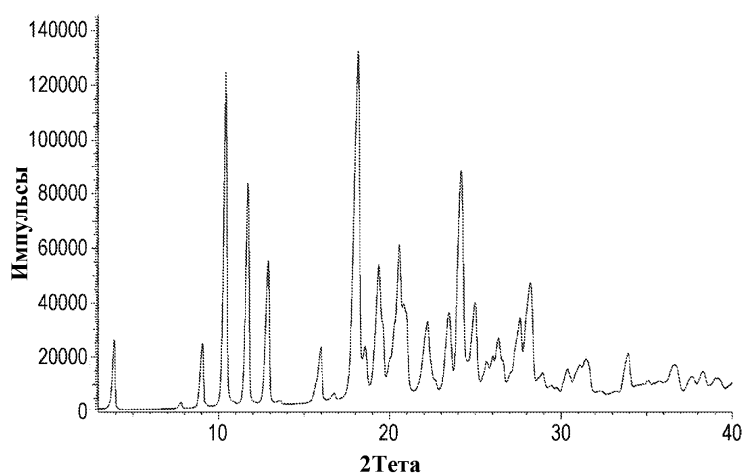
18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

19. Способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

20. Применение соединения по любому из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата для лечения рака у нуждающегося в этом субъекта.



Фиг. 1



Фиг. 2

