



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **121548** (13) **C2**  
(51) МПК (2020.01)

**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 405/14** (2006.01)  
**C07D 231/40** (2006.01)  
**C07D 401/06** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 405/12** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/415** (2006.01)  
**A61K 31/4155** (2006.01)  
**A61K 31/4439** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)  
**A61P 9/00**  
**A61P 15/00**  
**A61P 25/00**  
**A61P 35/00**

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ  
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА  
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

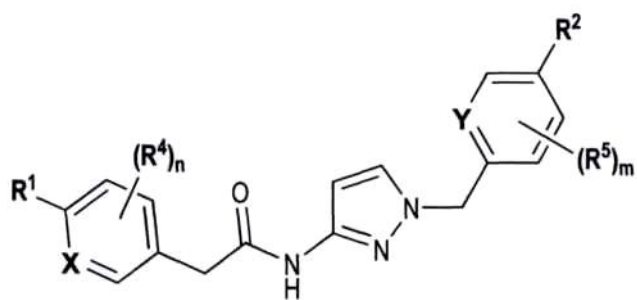
<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2016 13231</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Зіґріст Ромен (CH),</b> <b>Хейдманн Бібія (CH),</b> <b>Штамм Сімон (CH),</b> <b>Гатфілд Джон (CH),</b> <b>Безенкон Олів'є (CH)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>02.06.2015</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ІДОРСІЯ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ЛТД,</b> Hegenheimermattweg 91, CH-4123 Allschwil, Switzerland (CH)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>25.06.2020</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Шпакович Тетяна Іванівна, реєстр. №240</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>PCT/IB2014/061901</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: <b>WO 2007/120729 A2 (MERCK &amp; CO INC [US];</b> <b>BARROW JAMES C [US]; BIEBER KELLY-</b> <b>ANN S [US]), 25.10.2007</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>03.06.2014</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заяву: <b>IB</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заяву: <b>25.04.2017, Бюл.№ 8</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.06.2020, Бюл.№ 12</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/IB2015/054164, 02.06.2015</b>	

## (54) ПІРАЗОЛЬНІ СПОЛУКИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК БЛОКАТОРІВ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ Т-ТИПУ

### (57) Реферат:

Винахід стосується сполук формули (I)

UA 121548 C2



, формула (I)

де

$X$ ,  $Y$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $(R^4)_n$  та  $(R^5)_m$  є такими, як визначено у описі, та фармацевтично прийнятних солей таких сполук. Ці сполуки є корисними як блокатори кальцієвих каналів Т-типу.

Даний винахід відноситься до нових піразольних сполук та їх застосування як блокаторів кальцієвих каналів Т-типу для лікування або запобігання різних захворювань або розладів, у які залучені кальцієві канали Т-типу, до фармацевтичних композицій, що містять такі похідні, та до способів їх одержання.

Внутрішньоклітинні концентрації кальцію контролюють важливі життєві процеси, наприклад, шляхи сигнальної трансдукції, вивільнення гормонів та нейромедіаторів, скорочення м'язів, експресію генів та ділення клітин. Контроль інфлюкса кальцію через клітинну мембрану частково регулюється сімейством трансмембранних білків, що називаються потенціалзалежними кальцієвими каналами (VOCs). Вони активуються зміною різниці електричних потенціалів по різні сторони мембрани та додатково класифікуються на різні підтипи на основі біофізичних та фармакологічних особливостей: Cav1.x (L-тип - тривалої дії), Cav2.x (N-, P/Q- та R-типи; N - нейронний, P – із клітин Пуркін'є, Q (подібний P) та R - що залишається або резистентний) та Cav3.x (Т-тип - короткочасний). Канали L, N, P та Q-типів активуються при більш позитивних потенціалах (активуємі високою напругою) та демонструють різну кінетику та потенціалзалежні властивості. Клас Т-типу (або "активуємі низькою напругою") характеризується швидкою інактивацією (короткочасний канал) та невеликою провідністю (малий канал) та складається із трьох членів, що характеризуються різними головними пороутворюючими  $\alpha 1$  субодинаціями: Cav3.1 ( $\alpha 1 G$ ), Cav3.2 ( $\alpha 1 H$ ) та Cav3.3 ( $\alpha 1 I$ ).

Майже всі "збудливі" клітини, такі як нейрони центральної нервової системи (ЦНС), клітини периферичних нервів та м'язові клітини, включаючи клітини скелетних м'язів, серцевого м'яза та гладких м'язів вен та артерій, мають потенціалзалежні кальцієві канали. Внаслідок цього, кальцієві канали Т-типу були пов'язані з різними захворюваннями та розладами людини, такими як, особливо, епілепсія, біль, невропатичний біль, безсоння, порушення сну, шизофренія, есенційне тремтіння, хвороба Паркінсона, нейродегенеративні розлади, депресія, тривожний розлад, психоз, аутизм, наркотична залежність, гіпертензія, аритмії серця, блокада серця, злоякісне новоутворення, діабет, безпліддя та статеві дисфункції (Bourinet, E.; Alloui, A.; Monteil, A.; Barrere, C.; Couette, B.; Poirot, O.; Pages, A.; McRory, J.; Snutch, T. P.; Eschalier, A.; Nargeot, J., *EMBO J* 2005, 24 (2), 315-324; Flatters, S.J.L., *Drugs Fut.* 2005, 30(6), 573-580; Giordanetto, F.; Knerr, L.; Wallberg, A., *Expert Opin Ther Pat* 2011, 21 (1), 85-101; Huguenard, J. R.; Prince, D. A., *J Neurosci* 1994, 14 (9), 5485-502; Lory, P.; Mezghrani, A., *IDrugs* 2010, 13 (7), 467-71; McGivern, J. G., *Drug Discov Today* 2006, 11 (5-6), 245-53; Uslaner, J. M.; Vardigan, J. D.; Drott, J. M.; Uebele, V. N.; Renger, J. J.; Lee, A.; Li, Z.; Le, A. D.; Hutson, P. H., *Biol Psychiatry* 2010, 68 (8), 712-8; Wildburger, N. C.; Lin-Ye, A.; Baird, M. A.; Lei, D.; Bao, J., *Mol Neurodegener* 2009, 4, 44).

У головному мозку кальцієві канали Т-типу мають важливе значення для регуляції збудливості та спалахів активності нейронів, як у центральній, так і у периферичній нервовій системі (Lambert, R. C.; Bessaih, T.; Crunelli, V.; Leresche, N., *Pflugers Arch* 2014, 466 (3), 415-23). Вони пов'язані із захворюваннями або розладами, при яких має місце аномальна коливальна активність головного мозку, а також захворюваннями або розладами, при яких має місце аномальна комбінація активностей, особливо за участі таламуса. Вони, зокрема, пов'язані зі збільшенням числа неврологічних розладів, таких як епілептичні розлади та невропатичний біль.

Кальцієві канали Т-типу відіграють роль у регуляції порядку генерації нейроном електричних імпульсів при нормальних фізіологічних станах, наприклад, ритмах сну (Anderson, M. P.; Mochizuki, T.; Xie, J.; Fischler, W.; Manger, J. P.; Talley, E. M.; Scammell, T. E.; Tonegawa, S., *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005, 102 (5), 1743-8; Destexhe, A.; Contreras, D.; Sejnowski, T. J.; Steriade, M., *J Neurophysiol* 1994, 72 (2), 803-18; Lee, J.; Kim, D.; Shin, H. S., *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004, 101 (52), 18195-9; Steriade, M., *Trends Neurosci* 2005, 28 (6), 317-24). Однак, кальцієві канали Т-типу також залучені у патофізіологічні стани, такі як епілепсія, аутизм, гіпертензія, фібриляція передсердь, вроджена серцева недостатність, біль, психози та злоякісне новоутворення (для огляду див. Iftinca, M. C., *J Med Life* 2011, 4 (2), 126-38).

Кальцієві канали Т-типу є найважливішими гравцями у розвитку ідіопатичних генералізованих судомних нападів у людей та тварин (Cheong, E.; Shin, H. S., *Pflugers Arch* 2014, 466 (4), 719-34; Khosravani, H.; Zamponi, G. W., *Physiol Rev* 2006, 86 (3), 941-66; Zamponi, G. W.; Lory, P.; Perez-Reyes, E., *Pflugers Arch* 2010, 460 (2), 395-403). Нокаут Cav3.1 кальцієвих каналів у тварин захищає мишей від невеликих епілептичних

нападів (Kim, D.; Song, I.; Keum, S.; Lee, T.; Jeong, M. J.; Kim, S. S.; McEnery, M. W.; Shin, H. S., *Neuron* 2001, 31 (1), 35-45; Song, I.; Kim, D.; Choi, S.; Sun, M.; Kim, Y.; Shin, H. S., *J Neurosci* 2004, 24 (22), 5249-57). Повідомляється про мутації Cav3.2 гену у моделях абсансної епілепсії на щурах (GAERS або WAG/Rij) з набуттям нової функції (Powell, K. L.; Cain, S. M.; Ng, C.; Sirdesai, S.; David, L. S.; Kyi, M.; Garcia, E.; Tyson, J. R.; Reid, C. A.; Bahlo, M.; Foote, S. J.; Snutch, T. P.; O'Brien, T. J., *J Neurosci* 2009, 29 (2), 371-80), а також про підвищені рівні Cav3.1 та Cav3.2 мРНК та збільшення амплітуди струму кальцію Т-типу у порівнянні з нормальною лінією щурів (Broicher, T.; Kanyshkova, T.; Meuth, P.; Pape, H. C.; Budde, T., *Mol Cell Neurosci* 2008, 39 (3), 384-99; Talley, E. M.; Solorzano, G.; Depaulis, A.; Perez-Reyes, E.; Bayliss, D. A., *Brain Res Mol Brain Res* 2000, 75 (1), 159-65; Tsakiridou, E.; Bertollini, L.; de Curtis, M.; Avanzini, G.; Pape, H. C., *J Neurosci* 1995, 15 (4), 3110-7; Powell, K. L.; Cain, S. M.; Ng, C.; Sirdesai, S.; David, L. S.; Kyi, M.; Garcia, E.; Tyson, J. R.; Reid, C. A.; Bahlo, M.; Foote, S. J.; Snutch, T. P.; O'Brien, T. J., *J Neurosci* 2009, 29 (2), 371-80). Була описана безліч мутацій у Cav3.2 каналах у людей, а саме пацієнтів з дитячою абсансною епілепсією та іншими формами ідіопатичної генералізованої епілепсії (Heron, S. E.; Khosravani, H.; Varela, D.; Bladen, C.; Williams, T. C.; Newman, M. R.; Scheffer, I. E.; Berkovic, S. F.; Mulley, J. C.; Zamponi, G. W., *Ann Neurol* 2007, 62 (6), 560-8; Khosravani, H.; Zamponi, G. W., *Physiol Rev* 2006, 86 (3), 941-66; Zamponi, G. W.; Lory, P.; Perez-Reyes, E., *Pflugers Arch* 2010, 460 (2), 395-403). Припускають, що ці мутації викликають набуття функції зі збільшенням струму кальцію, або можуть запускати зміну балансу між збудливими та гальмуючими нейрональними елементами. Як прямий наслідок, це може привести до збільшення спайкової поведінки у нейронах, які демонструють цей рикошетний вибух, тим самим сприяючи генерації епілептиформних розрядів.

Для іншого типу епілепсії, тобто скроневої епілепсії, у пілокарпіновій моделі на гризунах було показано, що струми кальцію Т-типу підвищуюче регулювалися після епілептичного статусу, та була запропонована роль даного каналу у довгостроково існуючій модифікації режиму генерації електричних імпульсів нейроном (регулярні спалахи активності) та намічений потенційний внесок у розвиток та експресію епілептичного стану після SE (Yaari, Y.; Yue, C.; Su, H., *J Physiol* 2007, 580 (Pt. 2), 435-50; Becker, A. J.; Pitsch, J.; Sochivko, D.; Opitz, T.; Staniek, M.; Chen, C. C.; Campbell, K. P.; Schoch, S.; Yaari, Y.; Beck, H., *J Neurosci* 2008, 28 (49), 13341-53; Graef, J. D.; Nordskog, B. K.; Wiggins, W. F.; Godwin, D. W., *J Neurosci* 2009, 29 (14), 4430-41; Su, H.; Sochivko, D.; Becker, A.; Chen, J.; Jiang, Y.; Yaari, Y.; Beck, H., *J Neurosci* 2002, 22 (9), 3645-55).

Підвищена активність кальцієвих каналів Т-типу була пов'язана зі станами невропатичного та запального болю (для огляду див. Todorovic, S. M.; Jevtovic-Todorovic, V., *Br J Pharmacol* 2011, 163 (3), 484-95). Коли ноцицептори знаходяться у стані посиленої чутливості, вони часто відповідають на нормальні сенсорні стимули, начебто вони болючі (алодинія), та на помірні болючі стимули, начебто вони сильно болючі (гіпералгезія). Електрофізіологічний відгук цих змінених болючих відповідей включає більш низькі пороги активації, підвищену частоту імпульсів у відповідь на надпорогові стимули та генерування спонтанних імпульсів (Coderre, T. J.; Katz, J.; Vaccarino, A. L.; Melzack, R., *Pain* 1993, 52 (3), 259-85; Bhave, G.; Gereau, R. W. t., *J Neurobiol* 2004, 61 (1), 88-106). Кальцієві канали Т-типу у великій кількості експресуються у ноцирецепторах, спинному розі та таламічних нейронах (Talley, E. M.; Cribbs, L. L.; Lee, J. H.; Daud, A.; Perez-Reyes, E.; Bayliss, D. A., *J Neurosci* 1999, 19 (6), 1895-911), та підвищена активність каналів Т-типу була пов'язана зі станами невропатичного та запального болю у тварин та людей (Jagodic, M. M.; Pathirathna, S.; Nelson, M. T.; Mancuso, S.; Joksovic, P. M.; Rosenberg, E. R.; Bayliss, D. A.; Jevtovic-Todorovic, V.; Todorovic, S. M., *J Neurosci* 2007, 27 (12), 3305-16; Todorovic, S. M.; Jevtovic-Todorovic, V., *Channels (Austin)* 2007, 1 (4), 238-45; Jagodic, M. M.; Pathirathna, S.; Joksovic, P. M.; Lee, W.; Nelson, M. T.; Naik, A. K.; Su, P.; Jevtovic-Todorovic, V.; Todorovic, S. M., *J Neurophysiol* 2008, 99 (6), 3151-6). Т-канали можуть відігравати роль у зниженні порогу генерації потенціалу дії у клітинах дорсальних корінцевих гангліїв (DRG), які експресують Т-канали (Nelson, M. T.; Todorovic, S. M.; Perez-Reyes, E., *Curr Pharm Des* 2006, 12 (18), 2189-97; Jagodic, M. M.; Pathirathna, S.; Nelson, M. T.; Mancuso, S.; Joksovic, P. M.; Rosenberg, E. R.; Bayliss, D. A.; Jevtovic-Todorovic, V.; Todorovic, S. M., *J Neurosci* 2007, 27 (12), 3305-16). Кальцієві канали Т-типу будуть відігравати роль підсилювачів сигналів периферичному болю. Фармакологічна та молекулярна понижувальна регуляція функції

цих каналів у DRG нейронах підтримує думку, що Т-канали сприяють хронічному болю, пов'язаному з периферичним аксональним ушкодженням (Bourinet, E.; Alloui, A.; Monteil, A.; Barrere, C.; Couette, B.; Poirot, O.; Pages, A.; Mccrory, J.; Snutch, T. P.; Eschaliere, A.; Nargeot, J., *EMBO J* 2005, 24 (2), 315-24; Wen, X. J.; Li, Z. J.; Chen, Z. X.; Fang, Z. Y.; Yang, C. X.; Li, H.; Zeng, Y. M., *Acta Pharmacol Sin* 2006, 27 (12), 1547-52) (або для огляду див. (Jevtovic-Todorovic, V.; Todorovic, S. M., *Cell Calcium* 2006, 40 (2), 197-203)).

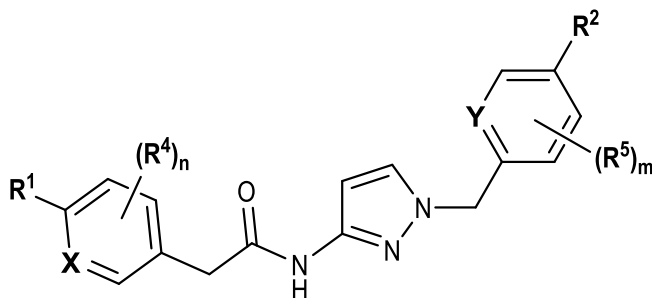
Крім того, активність кальцієвих каналів Т-типу підвищується при діабетичній нейропатії (Hall, K. E.; Sima, A. A.; Wiley, J. W., *J Physiol* 1995, 486 (2), 313-22; Jagodic, M. M.; Pathirathna, S.; Nelson, M. T.; Mancuso, S.; Joksovic, P. M.; Rosenberg, E. R.; Bayliss, D. A.; Jevtovic-Todorovic, V.; Todorovic, S. M., *J Neurosci* 2007, 27 (12), 3305-16). Селективний нокдаун DRG Cav3.2 струмів *in vivo* ефективно сприяє регресії механічної та термічної гіпералгезії у щурів з STZ-індукованою діабетичною нейропатією (Messinger, R. B.; Naik, A. K.; Jagodic, M. M.; Nelson, M. T.; Lee, W. Y.; Choe, W. J.; Orestes, P.; Latham, J. R.; Todorovic, S. M.; Jevtovic-Todorovic, V., *Pain* 2009, 145 (1-2), 184-95). Крім того, про значну підвищувальну регуляцію Cav3.2 Т-каналів мПНК у DRG тканинних гомогенатах та супутню підвищувальну регуляцію Cav3.2 Т-струмів у ноцицептивних DRG клітинах було повідомлено для іншої моделі болючої діабетичної нейропатії, лептин-дефіцитних мишей лінії ob-ob (Latham, J. R.; Pathirathna, S.; Jagodic, M. M.; Choe, W. J.; Levin, M. E.; Nelson, M. T.; Lee, W. Y.; Krishnan, K.; Covey, D. F.; Todorovic, S. M.; Jevtovic-Todorovic, V., *Diabetes* 2009, 58 (11), 2656-65). Позаклітинна реєстрація з медіального таламусу у людей - пацієнтів з нейрогенним болем показала аномалії LTS-опосередкованих імпульсів, які могли б принаймні сприяти постійному болю (Jeanmonod, D.; Magnin, M.; Morel, A., *Brain* 1996, 119 (2), 363-75).

Було показано, що кальцієві (Ca) канали Т-типу у ЦНС тісно пов'язані з повторюваними розрядами імпульсів або нейронними коливаннями (Llinas, R.; Yarom, Y., *J Physiol* 1986, 376, 163-82; Gutnick, M. J.; Yarom, Y., *J Neurosci Methods* 1989, 28 (1-2), 93-9; Iftinca, M. C.; Zamponi, G. W., *Trends Pharmacol Sci* 2009, 30 (1), 32-40). Тремор являє собою широко розповсюджений розлад, що характеризується мимовільними рухами, та його пов'язують із різними неврологічними захворюваннями або патологічними станами, такими як есенційне тремтіння (ЕТ) та хвороба Паркінсона (PD) та пов'язані з ним розлади. Так як пов'язана із тремором активність нейронів може бути тісно пов'язана з повторюваною або коливальною активністю у ЦНС, здійснення контролю Ca каналів Т-типу може мати терапевтичний ефект. Ця гіпотеза підтверджується нейроанатомічною та функціональною експресією кальцієвих каналів Т-типу у області, залученій у патофізіологічні механізми, що лежать у основі індукованого гармаліном тремору, фармакологічної моделі ЕТ у гризунів (Llinas, R.; Yarom, Y., *J Physiol* 1986, 376, 163-82; Cavelier, P.; Lohof, A. M.; Lonchamp, E.; Beekenkamp, H.; Mariani, J.; Bossu, J. L., *Neuroreport* 2008, 19 (3), 299-303). Крім того, дані, отримані на тваринах із селективним нокдауном Cav3.1 гену, або на мишах, позбавлених Cav3.1 гену, показали, що Cav3.1 канали відіграють особливу роль у ЕТ (Park, Y. G.; Park, H. Y.; Lee, C. J.; Choi, S.; Jo, S.; Choi, H.; Kim, Y. H.; Shin, H. S.; Llinas, R. R.; Kim, D., *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010, 107 (23), 10731-6). З іншого боку, роль іншої ізоформи кальцієвих каналів Т-типу (Cav3.2 та Cav3.3) у даній патології невідома, але не може бути виключена (Miwa, H.; Kondo, T., *Cerebellum* 2011, 10 (3), 563-9).

Глибока стимуляція субталамічного ядра головного мозку у пацієнтів із хворобою Паркінсона (PD), як було показано, є ефективним методом лікування симптомів паркінсонізму, що вказує на провідну роль цієї області у патогенезі PD: у пацієнтів, а також на тваринних моделях PD, ця область цілком ймовірно має аномальний характер генерації електричних імпульсів з посиленням режиму спалахів активності. І цей режим спалахів активності, як було показано, залучає Ca<sup>2+</sup> канали Т-типу (для огляду див. Yang, Y. C.; Tai, C. H.; Pan, M. K.; Kuo, C. C., *Pflugers Arch* 2014, 466 (4), 747-55).

Сполуки даного винаходу є потужними блокаторами кальцієвих каналів Т-типу та внаслідок цього корисні для запобігання або лікування захворювань або розладів, у які залучені кальцієві канали Т-типу.

1) Перший аспект винаходу відноситься до нових сполук формули (I)



Формула (I)

де

X являє собою кільцевий атом вуглецю або азоту;

5 - R<sup>1</sup> являє собою- (C<sub>2-6</sub>)алкіл [зокрема, ізопропіл, трет-бутил або ізобутил];- (C<sub>2-4</sub>)алкіл, монозаміщений за допомогою ціано або (C<sub>1-3</sub>)алкокси (у особливості, метокси); [зокрема, така група являє собою 1-метоксиетил або 1-ціано-1-метилетил];- (C<sub>1-4</sub>)фторалкіл [зокрема, трифторметил, 2,2,2-трифтор-1,1-диметилетил];10 - (C<sub>1-3</sub>)фторалкокси [зокрема, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси, 3,3,3-трифторпропокси];

- пентафторсульфаніл;

- (C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл-L<sup>1</sup>-, де15 - згаданий (C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл необов'язково містить один кільцевий атом кисню; де згаданий (C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл незаміщений або монозаміщений фтором, (C<sub>1-3</sub>)алкілом (у особливості, метилом), (C<sub>1-3</sub>)алкокси (у особливості, метокси), гідрокси, ціано або (C<sub>1-3</sub>)фторалкілом (у особливості, трифторметилом), або дизаміщений фтором, або тризаміщений двома фтор-замісниками та замісником, вибраним з (C<sub>1-3</sub>)алкілу (у особливості, метилу) та ціано; та20 - лінкер L<sup>1</sup> являє собою прямий зв'язок, (C<sub>1-2</sub>)алкілен, кисень, або (C<sub>1-2</sub>)алкіленокси (який приєднаний до решти частини молекули через атом кисню);25 [зокрема, така група (C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл-L<sup>1</sup>- являє собою циклопропіл, 3-фтороксетан-3-іл, 3-метоксиоксетан-3-іл, 3-метилоксетан-3-іл, 3,3-дифторциклобутил, 1-ціано-3,3-дифторциклобутил, 1-трифторметилциклопропіл, 2-трифторметилциклопропіл, 1-метилциклопропіл, 1-ціаноциклопропіл, 1-гідроксициклопропіл, 1-метоксициклопропіл або 3-гідроксиоксетан-3-іл; або вона являє собою циклопропілметил; або вона являє собою циклопропілокси, оксетан-3-ілокси, циклобутилокси або 3,3-дифторциклобутилокси; або вона являє собою циклопропілметокси, оксетан-3-ілметокси, (3-фтороксетан-3-іл)-метокси, (3,3-дифторциклобутил)-метокси, (3-метилоксетан-3-іл)-метокси або (3,3-дифтор-1-метилциклобутил)-метокси];30 - 5- або 6-членний гетероарил, незалежно необов'язково монозаміщений (C<sub>1-3</sub>)алкілом (у особливості, метилом); [зокрема, оксадіазоліл, піразиніл, піримідиніл або піридиніл];- -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, де35 - R<sup>11</sup> та R<sup>12</sup> незалежно являють собою водень, (C<sub>1-3</sub>)алкіл, (C<sub>2-3</sub>)фторалкіл, (C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл, (C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл, моно- або дизаміщений фтором, (C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл-(C<sub>1-3</sub>)алкіл, (C<sub>1-3</sub>)алкокси-(C<sub>2-3</sub>)алкіл [зокрема, така група -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> являє собою диметиламіно, етилметиламіно, діетиламіно, циклопропілметиламіно, (2-метоксиетил)-метиламіно, (циклопропілметил)-метиламіно, або (2,2-дифторетил)-метиламіно];40 - або R<sup>11</sup> та R<sup>12</sup>, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-6 членне кільце, необов'язково моно- або дизаміщене фтором; 2-оксопіролідинільну групу; або морфолінільну групу [зокрема, така група -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> являє собою азетидиніл, 3-фторазетидиніл, 3,3-дифторазетидиніл, піролідиніл, 3-фторпіролідиніл, 3,3-дифторпіролідиніл або 2-оксопіролідиніл];45 та (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> являє собою один або два необов'язкові замісники (тобто n являє собою ціле число 0, 1 або 2), незалежно вибраних з (C<sub>1-4</sub>)алкілу (у особливості, метилу, етилу), (C<sub>3-6</sub>)циклоалкілу (у особливості, циклопропілу), (C<sub>1-4</sub>)алкокси (у особливості, метокси), (C<sub>1-3</sub>)фторалкілу (у особливості, трифторметилу), (C<sub>1-3</sub>)фторалкокси (у особливості, трифторметокси), галогену (у особливості, фтору) та ціано [у особливості, (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> є відсутнім (тобто n=0); або (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> являє собою один галоген-замісник або метильний

замісник];

- або  $R^1$  разом з  $(R^4)_n$  утворюють неароматичне 5- або 6-членне кільце, яке конденсоване з фенільним/піридиновим кільцем; де згадане 5- або 6-членне кільце необов'язково містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з кисню та азоту; де згадане конденсоване 5- або 6-членне неароматичне кільце незалежно необов'язково додатково монозаміщене оксо або  $(C_{1-3})$ алкілом (у особливості, метилом); дизаміщене  $(C_{1-3})$ алкілом (у особливості, метилом); або ди-, три- або тетразаміщене, де одним замісником є оксо та рештою є групи  $(C_{1-3})$ алкіл (у особливості, метил); [зокрема, таке неароматичне 5- або 6-членне кільце, конденсоване з фенільним/піридиновим кільцем, утворює, разом з фенільним/піридиновим кільцем, групу, вибрану з 2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-6-ілу, 3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-ілу, 4-метил-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-ілу, 3-метил-2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-6-ілу, 3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-ілу, 1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-ілу, 2,2-диметил-2,3-дигідробензофуран-6-ілу, 2,2-диметил-2,3-дигідробензофуран-5-ілу, 3,3-диметил-2,3-дигідробензофуран-6-ілу або 3-метилхроман-7-ілу];

- або  $R^1$  разом з  $(R^4)_n$  утворюють ароматичне 5- або 6-членне кільце, яке конденсоване з фенільним/піридиновим кільцем; де згадане 5- або 6-членне кільце необов'язково містить один або два гетероатоми, вибрані з азоту, де згадане конденсоване 5- або 6-членне ароматичне кільце незалежно необов'язково додатково моно- або дизаміщене, де замісники незалежно вибирають з  $(C_{1-3})$ алкілу (у особливості, метилу, етилу, ізопропілу),  $(C_{3-6})$ циклоалкілу (у особливості, циклобутилу),  $(C_1)$ фторалкілу (у особливості, трифторметилу) або ціано [зокрема, таке ароматичне 5- або 6-членне кільце, конденсоване з фенільним/піридиновим кільцем, утворює, разом з фенільним/піридиновим кільцем, групу, вибрану з 1-метил-1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-ілу, 1,3-диметил-1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-ілу, 1Н-індол-5-іл, 1Н-індол-6-ілу, 1-метил-1Н-індазол-5-ілу, 1-метил-1Н-індазол-6-ілу, 1-етил-1Н-індазол-5-ілу, 1-етил-1Н-індазол-6-ілу, 1,3-диметил-1Н-індазол-5-ілу, 1-метил-1Н-індол-5-ілу, 1-метил-1Н-індол-6-ілу, 1,3-диметил-1Н-індол-5-ілу, 1,3-диметил-1Н-індол-6-ілу, 3-ціано-1-метил-1Н-індол-5-ілу, 3-ізопропіл-1-метил-1Н-індол-5-ілу, 3-циклобутил-1-метил-1Н-індол-5-ілу, 1-метил-3-трифторметил-1Н-індол-5-ілу, хіноксалін-6-ілу, 2-метил-1Н-бензоімідазол-6-ілу, 1-метил-1Н-бензоімідазол-5-ілу, 1-метил-1Н-бензоімідазол-6-ілу або хінолін-7-ілу];

- або  $R^1$  являє собою метил або галоген (у особливості, фтор); та  $(R^4)_n$  являє собою один замісник, вибраний з  $(C_{1-3})$ фторалкокси (у особливості, 2,2,2-трифторетокси), який приєднаний фенільного/піридинільного кільця у орто- або мета-положенні відносно місця приєднання групи  $-CH_2-CO-NH-$ ;

У являє собою кільцевий атом вуглецю або азоту; та

$R^2$  являє собою  $(C_{1-4})$ алкіл (у особливості, метил, етил, ізопропіл, ізобутил, трет-бутил);  $(C_{3-6})$ циклоалкіл (у особливості, циклопропіл);  $(C_{1-4})$ алкокси (у особливості, метокси, ізопропокси);  $(C_{3-6})$ циклоалкілокси (у особливості, циклопропілокси);  $(C_{1-3})$ фторалкіл (у особливості, трифторметил);  $(C_{1-3})$ фторалкокси (у особливості, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси);  $(C_{1-3})$ алкокси- $(C_{2-3})$ алкокси (у особливості, 2-метоксиетокси); галоген; ціано; або  $-NR^{21}R^{22}$ , де  $R^{21}$  та  $R^{22}$  незалежно являють собою водень, або  $(C_{1-3})$ алкіл (у особливості, диметиламіно), або  $R^{21}$  та  $R^{22}$ , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-6 членне кільце, необов'язково моно- або дизаміщене фтором, або морфолінільну групу (у особливості, азетидиніл, піролідиніл, 3-фторпіролідиніл);

та

$(R^5)_m$  являє собою один або два необов'язкові замісники (тобто  $m$  являє собою ціле число 0, 1 або 2), незалежно вибрані з  $(C_{1-4})$ алкілу (у особливості, метилу, етилу, ізобутилу);  $(C_{3-6})$ циклоалкілу (у особливості, циклопропілу);  $(C_{1-4})$ алкокси (у особливості, метокси, ізопропокси); галогену; ціано;  $(C_{1-3})$ фторалкілу (у особливості, дифторметилу, трифторметилу); та  $(C_{1-3})$ фторалкокси (у особливості, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси); [у особливості,  $(R^5)_m$  є відсутнім (тобто  $m=0$ ), або  $(R^5)_m$  являє собою один галоген-замісник; переважно  $(R^5)_m$  є відсутнім].

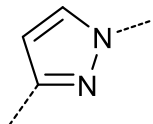
Сполуки формули (I) можуть містити один або декілька стереогенних або асиметричних центрів, таких як один або декілька асиметричних атомів вуглецю. Таким чином, сполуки формули (I) можуть бути у вигляді сумішей стереоізомерів або переважно у вигляді чистих стереоізомерів. Суміші стереоізомерів можна розділити за способом, відомим спеціалісту у даній галузі техніки.

Крім того, у деяких випадках, сполуки даного винаходу можуть бути у таутомерних формах. Будь-яка така таутомерна форма охоплюється обсягом даного винаходу. Наприклад, зовсім зрозуміло, що у випадку, якщо бензімідазольний фрагмент є незаміщеним по кільцевому азоту, що має вільну валентність, такий бензімідазольний фрагмент являє собою таутомерні форми. Таким чином, додаткові замісники бензімідазольного фрагменту можуть бути приєднані у орто-положенні(ях) до атомів голови містка (тобто приєднані у положенні(ях) 4 та/або 7) та/або у мета-положенні(ях) до атомів голови містка (тобто приєднані у положенні(ях) 5 та/або 6). Зрозуміло, що два орто-, та, відповідно, два мета- положення вважаються еквівалентними. Наприклад, мається на увазі, що група 4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл позначає таку ж групу, як і 7-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл та 4-метил-3Н-бензоімідазол-2-іл та 7-метил-3Н-бензоімідазол-2-іл.

Даний винахід також включає ізотопно мічені, особливо,  $^2\text{H}$  (дейтерій) мічені сполуки формули (I) відповідно до варіантів здійснення 1) - 29), причому ці сполуки ідентичні сполукам формули (I), за винятком того, що один або кожен з декількох атомів замінений на атом, що має таке ж атомне число, але атомну масу, що відрізняється від атомної маси, яка звичайно виявляється у природі. Ізотопно мічені, особливо,  $^2\text{H}$  (дейтерій) мічені сполуки формули (I) та їх солі охоплюються обсягом даного винаходу. Заміщення водню на більш важкий ізотоп  $^2\text{H}$  (дейтерій) може привести до більшої метаболічної стабільності, що забезпечує, наприклад, збільшений період напіврозпаду in-vivo або зменшені необхідні дози, або може приводити до зниженого інгібування ферментів цитохром Р450, що забезпечує, наприклад, поліпшений профіль безпеки. У одному варіанті здійснення винаходу, сполуки формули (I) не є ізотопно міченими, або вони мічені тільки одним або декількома атомами дейтерію. У підваріанті здійснення, сполуки формули (I) взагалі не мічені ізотопами. Ізотопно мічені сполуки формули (I) можна одержати за аналогією зі способами, описаним далі, але з використанням підходящої ізотопної варіації підходящих реагентів або вихідних речовин.

У даний заявці на патент для замісників або груп (наприклад  $(\text{R}^4)_n$  та  $(\text{R}^5)_m$ ) можуть використовуватися варіабельно приєднані зв'язки. У такому випадку мається на увазі, що кожен(кожна) такий(а) замісник або група може бути приєднаний(а) до будь-якого атому вуглецю кільцевої системи, до якої накреслений варіабельно приєднаний зв'язок, за умови, що згаданий атом вуглецю вже не є заміщеним.

У даний заявці на патент, зв'язок, накреслений у вигляді пунктирної лінії показує місце приєднання накресленого радикалу. Наприклад, радикал, накреслений нижче



означає 1Н-піразол-1,3-діільну групу.

Коли використовується форма множини для сполук, солей, фармацевтичних композицій, захворювань тощо, тоді мається на увазі, що вона також охоплює окрему сполуку, сіль, фармацевтичну композицію, захворювання тощо.

Будь-яке посилання на сполуки формули (I) відповідно до варіантів здійснення 1)-31) слід розуміти як таке, що стосується також солей (та, особливо, фармацевтично прийнятних солей) таких сполук, якщо це є підходящим та доречним.

Термін "фармацевтично прийнятні солі" відноситься до солей, які зберігають бажану біологічну активність розглянутої сполуки та демонструють мінімальні небажані токсичні впливи. Такі солі включають солі приєднання неорганічних або органічних кислот та/або основ, залежно від присутності основних та/або кислотних груп у розглянутій сполуці. Для інформації див., наприклад, "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth ((ред.), Wiley-vch, 2008; та "Pharmaceutical Salts and Co-crystals", Johan Wouters та Luc Quéré ((ред.), RSC Publishing, 2012.

Визначення, що приводяться у даний заявці, призначені для застосування так само як до сполук формули (I), як визначено у будь-якому з варіантів здійснення 1) - 29), так і, з урахуванням необхідних змін, до всього опису та формулі винаходу, якщо тільки інше недовозначним чином викладене визначення не забезпечує більш широке або вузьке визначення. Зовсім ясно, що визначення або краще визначення терміну визначає та може замінити відповідний термін незалежно від (та у комбінації з) будь-якого(им) визначення(ям) або кращого(им) визначення(ям) будь-якого іншого або всіх інших

термінів відповідно до визначення у даний заявці.

Термін "галоген" означає фтор, хлор, бром, або йод, переважно фтор або хлор, особливо, фтор.

Термін "ціано" відноситься до групи -CN.

- 5 Термін "алкіл", використаний окремо або у комбінації, відноситься до насиченої вуглеводневої групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від одного до шести (у особливості, від одного до чотирьох) атомів вуглецю. Термін "(C<sub>x-y</sub>)алкіл" (x та y кожен являє собою ціле число), відноситься до алкільної групи, як визначено раніше, яка містить від x до y атомів вуглецю. У випадку, якщо (C<sub>1-y</sub>)алкільну групу (або, загалом, (C<sub>x-y</sub>)алкільну групу) використовують у комбінації з іншим замісником, термін означає що згаданий замісник приєднаний до решти частини молекули через (C<sub>1-y</sub>)алкільну групу (або (C<sub>x-y</sub>)алкільну групу, відповідно). У деяких випадках така група також згадується як (C<sub>1-y</sub>)алкілен. Наприклад, (C<sub>1-6</sub>)алкільна група містить від одного до шести атомів вуглецю. Прикладами (C<sub>1-6</sub>)алкільних груп є (C<sub>1-4</sub>)алкільні групи метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил та ізобутил, а також н-пентил та ізопентил. Кращими є метил, етил, н-пропіл та ізопропіл. Найкращим є метил. Для заміснику R<sup>1</sup> кращими прикладами (C<sub>2-6</sub>)алкілу є ізопропіл, трет-бутил та ізобутил; у особливості, трет-бутил.

- 20 Прикладами (C<sub>2-4</sub>)алкільних груп, які монозаміщені за допомогою ціано або (C<sub>1-3</sub>)алкокси, які використовують для R<sup>1</sup>, є 1-метоксиетил та 1-ціано-1-метилетил.

- Термін "алкокси" означає групу формули алкіл-О-, де термін алкіл має приведені раніше значення. Термін "(C<sub>x-y</sub>)алкокси" (x та y є цілими числами) відноситься до алкоксигрупи з прямим або розгалуженим ланцюгом, яка складається від x до y атомів вуглецю. Прикладами алкоксигруп є (C<sub>1-4</sub>)алкоксигрупи метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси, втор-бутокси та трет-бутокси. Кращим є метокси.

- 25 Термін "фторалкіл" відноситься до алкільної групи, як визначено раніше, що містить від одного до трьох атомів вуглецю, у якій один або декілька (та можливо усі) атоми водню замінені на фтор. Термін "(C<sub>x-y</sub>)фторалкіл" (x та y кожен являє собою ціле число) відноситься до фторалкільної групи, як визначено раніше, що містить від x до y атомів вуглецю. Наприклад, (C<sub>1-3</sub>)фторалкільна група містить від одного до трьох атомів вуглецю та у ній від одного до семи атомів водню замінені на фтор. Кращим прикладом є трифторметил. Приклади (C<sub>2-3</sub>)фторалкільних груп включають 2-фторетил, 2,2-дифторетил та 2,2,2-трифторетил (у особливості, 2-фторетил та 2,2,2-трифторетил). У конкретному випадку (C<sub>1-4</sub>)фторалкільних груп, фторалкільна група містить від одного до чотирьох атомів вуглецю та у ній від одного до дев'яти атомів водню замінені на фтор. Приклади (C<sub>1-4</sub>)фторалкільних груп, використовуваних для R<sup>1</sup>, включають трифторметил, 2-фторетил, 2,2-дифторетил, 2,2,2-трифторетил, та 2,2,2-трифтор-1,1-диметилетил; у особливості, трифторметил та 2,2,2-трифтор-1,1-диметилетил.

- 40 Термін "фторалкокси" відноситься до алкоксигрупи, як визначено раніше, що містить від одного до трьох атомів вуглецю, у якій один або декілька (та можливо всі) атоми водню замінені на фтор. Термін "(C<sub>x-y</sub>)фторалкокси" (x та y кожен являє собою ціле число) відноситься до фторалкоксигрупи, як визначено раніше, яка містить від x до y атомів вуглецю. Наприклад, (C<sub>1-3</sub>)фторалкоксигрупа містить від одного до трьох атомів вуглецю та у ній від одного до семи атомів водню замінені на фтор. Кращими прикладами є трифторметокси, дифторметокси та 2,2,2-трифторетокси. Типові приклади фторалкоксигруп, використовуваних для R<sup>1</sup>, включають трифторметокси, дифторметокси, 2-фторетокси, 2,2-дифторетокси та 2,2,2-трифторетокси; у особливості, 2,2,2-трифторетокси. Додатковим прикладом (C<sub>1-3</sub>)фторалкоксигруп, використовуваних для R<sup>1</sup>, є 3,3,3-трифторпропокси.

- 50 Термін "циклоалкіл" відноситься до насиченого моно- або біциклічного карбоциклічного кільця, що містить від трьох до восьми атомів вуглецю. Термін "(C<sub>x-y</sub>)циклоалкіл" (x та y кожен являє собою ціле число), відноситься до циклоалкільної групи, як визначено раніше, яка містить від x до y атомів вуглецю. Наприклад, (C<sub>3-6</sub>)циклоалкільна група відноситься до насиченого моноциклічного карбоциклічного кільця, що містить від трьох до шести атомів вуглецю. Прикладами циклоалкільних груп є циклопропіл, циклобутил, циклопентил та циклогексил. Кращим є циклопропіл.

- Термін "(C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл, де циклоалкіл необов'язково може містити кільцевий атом кисню", відноситься до моноциклічної циклоалкільної групи, як визначено раніше. Додатково, один кільцевий атом вуглецю згаданого циклоалкілу може бути замінений на атом кисню. Для заміснику R<sup>1</sup>, прикладами таких груп є, у особливості, циклопропіл,

циклобутил, та, додатково, оксетан-3-іл. Згадані групи є незаміщеними або заміщені, як визначено у явному вигляді.

Термін "(C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл-(C<sub>1-3</sub>)алкіл" відноситься до (C<sub>3-6</sub>)циклоалкільної групи, як визначено у явному вигляді, яка приєднана до решти частини молекули через (C<sub>1-3</sub>)алкіленову групу, як визначено раніше. Для замісника R<sup>1</sup>, (C<sub>1-2</sub>)алкіленова група - частина (C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл-(C<sub>1-2</sub>)алкілу означає, зокрема, метиленову групу.

Термін "(C<sub>3-6</sub>)циклоалкілокси" відноситься до (C<sub>3-6</sub>)циклоалкільної групи, як визначено у явному вигляді, яка приєднана до решти частини молекули через атом кисню.

Термін "(C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл-(C<sub>1-2</sub>)алкіленокси" відноситься до (C<sub>3-6</sub>)циклоалкільної групи, як визначено у явному вигляді, яка приєднана до решти частини молекули через групу – (CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-O-. Для замісника R<sup>1</sup>, -(C<sub>1-2</sub>)алкіленоксигрупа - частина (C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл-(C<sub>1-2</sub>)алкіленокси означає, зокрема, групу –CH<sub>2</sub>-O-.

Термін "(C<sub>1-3</sub>)алкокси-(C<sub>2-3</sub>)алкокси" відноситься до (C<sub>1-3</sub>)алкоксигрупи, як визначено раніше, яка приєднана до решти частини молекули через (C<sub>2-3</sub>)алкоксигрупу, як визначено раніше. Прикладом є 2-метоксietил.

Термін "(C<sub>1-3</sub>)алкокси-(C<sub>2-3</sub>)алкіл" означає (C<sub>1-3</sub>)алкоксигрупу, як визначено раніше, яка приєднана до решти частини молекули через (C<sub>2-3</sub>)алкіленову групу, як визначено раніше. Прикладом є 2-метоксietил.

Термін "арил", використаний окремо або у комбінації, означає феніл або нафтил, переважно феніл. Подібним чином, ариленова група означає арильну групу, як визначено раніше, що має два місця приєднання до відповідних залишків молекули. Вищезгадані арильні/арилєнові групи є незаміщеними або заміщені, як визначено у явному вигляді.

Термін "гетероарил", використаний окремо або у комбінації, означає 5-10-членне моноциклічне або біциклічне ароматичне кільце, яке містить від одного до максимум чотирьох гетероатомів, кожен з яких незалежно вибраний з кисню, азоту та сірки. Прикладами таких гетероарильних груп є 5-членний гетероарил, такий як фураніл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіофеніл, тiazоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл; 6-членний гетероарил, такий як піридиніл, піримідиніл, піридазиніл, піразиніл; та біциклічний гетероарил, такий як індоліл, ізоіндоліл, бензофураніл, ізобензофураніл, бензотіофеніл, індазоліл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензотіазоліл, бензоізотіазоліл, бензотриазоліл, бензоксадіазоліл, бензотіадіазоліл, хінолініл, ізохінолініл, нафтиридиніл, цинолініл, хіназолініл, хіноксалініл, фталазиніл, піролопіридиніл, піразолопіридиніл, піразолопіримідиніл, піролопіразиніл, імідазопіридиніл, імідазопіридазиніл та імідазотіазоліл. Прикладами гетероарильних груп, використовуваних для R<sup>1</sup>, у особливості, є оксадіазоліл, піразиніл, піримідиніл та піридиніл. Вищезгадані гетероарильні групи є незаміщеними або заміщені, як визначено у явному вигляді.

У випадку, якщо два замісники утворюють ароматичне 5- або 6-членне кільце, що необов'язково містить один або два атоми азоту, яке конденсоване з фенільним/піридиновим кільцем, прикладами утворених таким чином біциклічних гетероарильних кілець є піроло[2,3-b]піридиніл, індоліл, індазоліл, хіноксалініл, бензоімідазоліл та хінолініл. Вищезгадані групи не несуть додаткові замісники на фенільній/піридиновій частині кільця, при цьому згадане ароматичне 5- або 6-членне кільце може бути незаміщеним або заміщене, як визначено у явному вигляді.

У випадку, якщо два замісники утворюють неароматичне 5- або 6-членне кільце, яке необов'язково містить один або два гетероатоми, яке конденсоване з фенільним/піридиновим кільцем, прикладами утворених таким чином біциклічних частково ароматичних кілець є 2,3-дигідробензооксазоліл, 3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазиніл, 2,3-дигідро-1H-індоліл та 2,3-дигідробензофураніл. Додатковим прикладом є хроманіл. Вищезгадані групи не несуть додаткових замісників на фенільній/піридиновій частині кільця, при цьому згадане неароматичне 5- або 6-членне кільце може бути незаміщеним або заміщене, як визначено у явному вигляді.

Прикладами груп -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, використовуваних для R<sup>1</sup>, у особливості, є дизаміщені аміногрупи, де один замісник являє собою метил або етил, а інший являє собою (C<sub>1-3</sub>)алкіл, (C<sub>2-3</sub>)фторалкіл, (C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл, (C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл, моно- або дизаміщений фтором, (C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл-(C<sub>1-3</sub>)алкіл, (C<sub>1-3</sub>)алкокси-(C<sub>2-3</sub>)алкіл. Прикладами є диметиламіно, етилметиламіно, діетиламіно, циклопропілметиламіно, (2-метоксietил)-метиламіно, (циклопропілметил)-метиламіно та (2,2-дифторетил)-метиламіно. Прикладами груп -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, де R<sup>11</sup> та R<sup>12</sup>, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані,

утворюють 4-6 членне кільце, які використовують для  $R^1$ , у особливості, є чотири- та п'ятичленні кільця азетидиніл, 3-фторазетидиніл, 3,3-дифторазетидиніл, піролідиніл, 3-фторпіролідиніл, 3,3-дифторпіролідиніл.

Прикладом груп  $-NR^{21}R^{22}$ , використовуваних для  $R^2$ , є диметиламіно. Прикладом груп  $-NR^{21}R^{22}$ , де  $R^{21}$  та  $R^{22}$ , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-6 членне кільце, використовуваних для  $R^2$ , є 3-фторпіролідиніл. Додатковими прикладами є азетидиніл та піролідиніл.

Подальші варіанти здійснення винаходу представлені нижче:

2) Другий варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з варіантом здійснення 1), де

X являє собою кільцевий атом вуглецю або азоту;

-  $R^1$  являє собою

-  $(C_{2-6})$ алкіл [зокрема, ізопропіл, трет-бутил або ізобутил];

-  $(C_{2-4})$ алкіл, монозаміщений за допомогою ціано або  $(C_{1-3})$ алкокси (у особливості, метокси); [зокрема, така група являє собою 1-метоксиетил або 1-ціано-1-метилетил];

-  $(C_{1-4})$ фторалкіл [зокрема, трифторметил, 2,2,2-трифтор-1,1-диметилетил];

-  $(C_{1-3})$ фторалкокси [зокрема, 2,2,2-трифторетокси];

- пентафторсульфаніл;

-  $(C_{3-6})$ циклоалкіл- $L^1$ -, де

- згаданий  $(C_{3-6})$ циклоалкіл необов'язково містить один кільцевий атом кисню; де згаданий  $(C_{3-6})$ циклоалкіл незаміщений або монозаміщений фтором,  $(C_{1-3})$ алкілом (у особливості, метилом),  $(C_{1-3})$ алкокси (у особливості, метокси), гідрокси, ціано або  $(C_{1-3})$ фторалкілом (у особливості, трифторметилом), або дизаміщений фтором, або тризаміщений двома фтор-замісниками та  $(C_{1-3})$ алкільним (у особливості, метильним) замісником; та

- лінкер  $L^1$  являє собою прямий зв'язок,  $(C_{1-2})$ алкілен, кисень, або  $(C_{1-2})$ алкіленокси (який приєднаний до решти частини молекули через атом кисню);

[зокрема, така група  $(C_{3-6})$ циклоалкіл- $L^1$ - являє собою циклопропіл, 3-фтороксетан-3-іл, 3-метоксиоксетан-3-іл, 3-метилоксетан-3-іл, 3,3-дифторциклобутил, 1-трифторметилциклопропіл, 2-трифторметилциклопропіл, 1-метилциклопропіл, 1-ціаноциклопропіл, 1-гідроксициклопропіл, 1-ціаноциклопропіл або 3-гідроксиоксетан-3-іл; або вона являє собою циклопропілметил; або вона являє собою циклопропілокси, оксетан-3-ілокси, циклобутилокси або 3,3-дифторциклобутилокси; або вона являє собою оксетан-3-ілметокси, (3-фтороксетан-3-іл)-метокси, (3,3-дифторциклобутил)-метокси, (3-метилоксетан-3-іл)-метокси або (3,3-дифтор-1-метилциклобутил)-метокси];

- 5- або 6-членний гетероарил, незалежно необов'язково монозаміщений  $(C_{1-3})$ алкілом (у особливості, метилом); [зокрема, оксадіазоліл, піразиніл, піримідиніл або піридиніл];

-  $-NR^{11}R^{12}$ , де

-  $R^{11}$  та  $R^{12}$  незалежно являють собою водень,  $(C_{1-3})$ алкіл,  $(C_{2-3})$ фторалкіл,  $(C_{3-6})$ циклоалкіл,  $(C_{3-6})$ циклоалкіл, моно- або дизаміщений фтором,  $(C_{3-6})$ циклоалкіл- $(C_{1-3})$ алкіл,  $(C_{1-3})$ алкокси- $(C_{2-3})$ алкіл [зокрема, така група  $-NR^{11}R^{12}$  являє собою диметиламіно, етилметиламіно, діетиламіно, циклопропілметиламіно, (2-метоксиетил)-метиламіно, (циклопропілметил)-метиламіно або (2,2-дифторетил)-метиламіно];

- або  $R^{11}$  та  $R^{12}$ , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-6 членне кільце, необов'язково моно- або дизаміщене фтором; 2-оксопіролідинільну групу; або морфолінільну групу [зокрема, така група  $-NR^{11}R^{12}$  являє собою азетидиніл, 3-фторазетидиніл, 3,3-дифторазетидиніл, піролідиніл, 3-фторпіролідиніл, 3,3-дифторпіролідиніл або 2-оксопіролідиніл];

та  $(R^4)_n$  являє собою один або два необов'язкові замісники (тобто n являє собою ціле число 0, 1 або 2), незалежно вибраних з  $(C_{1-4})$ алкілу (у особливості, метилу),  $(C_{1-4})$ алкокси (у особливості, метокси),  $(C_{1-3})$ фторалкілу (у особливості, трифторметилу),  $(C_{1-3})$ фторалкокси (у особливості, трифторметокси), галогену (у особливості, фтору) та ціано [у особливості,  $(R^4)_n$  є відсутнім (тобто n=0)]; або  $(R^4)_n$  являє собою один галоген-замісник або метильний замісник];

- або  $R^1$  разом з  $(R^4)_n$  утворюють неароматичне 5- або 6-членне кільце, яке конденсоване з фенільним/піридиновим кільцем; де згадане 5- або 6-членне кільце необов'язково містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з кисню та азоту; де згадане конденсоване 5- або 6-членне неароматичне кільце незалежно необов'язково додатково монозаміщене оксо; або ди-, три- або тетразаміщене, де одним замісником є

оксо та рештою є групи (C<sub>1-3</sub>)алкіл (у особливості, метил); [зокрема, таке неароматичне 5- або 6-членне кільце, конденсоване з фенільним/піридиновим кільцем, утворює, разом з фенільним/піридиновим кільцем, групу, вибрану з 2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-6-ілу, 3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-7-ілу, 4-метил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-7-ілу, 3-метил-2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-6-ілу, 3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-ілу, 1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-ілу, 2,2-диметил-2,3-дигідробензофуран-6-ілу, 2,2-диметил-2,3-дигідробензофуран-5-ілу або 3,3-диметил-2,3-дигідробензофуран-5-ілу];

- або R<sup>1</sup> разом з (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> утворюють ароматичне 5- або 6-членне кільце, яке конденсоване з фенільним/піридиновим кільцем; де згадане 5- або 6-членне кільце необов'язково містить один або два гетероатоми, вибрані з азоту, де згадане конденсоване 5- або 6-членне ароматичне кільце незалежно необов'язково додатково моно- або дизаміщене, де замісники незалежно вибирають з (C<sub>1-3</sub>)алкілу (у особливості, метилу, ізопропілу), (C<sub>3-6</sub>)циклоалкілу (у особливості, циклобутилу), (C<sub>1</sub>)фторалкілу (у особливості, трифторметилу) або ціано [зокрема, таке ароматичне 5- або 6-членне кільце, конденсоване з фенільним/піридиновим кільцем, утворює, разом з фенільним/піридиновим кільцем, групу, вибрану з 1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілу, 1,3-диметил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілу, 1H-індол-5-ілу, 1H-індол-6-ілу, 1-метил-1H-індазол-5-ілу, 1-метил-1H-індазол-6-ілу, 1-етил-1H-індазол-5-ілу, 1-етил-1H-індазол-6-ілу, 1,3-диметил-1H-індазол-5-ілу, 1-метил-1H-індол-5-ілу, 1-метил-1H-індол-6-ілу, 1,3-диметил-1H-індол-5-ілу, 1,3-диметил-1H-індол-6-ілу, 3-ціано-1-метил-1H-індол-5-ілу, 3-ізопропіл-1-метил-1H-індол-5-ілу, 3-циклобутил-1-метил-1H-індол-5-ілу, 1-метил-3-трифторметил-1H-індол-5-ілу, хіноксалін-6-ілу, 2-метил-1H-бензоімідазол-6-ілу, 1-метил-1H-бензоімідазол-5-ілу, 1-метил-1H-бензоімідазол-6-ілу або хінолін-7-ілу];

- або R<sup>1</sup> являє собою метил або галоген (у особливості, фтор); та (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> являє собою один замісник, вибраний з (C<sub>1-3</sub>)фторалкокси (у особливості, 2,2,2-трифторетокси), який приєднаний фенільного/піридинільного кільця у орто- або мета-положенні відносно місця приєднання групи -CH<sub>2</sub>-CO-NH-;

Y являє собою кільцевий атом вуглецю або азоту; та

R<sup>2</sup> являє собою (C<sub>1-4</sub>)алкіл (у особливості, метил, етил, ізопропіл, ізобутил, трет-бутил); (C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл (у особливості, циклопропіл); (C<sub>1-4</sub>)алкокси (у особливості, метокси, ізопропокси); (C<sub>3-6</sub>)циклоалкілокси (у особливості, циклопропілокси); (C<sub>1-3</sub>)фторалкіл (у особливості, трифторметил); (C<sub>1-3</sub>)фторалкокси (у особливості, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси); (C<sub>1-3</sub>)алкокси-(C<sub>2-3</sub>)алкокси (у особливості, 2-метоксиетокси); галоген; ціано; або -NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, де R<sup>21</sup> та R<sup>22</sup> незалежно являють собою водень, або (C<sub>1-3</sub>)алкіл (у особливості, диметиламіно), або R<sup>21</sup> та R<sup>22</sup>, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-6 членне кільце, необов'язково моно- або дизаміщене фтором, або морфолінільну групу (у особливості, 3-фторпіролідініл);

та

(R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> являє собою один або два необов'язкові замісники (тобто m являє собою ціле число 0, 1 або 2), незалежно вибрані з (C<sub>1-4</sub>)алкілу (у особливості, метилу, етилу, ізобутилу); (C<sub>3-6</sub>)циклоалкілу (у особливості, циклопропілу); (C<sub>1-4</sub>)алкокси (у особливості, метокси, ізопропокси); галогену; ціано; (C<sub>1-3</sub>)фторалкілу (у особливості, трифторметилу); та (C<sub>1-3</sub>)фторалкокси (у особливості, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси); [у особливості, (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> є відсутнім (тобто m=0), або (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> являє собою один галоген-замісник; переважно (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> є відсутнім].

3) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з одним з варіантів здійснення 1) або 2), де

X являє собою кільцевий атом вуглецю.

4) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з одним з варіантів здійснення 1) або 2), де

X являє собою кільцевий атом азоту.

5) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з одним з варіантів здійснення 1)-4), де R<sup>1</sup> являє собою

- (C<sub>2-6</sub>)алкіл [зокрема, ізопропіл, трет-бутил або ізобутил];

- (C<sub>2-4</sub>)алкіл, монозаміщений за допомогою ціано або (C<sub>1-3</sub>)алкокси (у особливості, метокси); [зокрема, така група являє собою 1-метоксиетил або 1-ціано-1-метилетил];

- (C<sub>1-4</sub>)фторалкіл [зокрема, трифторметил, 2,2,2-трифтор-1,1-диметилетил];

- (C<sub>1-3</sub>)фторалкокси [зокрема, 2,2,2-трифторетокси];

- пентафторсульфаніл;
- $(C_{3-6})$ циклоалкіл- $L^1$ -, де
- згаданий  $(C_{3-6})$ циклоалкіл необов'язково містить один кільцевий атом кисню; де
- 5 згаданий  $(C_{3-6})$ циклоалкіл незаміщений або монозаміщений фтором,  $(C_{1-3})$ алкілом (у особливості, метилом),  $(C_{1-3})$ алкокси (у особливості, метокси), гідрокси, ціано або  $(C_{1-3})$ фторалкілом (у особливості, трифторметилом), або дизаміщений фтором, або тризаміщений двома фтор-замісниками та  $(C_{1-3})$ алкільним (у особливості, метильним) замісником; та
- лінкер  $L^1$  являє собою прямий зв'язок,  $(C_{1-2})$ алкілен, кисень, або  $(C_{1-2})$ алкіленокси
- 10 (який приєднаний до решти частини молекули через атом кисню);
- [зокрема, така група  $(C_{3-6})$ циклоалкіл- $L^1$  - являє собою циклопропіл, 3-фтороксетан-3-іл, 3-метоксиоксетан-3-іл, 3-метилоксетан-3-іл, 3,3-дифторциклобутил, 1-трифторметилциклопропіл, 2-трифторметилциклопропіл, 1-метилциклопропіл, 1-гідроксициклопропіл, 1-ціаноциклопропіл або 3-гідроксиоксетан-3-іл; або вона являє
- 15 собою циклопропілметил; або вона являє собою циклопропілокси, оксетан-3-ілокси, циклобутилокси або 3,3-дифторциклобутилокси; або вона являє собою оксетан-3-ілметокси, (3-фтороксетан-3-іл)-метокси, (3,3-дифторциклобутил)-метокси, (3-метилоксетан-3-іл)-метокси або (3,3-дифтор-1-метилциклобутил)-метокси];
- 5- або 6-членний гетероарил, вибраний з оксадіазолілу, піразинілу, піримідинілу та
- 20 піридинілу; де згаданий гетероарил незалежно необов'язково монозаміщений  $(C_{1-3})$ алкілом (у особливості, метилом); або
- $-NR^{11}R^{12}$ , де
- $R^{11}$  та  $R^{12}$  незалежно являють собою водень,  $(C_{1-3})$ алкіл,  $(C_{2-3})$ фторалкіл,
- 25  $(C_{3-6})$ циклоалкіл,  $(C_{3-6})$ циклоалкіл, моно- або дизаміщений фтором,  $(C_{3-6})$ циклоалкіл- $(C_{1-3})$ алкіл,  $(C_{1-3})$ алкокси- $(C_{2-3})$ алкіл [зокрема, така група  $-NR^{11}R^{12}$  являє собою диметиламіно, етилметиламіно, діетиламіно, циклопропілметиламіно, (2-метоксиетил)-метиламіно, (циклопропілметил)-метиламіно, або (2,2-дифторетил)-метиламіно];
- або  $R^{11}$  та  $R^{12}$ , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють
- 30 азетидинільне кільце або піролідинільне кільце, обидва з яких незалежно необов'язково моно- або дизаміщені фтором; або 2-оксопіролідинільну групу; [зокрема, така група  $-NR^{11}R^{12}$  являє собою азетидиніл, 3-фторазетидиніл, 3,3-дифторазетидиніл, піролідиніл, 3-фторпіролідиніл, 3,3-дифторпіролідиніл або 2-оксопіролідиніл];
- та  $(R^4)_n$  являє собою один необов'язковий замісник (тобто  $n$  являє собою ціле число 0
- 35 або 1), вибраний з  $(C_{1-4})$ алкілу (у особливості, метилу),  $(C_{1-4})$ алкокси (у особливості, метокси),  $(C_{1-3})$ фторалкілу (у особливості, трифторметилу),  $(C_{1-3})$ фторалкокси (у особливості, трифторметокси), галогену (у особливості, фтору) та ціано [у особливості,  $(R^4)_n$  є відсутнім (тобто  $n=0$ ); або  $(R^4)_n$  являє собою один галоген-замісник або метильний замісник];
- або  $R^1$  разом з  $(R^4)_n$  утворюють неароматичне 5- або 6-членне кільце, яке
- 40 конденсоване з фенільним/піридиновим кільцем з утворенням біциклічної кільцевої системи; де згадану біциклічну кільцеву систему вибирають з 2,3-дигідробензооксазолілу, 3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазинілу, 2,3-дигідро-1H-індолілу та 2,3-дигідробензофуранілу; де згадана неароматична 5- або 6-членна кільцева частина згаданої біциклічної кільцевої системи незалежно необов'язково додатково
- 45 монозаміщена оксо; або ди-, три- або тетразаміщена, де одним замісником є оксо та рештою є групи  $(C_{1-3})$ алкіл (у особливості, метил); [зокрема, така біциклічна кільцева система являє собою групу, вибрану з 2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-6-ілу, 3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-7-ілу, 4-метил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-7-ілу, 3-метил-2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-6-ілу, 3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-ілу, 1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-ілу або 2,2-диметил-2,3-
- 50 дигідробензо-фуран-6-ілу, 2,2-диметил-2,3-дигідробензофуран-5-ілу або 3,3-диметил-2,3-дигідробензофуран-5-ілу];
- або  $R^1$  разом з  $(R^4)_n$  утворюють ароматичне 5- або 6-членне кільце, яке
- конденсоване з фенільним/піридиновим кільцем з утворенням біциклічної ароматичної
- 55 кільцевої системи, вибраної з піроло[2,3-b]піридинілу, індолілу, індазолілу, хіноксалінілу, бензоімідазолілу та хінолінілу (у особливості, індолілу або індазолілу); де згадана конденсована 5- або 6-членна ароматична кільцева частина згаданої ароматичної біциклічної кільцевої системи незалежно необов'язково додатково моно- або
- дизаміщена, де замісники незалежно вибирають з  $(C_{1-3})$ алкілу (у особливості, метилу,
- 60 ізопропілу),  $(C_{3-6})$ циклоалкілу (у особливості, циклобутилу),  $(C_1)$ фторалкілу (у

- особливості, трифторметилу) або ціано [зокрема, така ароматична частина згаданої ароматичної біциклічної кільцевої системи являє собою групу, вибрану з 1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілу, 1,3-диметил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілу, 1H-індол-5-ілу, 1H-індол-6-ілу, 1-метил-1H-індазол-5-ілу, 1-метил-1H-індазол-6-ілу, 1-етил-1H-індазол-5-ілу, 1-етил-1H-індазол-6-ілу, 1,3-диметил-1H-індазол-5-ілу, 1-метил-1H-індол-5-ілу, 1-метил-1H-індол-6-ілу, 1,3-диметил-1H-індол-5-ілу, 1,3-диметил-1H-індол-6-ілу, 3-ціано-1-метил-1H-індол-5-ілу, 3-ізопропіл-1-метил-1H-індол-5-ілу, 3-циклобутил-1-метил-1H-індол-5-ілу, 1-метил-3-трифторметил-1H-індол-5-ілу, хіноксалін-6-ілу, 2-метил-1H-бензоімідазол-6-ілу, 1-метил-1H-бензоімідазол-5-ілу, 1-метил-1H-бензоімідазол-6-ілу або хінолін-7-ілу];
- 10 - або  $R^1$  являє собою метил або галоген (у особливості, фтор); та  $(R^4)_n$  являє собою один замісник, вибраний з  $(C_{1-3})$ фторалкокси (у особливості, 2,2,2-трифторетокси), який приєднаний фенільного/піридинільного кільця у орто- або мета-положенні відносно місця приєднання групи  $-CH_2-CO-NH-$ .
- 6) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з одним з варіантів здійснення 1)-4), де  $R^1$  являє собою
- 15 -  $(C_{2-6})$ алкіл [зокрема, ізопропіл, трет-бутил або ізобутил];
- $(C_{2-4})$ алкіл, монозаміщений за допомогою ціано або  $(C_{1-3})$ алкокси (у особливості, метокси); [зокрема, така група являє собою 1-метоксиетил або 1-ціано-1-метилетил];
- $(C_{1-4})$ фторалкіл [зокрема, трифторметил, 2,2,2-трифтор-1,1-диметилетил];
- 20 -  $(C_{1-3})$ фторалкокси [зокрема, 2,2,2-трифторетокси];
- пентафторсульфаніл;
- $(C_{3-6})$ циклоалкіл- $L^1$ -, де
- згаданий  $(C_{3-6})$ циклоалкіл необов'язково містить один кільцевий атом кисню; де згаданий  $(C_{3-6})$ циклоалкіл незаміщений або монозаміщений фтором,  $(C_{1-3})$ алкілом (у особливості, метилом),  $(C_{1-3})$ алкокси (у особливості, метокси), гідрокси, ціано або  $(C_{1-3})$ фторалкілом (у особливості, трифторметилом), або дизаміщений фтором, або тризаміщений двома фтор-замісниками та  $(C_{1-3})$ алкільним (у особливості, метильним) замісником; та
- 25 - лінкер  $L^1$  являє собою прямий зв'язок,  $(C_{1-2})$ алкілен, кисень, або  $(C_{1-2})$ алкіленокси (який приєднаний до решти частини молекули через атом кисню);
- [зокрема, така група  $(C_{3-6})$ циклоалкіл- $L^1$  - являє собою циклопропіл, 3-фтороксетан-3-іл, 3-метоксиоксетан-3-іл, 3-метилоксетан-3-іл, 3,3-дифторциклобутил, 1-трифторметилциклопропіл, 2-трифторметилциклопропіл, 1-метилциклопропіл, 1-гідроксициклопропіл, 1-ціаноциклопропіл або 3-гідроксиоксетан-3-іл; або вона являє собою циклопропілметил; або вона являє собою циклопропілокси, оксетан-3-ілокси, циклобутилокси або 3,3-дифторциклобутилокси; або вона являє собою оксетан-3-ілметокси, (3-фтороксетан-3-іл)-метокси, (3,3-дифторциклобутил)-метокси, (3-метилоксетан-3-іл)-метокси або (3,3-дифтор-1-метилциклобутил)-метокси];
- 30 - 5- або 6-членний гетероарил, вибраний з оксадіазолілу, піразинілу, примідинілу та піридинілу; де згаданий гетероарил незалежно необов'язково монозаміщений  $(C_{1-3})$ алкілом (у особливості, метилом); або
- $-NR^{11}R^{12}$ , де
- $R^{11}$  та  $R^{12}$  незалежно являють собою  $(C_{1-3})$ алкіл,  $(C_{2-3})$ фторалкіл,  $(C_{3-6})$ циклоалкіл,  $(C_{3-6})$ циклоалкіл, моно- або дизаміщений фтором,  $(C_{3-6})$ циклоалкіл- $(C_{1-3})$ алкіл,  $(C_{1-3})$ алкокси- $(C_{2-3})$ алкіл [зокрема, така група  $-NR^{11}R^{12}$  являє собою диметиламіно, етилметиламіно, діетиламіно, циклопропілметиламіно, (2-метоксиетил)-метиламіно, (циклопропілметил)-метиламіно або (2,2-дифторетил)-метиламіно];
- 45 - або  $R^{11}$  та  $R^{12}$ , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють азетидинільне кільце або піролідинільне кільце, обидва з яких незалежно необов'язково моно- або дизаміщені фтором; [зокрема, така група  $-NR^{11}R^{12}$  являє собою азетидиніл, 3-фторазетидиніл, 3,3-дифторазетидиніл, піролідиніл, 3-фторпіролідиніл або 3,3-дифторпіролідиніл];
- та  $(R^4)_n$  являє собою один необов'язковий замісник (тобто  $n$  являє собою ціле число 0 або 1), вибраний з  $(C_{1-4})$ алкілу (у особливості, метилу),  $(C_{1-4})$ алкокси (у особливості, метокси),  $(C_{1-3})$ фторалкілу (у особливості, трифторметилу),  $(C_{1-3})$ фторалкокси (у особливості, трифторметокси), галогену (у особливості, фтору) та ціано [у особливості,  $(R^4)_n$  є відсутнім (тобто  $n=0$ ); або  $(R^4)_n$  являє собою один галоген-замісник або метильний замісник].
- 7) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з одним з варіантів здійснення 1)-4), де  $R^1$  являє собою
- 60

- (C<sub>2-6</sub>)алкіл [зокрема, ізопропіл, трет-бутил або ізобутил];
- (C<sub>1-4</sub>)фторалкіл [зокрема, трифторметил, 2,2,2-трифтор-1,1-диметилетил];
- (C<sub>1-3</sub>)фторалкокси [зокрема, 2,2,2-трифторетокси];
- (C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл-L<sup>1</sup>-, де
- 5     - згаданий (C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл необов'язково містить один кільцевий атом кисню; де згаданий (C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл незаміщений або монозаміщений фтором, (C<sub>1-3</sub>)алкілом (у особливості, метилом), (C<sub>1-3</sub>)алкокси (у особливості, метокси), гідрокси, ціано або (C<sub>1-3</sub>)фторалкілом (у особливості, трифторметилом), або дизаміщений фтором, або тризаміщений двома фтор-замісниками та (C<sub>1-3</sub>)алкільним (у особливості, метильним)
- 10    замісником; та
- лінкер L<sup>1</sup> являє собою прямий зв'язок, (C<sub>1-2</sub>)алкілен, кисень, або (C<sub>1-2</sub>)алкіленокси (який приєднаний до решти частини молекули через атом кисню);
- [зокрема, така група (C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл-L<sup>1</sup>- являє собою циклопропіл, 3-фтороксетан-3-іл, 3-метоксиоксетан-3-іл, 3-метилоксетан-3-іл, 3,3-дифторциклобутил, 1-
- 15    трифторметилциклопропіл, 2-трифторметилциклопропіл, 1-метилциклопропіл, 1-гідроксициклопропіл, 1-ціаноциклопропіл або 3-гідроксиоксетан-3-іл; або вона являє собою циклопропілметил; або вона являє собою циклопропілокси, оксетан-3-ілокси, циклобутилокси або 3,3-дифторциклобутилокси; або вона являє собою оксетан-3-ілметокси, (3-фтороксетан-3-іл)-метокси, (3,3-дифторциклобутил)-метокси, (3-
- 20    метилоксетан-3-іл)-метокси або (3,3-дифтор-1-метилциклобутил)-метокси];
- 5- або 6-членний гетероарил, вибраний з оксадіазолілу, піразинілу, піримідинілу та піридинілу (у особливості, оксадіазолілу, піридинілу); де згаданий гетероарил незалежно необов'язково монозаміщений (C<sub>1-3</sub>)алкілом (у особливості, метилом); або
- -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, де
- 25    - R<sup>11</sup> та R<sup>12</sup>, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють азетидинільне кільце або піролідинільне кільце, обидва з яких незалежно необов'язково моно- або дизаміщені фтором; [зокрема, азетидиніл, 3-фторазетидиніл, 3,3-дифторазетидиніл, піролідиніл, 3-фторпіролідиніл або 3,3-дифторпіролідиніл];
- та (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> являє собою один необов'язковий замісник (тобто n являє собою ціле число 0
- 30    або 1), вибраний з (C<sub>1-4</sub>)алкілу (у особливості, метилу), (C<sub>1-4</sub>)алкокси (у особливості, метокси), (C<sub>1-3</sub>)фторалкілу (у особливості, трифторметилу), (C<sub>1-3</sub>)фторалкокси (у особливості, трифторметокси), галогену (у особливості, фтору) та ціано [у особливості, (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> є відсутнім (тобто n=0); або (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> являє собою один галоген-замісник або метильний замісник].
- 35    8) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з одним з варіантів здійснення 1) - 4), де R<sup>1</sup> являє собою
- (C<sub>2-6</sub>)алкіл [зокрема, ізопропіл, трет-бутил або ізобутил];
- (C<sub>1-4</sub>)фторалкіл [зокрема, трифторметил, 2,2,2-трифтор-1,1-диметилетил];
- (C<sub>1-3</sub>)фторалкокси [зокрема, 2,2,2-трифторетокси];
- 40    - (C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл, де
- згаданий (C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл необов'язково містить один кільцевий атом кисню; де згаданий (C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл незаміщений або монозаміщений фтором, (C<sub>1-3</sub>)алкілом (у особливості, метилом), (C<sub>1-3</sub>)алкокси (у особливості, метокси), гідрокси, ціано або (C<sub>1-3</sub>)фторалкілом (у особливості, трифторметилом), або дизаміщений фтором; [зокрема,
- 45    циклопропіл, 3-фтороксетан-3-іл, 3-метоксиоксетан-3-іл, 3-метилоксетан-3-іл, 3,3-дифторциклобутил, 1-трифторметилциклопропіл, 2-трифторметилциклопропіл, 1-метилциклопропіл, 1-гідроксициклопропіл, 1-ціаноциклопропіл або 3-гідроксиоксетан-3-іл];
- (C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл-(C<sub>1-2</sub>)алкілен- [зокрема, циклопропілметил];
- 50    - (C<sub>3-6</sub>)циклоалкілокси-, де
- згаданий (C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл необов'язково містить один кільцевий атом кисню; де згаданий (C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл незаміщений, або моно- або дизаміщений фтором; [зокрема, циклопропілокси, оксетан-3-ілокси, циклобутилокси або 3,3-дифторциклобутилокси];
- (C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл-(C<sub>1-2</sub>)алкіленокси-, де
- 55    - згаданий (C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл необов'язково містить один кільцевий атом кисню; де згаданий (C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл незаміщений або монозаміщений фтором, або (C<sub>1-3</sub>)алкілом (у особливості, метилом), або дизаміщений фтором; [зокрема, оксетан-3-ілметокси, (3-фтороксетан-3-іл)-метокси, (3,3-дифторциклобутил)-метокси, або (3-метилоксетан-3-іл)-метокси];
- 60    - 5- або 6-членний гетероарил, вибраний з оксадіазолілу, піразинілу, піримідинілу та

піридинілу (у особливості, оксадіазолілу, піридинілу); де згаданий гетероарил незалежно необов'язково монозаміщений ( $C_{1-3}$ )алкілом (у особливості, метилом); або

-  $-NR^{11}R^{12}$ , де

-  $R^{11}$  та  $R^{12}$ , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піролідинільне кільце, необов'язково моно- або дизаміщене фтором [зокрема, піролідиніл, 3-фторпіролідиніл, 3,3-дифторпіролідиніл];

та  $(R^4)_n$  являє собою один необов'язковий замісник (тобто  $n$  являє собою ціле число 0 або 1), вибраний з ( $C_{1-4}$ )алкілу (у особливості, метилу), ( $C_{1-4}$ )алкокси (у особливості, метокси), ( $C_{1-3}$ )фторалкілу (у особливості, трифторметилу), ( $C_{1-3}$ )фторалкокси (у особливості, трифторметокси), галогену (у особливості, фтору) та ціано [у особливості,  $(R^4)_n$  є відсутнім (тобто  $n=0$ ); або  $(R^4)_n$  являє собою один галоген-замісник або метильний замісник].

9) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з одним з варіантів здійснення 1) - 4), де  $R^1$  являє собою

- ( $C_{2-6}$ )алкіл [зокрема, ізопропіл, трет-бутил або ізобутил, переважно трет-бутил];

- ( $C_{1-4}$ )фторалкіл [зокрема, трифторметил, 2,2,2-трифтор-1,1-диметилетил; переважно 2,2,2-трифтор-1,1-диметилетил];

- ( $C_{1-3}$ )фторалкокси [зокрема, 2,2,2-трифторетокси];

- ( $C_{3-6}$ )циклоалкіл, де

- згаданий ( $C_{3-6}$ )циклоалкіл необов'язково містить один кільцевий атом кисню; де згаданий ( $C_{3-6}$ )циклоалкіл монозаміщений фтором або ( $C_{1-3}$ )фторалкілом (у особливості, трифторметилом), або дизаміщений фтором; [зокрема, 3-фтороксетан-3-іл, 3,3-дифторциклобутил, 1-трифторметилциклопропіл, або 2-трифторметилциклопропіл; у особливості, 3-фтороксетан-3-іл, 3,3-дифторциклобутил, або 1-трифторметилциклопропіл; переважно 1-трифторметилциклопропіл]; або

- ( $C_{3-6}$ )циклоалкілокси-, де

- згаданий ( $C_{3-6}$ )циклоалкіл необов'язково містить один кільцевий атом кисню; де згаданий ( $C_{3-6}$ )циклоалкіл незаміщений або дизаміщений фтором; [зокрема, циклопропілокси, оксетан-3-ілокси, циклобутилокси або 3,3-дифторциклобутилокси, у особливості, 3,3-дифторциклобутилокси];

та  $(R^4)_n$  являє собою один необов'язковий замісник (тобто  $n$  являє собою ціле число 0 або 1), вибраний з ( $C_{1-4}$ )алкілу (у особливості, метилу), або галогену (у особливості, фтору) [у особливості,  $(R^4)_n$  є відсутнім (тобто  $n=0$ ); або  $(R^4)_n$  являє собою один галоген-замісник або метильний замісник].

10) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з одним з варіантів здійснення 1) - 4), де

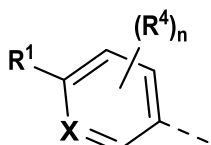
-  $R^1$  разом з  $(R^4)_n$  утворюють неароматичне 5- або 6-членне кільце, яке конденсоване з фенільним/піридиновим кільцем з утворенням біциклічної кільцевої системи; де згадану біциклічну кільцеву систему вибирають з 2,3-дигідробензооксазолілу, 3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазинілу, 2,3-дигідро-1H-індолілу та 2,3-дигідробензофуранілу; де згадана неароматична 5- або 6-членна кільцева частина згаданої біциклічної кільцевої системи незалежно необов'язково додатково монозаміщена оксо; або ди-, три- або тетразаміщена, де одним замісником є оксо та рештою є групи ( $C_{1-3}$ )алкіл (у особливості, метил); [зокрема, така біциклічна кільцева система являє собою групу, вибрану з 2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-6-ілу, 3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-7-ілу, 4-метил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-7-ілу, 3-метил-2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-6-ілу, 3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-ілу, 1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-ілу, 2,2-диметил-2,3-дигідробензофуран-6-ілу, 2,2-диметил-2,3-дигідробензофуран-5-ілу або 3,3-диметил-2,3-дигідробензофуран-5-ілу];

- або (у першу чергу)  $R^1$  разом з  $(R^4)_n$  утворюють ароматичне 5- або 6-членне кільце, яке конденсоване з фенільним/піридиновим кільцем з утворенням біциклічної ароматичної кільцевої системи, вибраної з піроло[2,3-b]піридинілу, індолілу, індазолілу, хіноксалінілу, бензоімідазолілу та хінолінілу; де згадана конденсована 5- або 6-членна ароматична кільцева частина згаданої ароматичної біциклічної кільцевої системи незалежно необов'язково додатково моно- або дизаміщена, де замісники незалежно вибирають з ( $C_{1-3}$ )алкілу (у особливості, метилу, ізопропілу), ( $C_{3-6}$ )циклоалкілу (у особливості, циклобутилу), ( $C_1$ )фторалкілу (у особливості, трифторметилу) або ціано [у особливості, така ароматична біциклічна кільцева система являє собою індоліл або індазоліл, обидва з яких монозаміщені метилом; зокрема, така ароматична біциклічна кільцева система являє собою групу, вибрану з 1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілу,

1,3-диметил-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-ілу, 1Н-індол-5-ілу, 1Н-індол-6-ілу, 1-метил-1Н-індазол-5-ілу, 1-метил-1Н-індазол-6-ілу, 1-етил-1Н-індазол-5-ілу, 1-етил-1Н-індазол-6-ілу, 1,3-диметил-1Н-індазол-5-ілу, 1-метил-1Н-індол-5-ілу, 1-метил-1Н-індол-6-ілу, 1,3-диметил-1Н-індол-5-ілу, 1,3-диметил-1Н-індол-6-ілу, 3-ціано-1-метил-1Н-індол-5-ілу, 3-ізопропіл-1-метил-1Н-індол-5-ілу, 3-циклобутил-1-метил-1Н-індол-5-ілу, 1-метил-3-трифторметил-1Н-індол-5-ілу, хіноксалін-6-ілу, 2-метил-1Н-бензоімідазол-6-ілу, 1-метил-1Н-бензоімідазол-5-ілу, 1-метил-1Н-бензоімідазол-6-ілу або хінолін-7-ілу].

11) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з одним з варіантів здійснення 1)-4), де  $R^1$  являє собою метил або галоген (у особливості, фтор); та  $(R^4)_n$  являє собою один замісник, вибраний з  $(C_{1-3})$ фторалкокси (у особливості, 2,2,2-трифторетокси), який приєднаний фенольного/піридинільного кільця у орто- або мета-положенні відносно місця приєднання групи  $-CH_2-CO-NH-$ .

12) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з одним з варіантів здійснення 1)-4), де фрагмент



являє собою 4-циклопропілфеніл, 4-ізопропілфеніл, 4-диметиламінофеніл, 4-трифторметилфеніл, 4-трет-бутилфеніл, 4-ізобутилфеніл, 4-(1-метоксиетил)-феніл, 4-(1-метилциклопропіл)-феніл, 4-(циклопропілметил)-феніл, 4-(1-гідроксициклопропіл)-феніл, 4-(циклопропілокси)-феніл, 4-(азетидин-1-іл)-феніл, 4-(оксетан-3-ілокси)-феніл, 4-(3-гідроксиоксетан-3-іл)-феніл, 4-(3-фтороксетан-3-іл)-феніл, 4-(циклобутилокси)-феніл, 4-(3-метилоксетан-3-іл)-феніл, 4-([1,2,4]оксадіазол-3-іл)-феніл, 4-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-феніл, 4-(3-фторазетидин-1-іл)-феніл, 4-(1-ціаноциклопропіл)-феніл, 4-(1-ціано-1-метилетил)-феніл, 4-(діетиламіно)-феніл, 4-(пентафторсульфаніл)-феніл, 4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл, 3-метил-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл, 3-фтор-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл, 4-((2-метоксиетил)-метиламіно)-феніл, 4-(3,3-дифторциклобутил)-феніл, 4-(3-метоксиоксетан-3-іл)-феніл, 4-(оксетан-3-ілметокси)-феніл, 4-(піразин-2-іл)-феніл, 4-(3-метилпіразин-2-іл)-феніл, 4-(піримідин-4-іл)-феніл, 4-(5-метилпіримідин-4-іл)-феніл, 4-(піримідин-2-іл)-феніл, 4-(піримідин-5-іл)-феніл, 4-(піридин-4-іл)-феніл, 4-(піридин-3-іл)-феніл, 4-(піридин-2-іл)-феніл, 4-(3-фторпіролідін-1-іл)-феніл, 4-(3,3-дифторазетидин-1-іл)-феніл, 4-(2-оксопіролідін-1-іл)-феніл, 4-(2-трифторметилциклопропіл)-феніл, 4-(1-трифторметилциклопропіл)-феніл, 4-((3-фтороксетан-3-іл)-метокси)-феніл, 4-(3,3-дифторциклобутилокси)-феніл, 4-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилетил)-феніл, 4-((3,3-дифторциклобутил)-метокси)-феніл, 4-((3,3-дифтор-1-метилциклобутил)-метокси)-феніл; 2-циклопропілпіридин-5-іл, 2-диметиламінопіридин-5-іл, 2-ізопропілпіридин-5-іл, 2-(етилметиламіно)-піридин-5-іл, 2-(3-фторазетидин-1-іл)-піридин-5-іл, 2-(піролідін-1-іл)-піридин-5-іл, 2-(циклопропілметиламіно)-піридин-5-іл, 2-(3-фтороксетан-3-іл)-піридин-5-іл, 2-(діетиламіно)-піридин-5-іл, 2-((2,2-дифторетил)-метиламіно)-піридин-5-іл, 2-((2-метоксиетил)-метиламіно)-піридин-5-іл, 2-(2,2,2-трифторетокси)-піридин-5-іл, 3-фтор-2-(2,2,2-трифторетокси)-піридин-5-іл, 3-фтор-2-(піролідін-1-іл)-піридин-5-іл, 2-(3-фторпіролідін-1-іл)-піридин-5-іл, 2-((циклопропілметил)-метиламіно)-піридин-5-іл, 2-(3,3-дифторазетидин-1-іл)-піридин-5-іл, 2-(3-метоксиоксетан-3-іл)-піридин-5-іл, 2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-піридин-5-іл; 2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-6-іл, 3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-іл, 4-метил-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-іл, 3-метил-2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-6-іл, 3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл, 1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл, 2,2-диметил-2,3-дигідробензофуран-6-іл, 2,2-диметил-2,3-дигідробензофуран-5-іл, 3,3-диметил-2,3-дигідробензофуран-5-іл; 1-метил-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-іл, 1,3-диметил-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-іл, 1Н-індол-5-іл, 1Н-індол-6-іл, 1-метил-1Н-індазол-5-іл, 1-метил-1Н-індазол-6-іл, 1-етил-1Н-індазол-5-іл, 1-етил-1Н-індазол-6-іл, 1,3-диметил-1Н-індазол-5-іл, 1-метил-1Н-індол-5-іл, 1-метил-1Н-індол-6-іл, 1,3-диметил-1Н-індол-5-іл, 1,3-диметил-1Н-індол-6-іл, 3-ціано-1-метил-1Н-індол-5-іл, 3-ізопропіл-1-метил-1Н-індол-5-іл, 3-циклобутил-1-метил-1Н-індол-5-іл, 1-метил-3-трифторметил-1Н-індол-5-іл, хіноксалін-6-іл, 2-метил-1Н-бензоімідазол-6-іл, 1-метил-1Н-бензоімідазол-5-іл, 1-метил-1Н-бензоімідазол-6-іл, хінолін-7-іл; 4-метил-3-(2,2,2-трифторетокси)-феніл або 4-фтор-2-(2,2,2-трифторетокси)-феніл.

13) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з одним з

варіантів здійснення 1)-12), де

- Y являє собою кільцевий атом азоту; та

- R<sup>2</sup> являє собою (C<sub>1-4</sub>)алкіл (у особливості, метил, етил, ізопропіл, ізобутил, трет-бутил); (C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл (у особливості, циклопропіл); (C<sub>1-4</sub>)алкокси (у особливості, метокси, ізопропокси); (C<sub>3-6</sub>)циклоалкілокси (у особливості, циклопропілокси); (C<sub>1-3</sub>)фторалкіл (у особливості, трифторметил); (C<sub>1-3</sub>)фторалкокси (у особливості, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси); (C<sub>1-3</sub>)алкокси-(C<sub>2-3</sub>)алкокси (у особливості, 2-метоксиетокси); галоген (у особливості, фтор); ціано; або -NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, де R<sup>21</sup> та R<sup>22</sup> незалежно являють собою (C<sub>1-3</sub>)алкіл (у особливості, диметиламіно), або R<sup>21</sup> та R<sup>22</sup>, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють кільце, вибране з азетидинілу, необов'язково моно- або дизаміщеного фтором, піролідинілу, необов'язково моно- або дизаміщеного фтором, або піперидинілу, необов'язково моно- або дизаміщеного фтором; та

- (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> являє собою один або два необов'язкові замісники (тобто m являє собою ціле число 0, 1 або 2), незалежно вибрані з групи, яка складається з (C<sub>1-4</sub>)алкілу (у особливості, метилу, етилу, ізобутилу); (C<sub>3-6</sub>)циклоалкілу (у особливості, циклопропілу); (C<sub>1-4</sub>)алкокси (у особливості, метокси, ізопропокси); галогену (у особливості, фтору); ціано; (C<sub>1-3</sub>)фторалкілу (у особливості, трифторметилу); та (C<sub>1-3</sub>)фторалкокси (у особливості, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси); [у особливості, (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> є відсутнім (тобто m=0), або (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> являє собою один галоген-замісник, переважно (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> є відсутнім]; або

- Y являє собою кільцевий атом вуглецю; та

- R<sup>2</sup> являє собою (C<sub>1-4</sub>)алкіл (у особливості, метил, етил, ізопропіл, трет-бутил); (C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл (у особливості, циклопропіл); (C<sub>1-4</sub>)алкокси (у особливості, метокси); (C<sub>3-6</sub>)циклоалкілокси (у особливості, циклопропілокси); (C<sub>1-3</sub>)фторалкіл (у особливості, трифторметил); (C<sub>1-3</sub>)фторалкокси (у особливості, дифторметокси, трифторметокси); галоген (у особливості, фтор); або ціано; та

- (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> являє собою один або два необов'язкові замісники (тобто m являє собою ціле число 0, 1 або 2), незалежно вибрані з групи, яка складається з (C<sub>1-4</sub>)алкілу (у особливості, метилу); (C<sub>3-6</sub>)циклоалкілу (у особливості, циклопропілу); (C<sub>1-4</sub>)алкокси (у особливості, метокси); галогену (у особливості, фтору); ціано; (C<sub>1-3</sub>)фторалкілу (у особливості, трифторметилу); та (C<sub>1-3</sub>)фторалкокси (у особливості, трифторметокси); [у особливості, (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> є відсутнім (тобто m=0), або (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> являє собою один галоген-замісник, переважно (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> є відсутнім].

14) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з одним з варіантів здійснення 1)-12), де

- Y являє собою кільцевий атом азоту; та

- R<sup>2</sup> являє собою (C<sub>1-4</sub>)алкіл (у особливості, метил, етил, ізобутил); (C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл (у особливості, циклопропіл); (C<sub>1-4</sub>)алкокси (у особливості, метокси, ізопропокси); (C<sub>1-3</sub>)фторалкіл (у особливості, трифторметил); (C<sub>1-3</sub>)фторалкокси (у особливості, 2,2,2-трифторетокси); (C<sub>1-3</sub>)алкокси-(C<sub>2-3</sub>)алкокси (у особливості, 2-метоксиетокси); галоген (у особливості, фтор); або ціано; [зокрема, R<sup>2</sup> являє собою фтор або ціано]; та

- (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> являє собою один необов'язковий замісник (тобто m являє собою ціле число 0 або 1), незалежно вибраний з групи, яка складається з (C<sub>1-4</sub>)алкілу (у особливості, метилу, етилу, ізобутилу); (C<sub>3-6</sub>)циклоалкілу (у особливості, циклопропілу); (C<sub>1-4</sub>)алкокси (у особливості, метокси, ізопропокси); галогену (у особливості, фтору); ціано; (C<sub>1-3</sub>)фторалкілу (у особливості, дифторметилу, трифторметилу); та (C<sub>1-3</sub>)фторалкокси (у особливості, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси); [у особливості, (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> є відсутнім (тобто m=0), або (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> являє собою один галоген-замісник, переважно (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> є відсутнім]; або

- Y являє собою кільцевий атом вуглецю; та

- R<sup>2</sup> являє собою (C<sub>1-4</sub>)алкіл (у особливості, метил, етил, ізопропіл, трет-бутил); (C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл (у особливості, циклопропіл); (C<sub>1-4</sub>)алкокси (у особливості, метокси); (C<sub>3-6</sub>)циклоалкілокси (у особливості, циклопропілокси); (C<sub>1-3</sub>)фторалкіл (у особливості, трифторметил); (C<sub>1-3</sub>)фторалкокси (у особливості, дифторметокси, трифторметокси); галоген (у особливості, фтор); або ціано; та

- (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> являє собою один або два необов'язкові замісники (тобто m являє собою ціле число 0, 1 або 2), незалежно вибрані з групи, яка складається з (C<sub>1-4</sub>)алкілу (у особливості, метилу); (C<sub>1-4</sub>)алкокси (у особливості, метокси); галогену (у особливості, фтору); ціано; (C<sub>1-3</sub>)фторалкілу (у особливості, трифторметилу) та (C<sub>1-3</sub>)фторалкокси (у

особливості, трифторметокси) [у особливості,  $(R^5)_m$  є відсутнім (тобто  $m=0$ ), або  $(R^5)_m$  являє собою один галоген-замісник, переважно  $(R^5)_m$  є відсутнім].

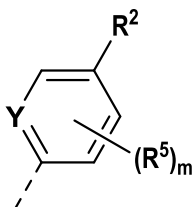
15) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з одним з варіантів здійснення 1)-12), де

5 - Y являє собою кільцевий атом азоту; та

-  $R^2$  являє собою  $(C_{1-4})$ алкіл (у особливості, метил, етил, ізопропіл, ізобутил, трет-бутил);  $(C_{3-6})$ циклоалкіл (у особливості, циклопропіл);  $(C_{1-4})$ алкокси (у особливості, метокси, ізопропокси);  $(C_{1-3})$ фторалкіл (у особливості, трифторметил);  $(C_{1-3})$ фторалкокси (у особливості, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси);  $(C_{1-3})$ алкокси- $(C_{2-3})$ алкокси (у особливості, 2-метоксиетокси); галоген (у особливості, фтор); або (переважно) ціано; [зокрема,  $R^2$  являє собою фтор або ціано]; та

10 -  $(R^5)_m$  являє собою один необов'язковий замісник (тобто  $m$  являє собою ціле число 0 або 1), незалежно вибраний з групи, яка складається з  $(C_{1-4})$ алкілу (у особливості, метилу, етилу, ізобутилу);  $(C_{3-6})$ циклоалкілу (у особливості, циклопропілу);  $(C_{1-4})$ алкокси (у особливості, метокси, ізопропокси); галогену (у особливості, фтору); ціано;  $(C_{1-3})$ фторалкілу (у особливості, дифторметилу, трифторметилу) та  $(C_{1-3})$ фторалкокси (у особливості, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси) [у особливості,  $(R^5)_m$  є відсутнім (тобто  $m=0$ ), або  $(R^5)_m$  являє собою один галоген-замісник, переважно  $(R^5)_m$  є відсутнім].

15 16) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з одним з варіантів здійснення 1)-12), де фрагмент



являє собою 4-фторфеніл, 4-хлорфеніл, 4-бромфеніл, 4-метилфеніл, 4-етилфеніл, 3-фтор-4-метилфеніл, 4-фтор-3-метилфеніл, 4-фтор-3-ціанофеніл, 4-фтор-3,5-диметилфеніл, 4-хлор-3-фторфеніл, 3-хлор-4-фторфеніл, 3,4-дифторфеніл, 3,5-дифтор-4-метоксифеніл, 4-ціано-3,5-дифторфеніл, 4-метоксифеніл, 4-ціанофеніл, 4-циклопропілфеніл, 3,4,5-трифторфеніл, 4-трет-бутилфеніл, 4-ізопропілфеніл, 4-(циклопропілокси)-феніл, 4-хлор-3-трифторметилфеніл, 4-фтор-3-трифторметилфеніл, 4-метокси-3-трифторметилфеніл, 4-дифторметоксифеніл, 4-трифторметоксифеніл, 4-хлор-3-трифторметоксифеніл, 4-фтор-3-трифторметоксифеніл; 5-фторпіридин-2-іл, 5-бромпіридин-2-іл, 5-ціанопіридин-2-іл, 5-метилпіридин-2-іл, 5-етилпіридин-2-іл, 5-метоксипіридин-2-іл, 6-хлор-5-фторпіридин-2-іл, 5-циклопропілпіридин-2-іл, 6-ціано-5-фторпіридин-2-іл, 5-ціано-6-фторпіридин-2-іл, 6-хлор-5-ціанопіридин-2-іл, 5-хлор-6-ціанопіридин-2-іл, 5-ціано-6-метилпіридин-2-іл, 5-ціано-4-метилпіридин-2-іл, 6-ціано-5-метилпіридин-2-іл, 5-ціано-6-ізобутилпіридин-2-іл, 5-ціано-6-метоксипіридин-2-іл, 5-ціано-6-ізопропоксипіридин-2-іл, 5-трифторметилпіридин-2-іл, 5-(2,2,2-трифторетокси)-піридин-2-іл, 5-ціано-6-(2,2,2-трифторетокси)-піридин-2-іл, 5-ізобутилпіридин-2-іл, 5-ізопропоксипіридин-2-іл, 5-диметиламінопіридин-2-іл, 4-циклопропіл-5-ціанопіридин-2-іл, 5-(2-метоксиетокси)-піридин-2-іл або 5-(3-фторпіролідин-1-іл)-піридин-2-іл.

17) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з варіантом здійснення 1), де

X являє собою кільцевий атом вуглецю або азоту;

-  $R^1$  являє собою

-  $(C_{2-6})$ алкіл [зокрема, ізопропіл, трет-бутил або ізобутил];

45 -  $(C_{2-4})$ алкіл, монозаміщений за допомогою ціано або  $(C_{1-3})$ алкокси (у особливості, метокси); [зокрема, така група являє собою 1-метоксиетил або 1-ціано-1-метилетил];

-  $(C_{1-4})$ фторалкіл [зокрема, трифторметил, 2,2,2-трифтор-1,1-диметилетил];

-  $(C_{1-3})$ фторалкокси [зокрема, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси, 3,3,3-трифторпропокси];

-  $(C_{3-6})$ циклоалкіл- $L^1$ -, де

50 - згаданий  $(C_{3-6})$ циклоалкіл необов'язково містить один кільцевий атом кисню; де згаданий  $(C_{3-6})$ циклоалкіл незаміщений або монозаміщений фтором,  $(C_{1-3})$ алкілом (у особливості, метилом),  $(C_{1-3})$ алкокси (у особливості, метокси), гідрокси, ціано або  $(C_{1-3})$ фторалкілом (у особливості, трифторметилом), або дизаміщений фтором; та

- лінкер  $L^1$  являє собою прямий зв'язок,  $(C_{1-2})$ алкілен або кисень;

[зокрема, така група (C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл-L<sup>1</sup>- являє собою циклопропіл, 3-фтороксетан-3-іл, 3-метоксиоксетан-3-іл, 3-метилоксетан-3-іл, 3,3-дифторциклобутил, 1-трифторметилциклопропіл, 2-трифторметилциклопропіл, 1-метилциклопропіл, 1-ціаноциклопропіл, 1-гідроксициклопропіл, 1-метоксициклопропіл або 3-гідроксиоксетан-3-іл; або вона являє собою циклопропілметил; або вона являє собою циклопропілокси, оксетан-3-ілокси, циклобутилокси або 3,3-дифторциклобутилокси];

- 5- або 6-членний гетероарил, незалежно необов'язково монозаміщений (C<sub>1-3</sub>)алкілом (у особливості, метилом); [зокрема, оксадіазоліл, піразиніл, піримідиніл або піридиніл];

- -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, де

- R<sup>11</sup> та R<sup>12</sup> незалежно являють собою водень, (C<sub>1-3</sub>)алкіл, (C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл, (C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл-(C<sub>1-3</sub>)алкіл, (C<sub>1-3</sub>)алкокси-(C<sub>2-3</sub>)алкіл [зокрема, така група -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> являє собою диметиламіно, етилметиламіно, діетиламіно, циклопропілметиламіно, (2-метоксиетил)-метиламіно або (циклопропілметил)-метиламіно];

- або R<sup>11</sup> та R<sup>12</sup>, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-6 членне кільце, необов'язково моно- або дизаміщене фтором; [зокрема, така група -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> являє собою азетидиніл, 3-фторазетидиніл, 3,3-дифторазетидиніл, піролідиніл, 3-фторпіролідиніл або 3,3-дифторпіролідиніл];

та (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> являє собою один або два необов'язкові замісники (тобто n являє собою ціле число 0, 1 або 2), незалежно вибраних з (C<sub>1-4</sub>)алкілу (у особливості, метилу, етилу), (C<sub>3-6</sub>)циклоалкілу (у особливості, циклопропілу), (C<sub>1-3</sub>)фторалкілу (у особливості, трифторметилу), (C<sub>1-3</sub>)фторалкокси (у особливості, трифторметокси), галогену (у особливості, фтору) та ціано [у особливості, (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> є відсутнім (тобто n=0); або (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> являє собою один галоген-замісник або метильний замісник];

- або R<sup>1</sup> разом з (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> утворюють ароматичне 5- або 6-членне кільце, яке конденсоване з фенільним/піридиновим кільцем; де згадане 5- або 6-членне кільце містить один або два гетероатоми, вибрані з азоту, де згадане конденсоване 5- або 6-членне ароматичне кільце незалежно необов'язково додатково моно- або дизаміщене, де замісники незалежно вибирають з (C<sub>1-3</sub>)алкілу (у особливості, метилу, етилу, ізопропілу), (C<sub>3-6</sub>)циклоалкілу (у особливості, циклобутилу), (C<sub>1</sub>)фторалкілу (у особливості, трифторметилу) або ціано [зокрема, таке ароматичне 5- або 6-членне кільце, конденсоване з фенільним/піридиновим кільцем, утворює, разом з фенільним/піридиновим кільцем, групу, вибрану з 1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілу, 1,3-диметил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілу, 1H-індол-5-ілу, 1H-індол-6-ілу, 1-метил-1H-індазол-5-ілу, 1-метил-1H-індазол-6-ілу, 1-етил-1H-індазол-5-ілу, 1,3-диметил-1H-індазол-5-ілу, 1-метил-1H-індол-5-ілу, 1-метил-1H-індол-6-ілу, 1,3-диметил-1H-індол-5-ілу, 1,3-диметил-1H-індол-6-ілу, 3-ціано-1-метил-1H-індол-5-ілу, 3-ізопропіл-1-метил-1H-індол-5-ілу, 3-циклобутил-1-метил-1H-індол-5-ілу, 1-метил-3-трифторметил-1H-індол-5-ілу, хіноксалін-6-ілу, 2-метил-1H-бензоімідазол-6-ілу, 1-метил-1H-бензоімідазол-5-ілу, 1-метил-1H-бензоімідазол-6-ілу або хінолін-7-ілу];

Y являє собою кільцевий атом вуглецю або азоту; та

R<sup>2</sup> являє собою (C<sub>1-4</sub>)алкіл (у особливості, метил, етил, ізопропіл, ізобутил, трет-бутил); (C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл (у особливості, циклопропіл); (C<sub>1-4</sub>)алкокси (у особливості, метокси, ізопропокси); (C<sub>3-6</sub>)циклоалкілокси (у особливості, циклопропілокси); (C<sub>1-3</sub>)фторалкіл (у особливості, трифторметил); (C<sub>1-3</sub>)фторалкокси (у особливості, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси); галоген або ціано;

та

(R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> являє собою один або два необов'язкові замісники (тобто m являє собою ціле число 0, 1 або 2), незалежно вибрані з (C<sub>1-4</sub>)алкілу (у особливості, метилу, етилу, ізобутилу); (C<sub>3-6</sub>)циклоалкілу (у особливості, циклопропілу); (C<sub>1-4</sub>)алкокси (у особливості, метокси, ізопропокси); галогену; ціано; (C<sub>1-3</sub>)фторалкілу (у особливості, дифторметилу, трифторметилу); та (C<sub>1-3</sub>)фторалкокси (у особливості, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси); [у особливості, (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> є відсутнім (тобто m=0), або (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> являє собою один галоген-замісник; переважно (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> є відсутнім].

18) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з варіантом здійснення 1), де

X являє собою кільцевий атом вуглецю або азоту;

- R<sup>1</sup> являє собою

- (C<sub>2-6</sub>)алкіл [зокрема, ізопропіл, трет-бутил або ізобутил];

- (C<sub>2-4</sub>)алкіл, монозаміщений за допомогою ціано-групи; [зокрема, така група являє

собою 1-ціано-1-метилетил];

- ( $C_{1-4}$ )фторалкіл [зокрема, трифторметил, 2,2,2-трифтор-1,1-диметилетил];

- ( $C_{3-6}$ )циклоалкіл- $L^1$ -, де

5 згаданий ( $C_{3-6}$ )циклоалкіл необов'язково містить один кільцевий атом кисню; де згаданий ( $C_{3-6}$ )циклоалкіл незаміщений або монозаміщений фтором, ( $C_{1-3}$ )алкілом (у особливості, метилом), ( $C_{1-3}$ )алкокси (у особливості, метокси), гідрокси, ціано або ( $C_{1-3}$ )фторалкілом (у особливості, трифторметилом), або дизаміщений фтором; та

- лінкер  $L^1$  являє собою прямий зв'язок або ( $C_{1-2}$ )алкілен;

10 [зокрема, така група ( $C_{3-6}$ )циклоалкіл- $L^1$ - являє собою циклопропіл, 3-фтороксетан-3-іл, 3-метоксиоксетан-3-іл, 3-метилоксетан-3-іл, 3,3-дифторциклобутил, 1-трифторметилциклопропіл, 2-трифторметилциклопропіл, 1-метилциклопропіл, 1-ціаноциклопропіл, 1-гідроксициклопропіл, 1-метоксициклопропіл або 3-гідроксиоксетан-3-іл; або вона являє собою циклопропілметил];

15 - 5- або 6-членний гетероарил, незалежно необов'язково монозаміщений ( $C_{1-3}$ )алкілом (у особливості, метилом); [зокрема, оксадіазоліл, піразиніл, піримідиніл або піридиніл];

20 та ( $R^4$ ) $_n$  являє собою один або два необов'язкові замісники (тобто  $n$  являє собою ціле число 0, 1 або 2), незалежно вибрані з ( $C_{1-4}$ )алкілу (у особливості, метилу, етилу), ( $C_{3-6}$ )циклоалкілу (у особливості, циклопропілу), ( $C_{1-3}$ )фторалкілу (у особливості, трифторметилу), галогену (у особливості, фтору) та ціано [у особливості, ( $R^4$ ) $_n$  є відсутнім (тобто  $n=0$ ); або ( $R^4$ ) $_n$  являє собою один галоген-замісник або метильний замісник];

25 - або  $R^1$  разом з ( $R^4$ ) $_n$  утворюють ароматичне 5- або 6-членне кільце, яке конденсоване з фенільним/піридиновим кільцем з утворенням біциклічної ароматичної кільцевої системи, вибраної з індолілу, індазолілу та хінолінілу; де згадана конденсована 5- або 6-членна ароматична кільцева частина згаданої ароматичної біциклічної кільцевої системи незалежно необов'язково додатково моно- або дизаміщена, де замісники незалежно вибирають з ( $C_{1-3}$ )алкілу (у особливості, метилу, етилу, ізопропілу), ( $C_{3-6}$ )циклоалкілу (у особливості, циклобутилу), ( $C_1$ )фторалкілу (у особливості, трифторметилу) або ціано [зокрема, таке ароматичне 5- або 6-членне кільце, конденсоване з фенільним/піридиновим кільцем, утворює, разом з фенільним/піридиновим кільцем, групу, вибрану з 1H-індол-5-ілу, 1H-індол-6-ілу, 1-метил-1H-індазол-5-ілу, 1-метил-1H-індазол-6-ілу, 1-етил-1H-індазол-5-ілу, 1,3-диметил-1H-індазол-5-ілу, 1-метил-1H-індол-5-ілу, 1-метил-1H-індол-6-ілу, 1,3-диметил-1H-індол-5-ілу, 1,3-диметил-1H-індол-6-ілу, 3-ціано-1-метил-1H-індол-5-ілу, 3-ізопропіл-1-метил-1H-індол-5-ілу, 3-циклобутил-1-метил-1H-індол-5-ілу, 1-метил-3-трифторметил-1H-індол-5-ілу або хінолін-7-ілу];

У являє собою кільцевий атом вуглецю або азоту; та

40  $R^2$  являє собою ( $C_{1-4}$ )алкіл (у особливості, метил, етил, ізопропіл, ізобутил, трет-бутил); ( $C_{3-6}$ )циклоалкіл (у особливості, циклопропіл); ( $C_{1-4}$ )алкокси (у особливості, метокси, ізопропокси); ( $C_{3-6}$ )циклоалкілокси (у особливості, циклопропілокси); ( $C_{1-3}$ )фторалкіл (у особливості, трифторметил); ( $C_{1-3}$ )фторалкокси (у особливості, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси); галоген або ціано;

та

45 ( $R^5$ ) $_m$  являє собою один або два необов'язкові замісники (тобто  $m$  являє собою ціле число 0, 1 або 2), незалежно вибрані з ( $C_{1-4}$ )алкілу (у особливості, метилу, етилу, ізобутилу); ( $C_{3-6}$ )циклоалкілу (у особливості, циклопропілу); ( $C_{1-4}$ )алкокси (у особливості, метокси, ізопропокси); галогену; ціано; ( $C_{1-3}$ )фторалкілу (у особливості, дифторметилу, трифторметилу); та ( $C_{1-3}$ )фторалкокси (у особливості, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси); [у особливості, ( $R^5$ ) $_m$  є відсутнім (тобто  $m=0$ ), або ( $R^5$ ) $_m$  являє собою один галоген-замісник; переважно ( $R^5$ ) $_m$  є відсутнім].

19) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з одним з варіантів здійснення 17) або 18), де

Х являє собою кільцевий атом вуглецю.

55 20) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з одним з варіантів здійснення 17) або 18), де

Х являє собою кільцевий атом азоту.

21) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з одним з варіантів здійснення 1)-4), 13)-17), 19) або 20), де

60  $R^1$  являє собою ( $C_{3-6}$ )циклоалкіл- $L^1$ -, де згаданий ( $C_{3-6}$ )циклоалкіл необов'язково

містить один кільцевий атом кисню; де згаданий ( $C_{3-6}$ )циклоалкіл незаміщений або монозаміщений фтором, ( $C_{1-3}$ )алкілом (у особливості, метилом), ( $C_{1-3}$ )алкокси (у особливості, метокси), гідрокси, ціано або ( $C_{1-3}$ )фторалкілом (у особливості, трифторметилом), або дизаміщений фтором; та лінкер  $L^1$  являє собою прямий зв'язок, ( $C_{1-2}$ )алкілен або кисень;

[зокрема, така група ( $C_{3-6}$ )циклоалкіл- $L^1$  являє собою циклопропіл, 3-фтороксетан-3-іл, 3-метоксиоксетан-3-іл, 3-метилоксетан-3-іл, 3,3-дифторциклобутил, 1-трифторметилциклопропіл, 2-трифторметилциклопропіл, 1-метилциклопропіл, 1-ціаноциклопропіл, 1-гідроксициклопропіл, 1-метоксициклопропіл або 3-гідроксиоксетан-3-іл; або вона являє собою циклопропілметил; або вона являє собою циклопропілокси, оксетан-3-ілокси, циклобутилокси або 3,3-дифторциклобутилокси].

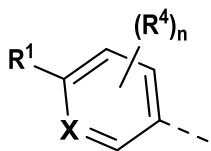
22) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з одним з варіантів здійснення 1)-4) або 13)-20), де

$R^1$  являє собою циклопропіл, де згаданий циклопропіл незаміщений або монозаміщений ( $C_{1-3}$ )алкілом (у особливості, метилом), ( $C_{1-3}$ )алкокси (у особливості, метокси), ціано або ( $C_{1-3}$ )фторалкілом (у особливості, трифторметилом); [зокрема, циклопропіл, 1-трифторметилциклопропіл, 2-трифторметилциклопропіл, 1-метилциклопропіл, 1-ціаноциклопропіл, або 1-метоксициклопропіл].

23) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з одним з варіантів здійснення 1)-4) або 13) - 20), де

$R^1$  разом з  $(R^4)_n$  утворюють ароматичне 5- або 6-членне кільце, яке конденсоване з фенільним/піридиновим кільцем з утворенням біциклічної ароматичної кільцевої системи, вибраної з індолілу, індазолілу та хінолінілу; де згадана конденсована 5- або 6-членна ароматична кільцева частина згаданої ароматичної біциклічної кільцевої системи незалежно необов'язково додатково моно- або дизаміщена, де замісники незалежно вибирають з ( $C_{1-3}$ )алкілу (у особливості, метилу, етилу, ізопропілу), ( $C_{3-6}$ )циклоалкілу (у особливості, циклобутилу), ( $C_1$ )фторалкілу (у особливості, трифторметилу) або ціано [зокрема, таке ароматичне 5- або 6-членне кільце, конденсоване з фенільним/піридиновим кільцем, утворює, разом з фенільним/піридиновим кільцем, групу, вибрану з 1Н-індол-5-ілу, 1Н-індол-6-ілу, 1-метил-1Н-індазол-5-ілу, 1-метил-1Н-індазол-6-ілу, 1-етил-1Н-індазол-5-ілу, 1,3-диметил-1Н-індазол-5-ілу, 1-метил-1Н-індол-5-ілу, 1-метил-1Н-індол-6-ілу, 1,3-диметил-1Н-індол-5-ілу, 1,3-диметил-1Н-індол-6-ілу, 3-ціано-1-метил-1Н-індол-5-ілу, 3-ізопропіл-1-метил-1Н-індол-5-ілу, 3-циклобутил-1-метил-1Н-індол-5-ілу, 1-метил-3-трифторметил-1Н-індол-5-ілу або хінолін-7-ілу].

24) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з одним з варіантів здійснення 1), 3), 4) або 13)-16), де фрагмент



являє собою 4-(1-метоксициклопропіл)-феніл, 4-(1-ціаноциклопропіл)-3-трифторметилфеніл, 4-(1-ціано-3,3-дифторциклобутил)-феніл, 4-циклопропілметокси-3-трифторметоксифеніл, 3-ціано-4-ізо-бутилфеніл, 3-метил-4-трифторметоксифеніл, 3,5-диметил-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл, 3-етил-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл, 3-метил-4-(3,3,3-трифторпропокси)-феніл, 3-циклопропіл-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл, 5-метил-6-(2,2,2-трифторетокси)-піридин-3-іл, 3,3-диметил-2,3-дигідробензофуран-6-іл або 3-метилхроман-7-іл.

25) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з одним з варіантів здійснення 1)-12) або 17)-24), де

Y являє собою кільцевий атом азоту;

$R^2$  являє собою ( $C_{1-4}$ )алкіл (у особливості, метил, етил, ізопропіл, ізобутил, трет-бутил); ( $C_{3-6}$ )циклоалкіл (у особливості, циклопропіл); ( $C_{1-4}$ )алкокси (у особливості, метокси, ізопропокси); ( $C_{1-3}$ )фторалкіл (у особливості, трифторметил); ( $C_{1-3}$ )фторалкокси (у особливості, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси); галоген (у особливості, фтор); або ціано; та

$(R^5)_m$  являє собою один необов'язковий замісник (тобто m являє собою ціле число 0 або 1), вибраний з групи, яка складається з ( $C_{1-4}$ )алкілу (у особливості, метилу, етилу, ізобутилу); ( $C_{3-6}$ )циклоалкілу (у особливості, циклопропілу); ( $C_{1-4}$ )алкокси (у особливості, метокси, ізопропокси); галогену (у особливості, фтору); ціано; ( $C_{1-3}$ )фторалкілу (у

особливості, дифторметилу); та  $(C_{1-3})$ фторалкокси (у особливості, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси); [у особливості,  $(R^5)_m$  є відсутнім (тобто  $m=0$ ), або  $(R^5)_m$  являє собою один галоген-замісник, переважно  $(R^5)_m$  є відсутнім].

26) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з одним з варіантів здійснення 1)-12) або 17)-24), де

Y являє собою кільцевий атом вуглецю;

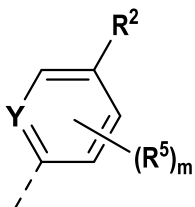
$R^2$  являє собою  $(C_{1-4})$ алкіл (у особливості, метил, етил, ізопропіл, трет-бутил);  $(C_{3-6})$ циклоалкіл (у особливості, циклопропіл);  $(C_{1-4})$ алкокси (у особливості, метокси);  $(C_{3-6})$ циклоалкілокси (у особливості, циклопропілокси);  $(C_{1-3})$ фторалкіл (у особливості, трифторметил);  $(C_{1-3})$ фторалкокси (у особливості, дифторметокси, трифторметокси); галоген (у особливості, фтор); або ціано; та

$(R^5)_m$  являє собою один або два необов'язкові замісники (тобто  $m$  являє собою ціле число 0, 1 або 2), незалежно вибрані з групи, яка складається з  $(C_{1-4})$ алкілу (у особливості, метилу); галогену (у особливості, фтору); ціано;  $(C_{1-3})$ фторалкілу (у особливості, трифторметилу); та  $(C_{1-3})$ фторалкокси (у особливості, трифторметокси); [у особливості,  $(R^5)_m$  є відсутнім (тобто  $m=0$ ), або  $(R^5)_m$  являє собою один галоген-замісник, переважно  $(R^5)_m$  є відсутнім].

27) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з одним з варіантів здійснення 1)-15) або 17)-26),

де  $(R^5)_m$  є відсутнім (тобто  $m=0$ ).

28) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з одним з варіантів здійснення 1)-12) або 21)-24), де фрагмент



являє собою 5-ціано-3-фторпіридин-2-іл, 4-ціано-5-фторпіридин-2-іл, 5-ціано-6-дифторметилпіридин-2-іл, 5-ціано-4-дифторметилпіридин-2-іл, 5-(азетидин-1-іл)-піридин-2-іл, 5-(піролідин-1-іл)-піридин-2-іл або 5-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-піридин-2-іл.

29) Таким чином, винахід відноситься до сполук формули (I), як визначено у варіанті здійснення 1), або до таких сполук, додатково обмежених характеристиками будь-якого з варіантів здійснення 2)-28), при розгляді їх відповідних залежностей; до їх фармацевтично прийнятних солей; та до застосування таких сполук як лікарські засоби, у особливості, для лікування захворювань або розладів, у які залучені кальцієві канали Т-типу, як описано у даному описі нижче. У особливості, для більшої ясності слід відмітити, що наступні варіанти здійснення, які відносяться до сполук формули (I), таким чином можливі та призначені для застосування, та даним конкретно розкриваються у

індивідуальній формі:

1, 2+1, 3+1, 3+2+1, 4+1, 4+2+1, 5+2+1, 5+3+2+1, 5+4+2+1, 6+2+1, 6+3+2+1, 6+4+2+1, 7+2+1, 7+3+2+1, 7+4+2+1, 8+2+1, 8+3+2+1, 8+4+2+1, 9+2+1, 9+3+2+1, 9+4+2+1, 10+2+1, 10+3+2+1, 10+4+2+1, 11+2+1, 11+3+2+1, 11+4+2+1, 12+2+1, 12+3+2+1, 12+4+2+1, 13+1, 13+2+1, 13+3+1, 13+3+2+1, 13+4+1, 13+4+2+1, 13+5+2+1, 13+5+3+2+1, 13+5+4+2+1, 13+6+2+1, 13+6+3+2+1, 13+6+4+2+1, 13+7+2+1, 13+7+3+2+1, 13+7+4+2+1, 13+8+2+1, 13+8+3+2+1, 13+8+4+2+1, 13+9+2+1, 13+9+3+2+1, 13+9+4+2+1, 13+10+2+1, 13+10+3+2+1, 13+10+4+2+1, 13+11+2+1, 13+11+3+2+1, 13+11+4+2+1, 13+12+2+1, 13+12+3+2+1, 13+12+4+2+1, 14+1, 14+2+1, 14+3+1, 14+3+2+1, 14+4+1, 14+4+2+1, 14+5+2+1, 14+5+3+2+1, 14+5+4+2+1, 14+6+2+1, 14+6+3+2+1, 14+6+4+2+1, 14+7+2+1, 14+7+3+2+1, 14+7+4+2+1, 14+8+2+1, 14+8+3+2+1, 14+8+4+2+1, 14+9+2+1, 14+9+3+2+1, 14+9+4+2+1, 14+10+2+1, 14+10+3+2+1, 14+10+4+2+1, 14+11+2+1, 14+11+3+2+1, 14+11+4+2+1, 14+12+2+1, 14+12+3+2+1, 14+12+4+2+1, 15+1, 15+2+1, 15+3+1, 15+3+2+1, 15+4+1, 15+4+2+1, 15+5+2+1, 15+5+3+2+1, 15+5+4+2+1, 15+6+2+1, 15+6+3+2+1, 15+6+4+2+1, 15+7+2+1, 15+7+3+2+1, 15+7+4+2+1, 15+8+2+1, 15+8+3+2+1, 15+8+4+2+1, 15+9+2+1, 15+9+3+2+1, 15+9+4+2+1, 15+10+2+1, 15+10+3+2+1, 15+10+4+2+1, 15+11+2+1, 15+11+3+2+1, 15+11+4+2+1, 15+12+2+1, 15+12+3+2+1, 15+12+4+2+1, 16+1, 16+2+1, 16+3+1, 16+3+2+1, 16+4+1, 16+4+2+1, 16+5+2+1, 16+5+3+2+1, 16+5+4+2+1, 16+6+2+1, 16+6+3+2+1, 16+6+4+2+1, 16+7+2+1, 16+7+3+2+1, 16+7+4+2+1, 16+8+2+1, 16+8+3+2+1, 16+8+4+2+1, 16+9+2+1, 16+9+3+2+1, 16+9+4+2+1, 16+10+2+1,

16+10+3+2+1, 16+10+4+2+1, 16+11+2+1, 16+11+3+2+1, 16+11+4+2+1, 16+12+2+1, 16+12+3+2+1, 16+12+4+2+1, 17+1, 18+1, 19+17+1, 19+18+1, 20+17+1, 20+18+1, 21+1, 21+17+1, 21+19+17+1, 21+20+17+1, 22+1, 22+17+1, 22+18+1, 22+19+17+1, 22+19+18+1, 22+20+17+1, 22+20+18+1, 23+1, 23+17+1, 23+18+1, 23+19+17+1, 23+19+18+1, 23+20+17+1, 23+20+18+1, 24+1, 25+1, 25+17+1, 25+18+1, 25+19+17+1, 25+19+18+1, 25+20+17+1, 25+20+18+1, 25+21+1, 25+21+17+1, 25+21+19+17+1, 25+21+20+17+1, 25+22+1, 25+22+17+1, 25+22+18+1, 25+22+19+17+1, 25+22+19+18+1, 25+22+20+17+1, 25+22+20+18+1, 25+23+1, 25+23+17+1, 25+23+18+1, 25+23+19+17+1, 25+23+19+18+1, 25+23+20+17+1, 25+23+20+18+1, 25+24+1, 26+1, 26+17+1, 26+18+1, 26+19+17+1, 26+19+18+1, 26+20+17+1, 26+20+18+1, 26+21+1, 26+21+17+1, 26+21+19+17+1, 26+21+20+17+1, 26+22+1, 26+22+17+1, 26+22+18+1, 26+22+19+17+1, 26+22+19+18+1, 26+22+20+17+1, 26+22+20+18+1, 26+23+1, 26+23+17+1, 26+23+18+1, 26+23+19+17+1, 26+23+19+18+1, 26+23+20+17+1, 26+23+20+18+1, 26+24+1, 27+1, 27+17+1, 27+18+1, 27+19+17+1, 27+19+18+1, 27+19+19+1, 27+20+17+1, 27+20+18+1, 27+21+1, 27+21+17+1, 27+21+19+17+1, 27+21+20+17+1, 27+22+1, 27+22+17+1, 27+22+18+1, 27+22+19+17+1, 27+22+19+18+1, 27+22+20+17+1, 27+22+20+18+1, 27+23+1, 27+23+17+1, 27+23+18+1, 27+23+19+17+1, 27+23+19+18+1, 27+23+20+17+1, 27+23+20+18+1, 27+24+1, 27+25+1, 27+25+17+1, 27+25+18+1, 27+25+19+17+1, 27+25+19+18+1, 27+25+20+17+1, 27+25+20+18+1, 27+25+21+1, 27+25+21+17+1, 27+25+21+19+17+1, 27+25+21+19+18+1, 27+25+21+20+17+1, 27+25+21+20+18+1, 27+25+22+1, 27+25+22+17+1, 27+25+22+18+1, 27+25+22+19+17+1, 27+25+22+19+18+1, 27+25+22+20+17+1, 27+25+22+20+18+1, 27+25+23+1, 27+25+23+17+1, 27+25+23+18+1, 27+25+23+19+17+1, 27+25+23+19+18+1, 27+25+23+20+17+1, 27+25+23+20+18+1, 27+25+24+1, 27+26+1, 27+26+17+1, 27+26+18+1, 27+26+19+17+1, 27+26+19+18+1, 27+26+20+17+1, 27+26+20+18+1, 27+26+21+1, 27+26+21+17+1, 27+26+21+19+17+1, 27+26+21+20+17+1, 27+26+22+1, 27+26+22+17+1, 27+26+22+18+1, 27+26+22+19+17+1, 27+26+22+19+18+1, 27+26+22+20+17+1, 27+26+22+20+18+1, 27+26+23+1, 27+26+23+17+1, 27+26+23+18+1, 27+26+23+19+17+1, 27+26+23+19+18+1, 27+26+23+20+17+1, 27+26+23+20+18+1, 27+26+24+1, 28+1, 28+21+1, 28+22+1, 28+23+1, 28+24+1;

у приведеному вище переліку числа відносяться до варіантів здійснення у відповідності з їх нумерацією, передбаченою вище, при цьому "+" вказує залежність від іншого варіанту здійснення. Різні індивідуальні варіанти здійснення розділені комами. Іншими словами, "15+11+2+1", наприклад, відноситься до варіанту здійснення 15), залежного від варіанту 11), залежного від варіанту 2), залежного від варіанту 1), тобто варіант здійснення "15+11+2+1" відповідає сполукам формули (I) у відповідності з варіантом здійснення 1), додатково обмеженим всіма ознаками варіантів здійснення 2), 11) та 15).

30) Подальший варіант здійснення відноситься до сполук формули (I), які вибирають з:

40 N-[1-(4-Хлорбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетаміду;  
N-[1-(4-Хлорбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(4-диметиламінофеніл)-ацетаміду;  
2-(4-Диметиламінофеніл)-N-[1-(4-фторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
N-[1-(4-Хлорбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(6-диметиламінопіридин-3-іл)-ацетаміду;  
N-[1-(4-Фторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетаміду;  
45 2-(4-Ізопропілфеніл)-N-[1-(4-метоксибензил)-1Н-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
2-(4-Диметиламінофеніл)-N-[1-(4-метоксибензил)-1Н-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
2-(4-Ізопропілфеніл)-N-[1-(4-метилбензил)-1Н-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
2-(4-Диметиламінофеніл)-N-[1-(4-метилбензил)-1Н-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
N-[1-(4-Ціанобензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетаміду;  
50 N-[1-(4-Ціанобензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(4-диметиламінофеніл)-ацетаміду;  
2-(4-Диметиламінофеніл)-N-[1-(4-етилбензил)-1Н-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
2-(4-Диметиламінофеніл)-N-[1-(4-ізопропілбензил)-1Н-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
N-[1-(4-трет-Бутилбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(4-диметиламінофеніл)-ацетаміду;  
N-[1-(4-Диформетоксибензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(4-диметиламінофеніл)-ацетаміду;  
55 2-(4-Диметиламінофеніл)-N-[1-(4-триформетоксибензил)-1Н-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(4-диметиламінофеніл)-ацетаміду;  
2-(4-Диметиламінофеніл)-N-[1-(4-фтор-3-триформетоксибензил)-1Н-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
2-(4-Диметиламінофеніл)-N-[1-(4-фтор-3-триформетилбензил)-1Н-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
60 ацетаміду;

- 2-(4-Диметиламінофеніл)-N-[1-(3,4,5-трифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
2-(4-Диметиламінофеніл)-N-[1-(4-фтор-3,5-диметилбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
N-[1-(4-Хлор-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-диметиламінофеніл)-ацетаміду;  
5 N-[1-(4-Хлор-3-трифторметилбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-диметиламінофеніл)-ацетаміду;  
N-[1-(3,5-Дифтор-4-метоксибензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-диметиламінофеніл)-ацетаміду;  
2-(4-Диметиламінофеніл)-N-[1-(4-метокси-3-трифторметилбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
10 2-(4-Диметиламінофеніл)-N-[1-(4-фтор-3-метилбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
N-[1-(3-Хлор-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-диметиламінофеніл)-ацетаміду;  
2-(4-Диметиламінофеніл)-N-[1-(3-фтор-4-метилбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
2-(6-Диметиламінопіридин-3-іл)-N-[1-(4-етилбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
15 2-(6-Диметиламінопіридин-3-іл)-N-[1-(4-трифторметоксибензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
2-(6-Диметиламінопіридин-3-іл)-N-[1-(3-фтор-4-метилбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
2-(6-Диметиламінопіридин-3-іл)-N-[1-(4-фтор-3-метилбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
20 N-[1-(3-Хлор-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(6-диметиламінопіридин-3-іл)-ацетаміду;  
2-(6-Диметиламінопіридин-3-іл)-N-[1-(3,4,5-трифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
25 N-[1-(4-Хлор-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(6-диметиламінопіридин-3-іл)-ацетаміду;  
N-[1-(4-Метоксибензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетаміду;  
N-[1-(4-Фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетаміду;  
30 N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетаміду;  
2-[4-(3,3-Дифторазетидин-1-іл)-феніл]-N-[1-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторазетидин-1-іл)-феніл]-ацетаміду;  
2-[4-(3,3-Дифторазетидин-1-іл)-феніл]-N-[1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
35 2-[4-(3,3-Дифторазетидин-1-іл)-феніл]-N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
2-(4-Азетидин-1-ілфеніл)-N-[1-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
2-(4-Азетидин-1-ілфеніл)-N-[1-(4-ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
40 2-(4-Азетидин-1-ілфеніл)-N-[1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(6-диметиламінопіридин-3-іл)-ацетаміду;  
N-[1-(4-Ціано-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-диметиламінофеніл)-ацетаміду;  
2-(4-Азетидин-1-ілфеніл)-N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-((S)-3-фторпіролідин-1-іл)-феніл]-ацетаміду;  
45 N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3-фторазетидин-1-іл)-феніл]-ацетаміду;  
2-(4-Циклопропоксифеніл)-N-[1-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
2-(4-Циклопропоксифеніл)-N-[1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
50 2-(4-Циклопропоксифеніл)-N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-феніл]-ацетаміду;  
N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-((R)-3-фторпіролідин-1-іл)-феніл]-ацетаміду;  
55 N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-((R)-3-фторпіролідин-1-іл)-феніл]-ацетаміду;  
N-[1-(4-Фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-((R)-3-фторпіролідин-1-іл)-феніл]-ацетаміду;  
N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетаміду;  
60 N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3-фторазетидин-1-іл)-феніл]-ацетаміду;

- 2-[4-(3-Фторазетидин-1-іл)-феніл]-N-[1-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-((S)-3-фторпіролідин-1-іл)-феніл]-ацетаміду;  
N-[1-(4-Фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-((S)-3-фторпіролідин-1-іл)-феніл]-ацетаміду;  
5 N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-феніл]-ацетаміду;  
2-[4-(3,3-Дифторпіролідин-1-іл)-феніл]-N-[1-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
10 N-[1-(4-Фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-піридин-2-ілфеніл)-ацетаміду;  
N-[1-(4-Фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-піридин-3-ілфеніл)-ацетаміду;  
N-[1-(4-Фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-піридин-4-ілфеніл)-ацетаміду;  
N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-((R)-3-фторпіролідин-1-іл)-феніл]-ацетаміду;  
15 N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-феніл]-ацетаміду;  
N-[1-(4-Фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(5-метилпіримідин-4-іл)-феніл]-ацетаміду;  
2-(4-Ізопропілфеніл)-N-[1-(5-(2,2,2-трифторетокси)-піридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
20 N-[1-(5-Бромпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетаміду;  
N-[1-(5-Циклопропілпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропіл-феніл)-ацетаміду;  
2-(4-Ізопропілфеніл)-N-[1-(5-метилпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
N-[1-(5-Ізобутилпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетаміду;  
25 2-(6-Азетидин-1-ілпіридин-3-іл)-N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
N-[1-(5-Етилпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетаміду;  
N-[1-(5-Ізопропоксипіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетаміду;  
N-[1-(5-Фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетаміду;  
30 2-(4-Ізопропілфеніл)-N-[1-(5-трифторметилпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
N-[1-(6-Хлор-5-ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропіл-феніл)-ацетаміду;  
2-(4-Діетиламінофеніл)-N-[1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
35 2-(4-Діетиламінофеніл)-N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-діетиламінофеніл)-ацетаміду;  
N-[1-(5-Ціано-6-етилпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропіл-феніл)-ацетаміду;  
N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-піридин-3-іл]-ацетаміду;  
40 N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-піридин-3-іл]-ацетаміду;  
2-[6-(3,3-Дифторпіролідин-1-іл)-піридин-3-іл]-N-[1-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
45 2-(6-Діетиламінопіридин-3-іл)-N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
N-[1-(4-Метоксибензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-[(2-метоксиетил)-метиламіно]-феніл]-ацетаміду;  
N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-[(2-метоксиетил)-метиламіно]-феніл]-ацетаміду;  
50 N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-[(2-метоксиетил)-метиламіно]-феніл]-ацетаміду;  
N-[1-(4-Фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-[(2-метоксиетил)-метиламіно]-феніл]-ацетаміду;  
N-[1-(5-Ціано-6-метилпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропіл-феніл)-ацетаміду;  
55 N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-((R)-3-фторпіролідин-1-іл)-піридин-3-іл]-ацетаміду;  
N-[1-(4-Фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-((R)-3-фторпіролідин-1-іл)-піридин-3-іл]-ацетаміду;  
60 2-[6-(3,3-Дифторазетидин-1-іл)-піридин-3-іл]-N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-

- іл]-ацетаміду;  
 2-[6-(3,3-Дифторазетидин-1-іл)-піридин-3-іл]-N-[1-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
 N-[1-(4-Фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізобутилфеніл)-ацетаміду;  
 5 N-[1-(5-Ціано-6-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропіл-феніл)-ацетаміду;  
 N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-((S)-3-фторпіролідин-1-іл)-піридин-3-іл]-ацетаміду;  
 N-[1-(4-Фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-((S)-3-фторпіролідин-1-іл)-піридин-3-іл]-ацетаміду;  
 10 N-[1-(4-Хлор-5-ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетаміду;  
 2-(4-Циклопропілметилфеніл)-N-[1-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
 N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-(3-фторазетидин-1-іл)-піридин-3-іл]-ацетаміду;  
 15 2-[6-(3-Фторазетидин-1-іл)-піридин-3-іл]-N-[1-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
 2-[6-(Циклопропіл(метил)аміно)-піридин-3-іл]-N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
 2-[6-(Циклопропіл(метил)аміно)-піридин-3-іл]-N-[1-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
 20 N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-(етилметиламіно)-піридин-3-іл]-ацетаміду;  
 N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(6-піролідин-1-ілпіридин-3-іл)-ацетаміду;  
 25 N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(6-піролідин-1-ілпіридин-3-іл)-ацетаміду;  
 N-[1-(4-Фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(6-піролідин-1-ілпіридин-3-іл)-ацетаміду;  
 N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-[(2-метоксиетил)-метиламіно]-піридин-3-іл]-ацетаміду;  
 N-[1-(4-Фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-[(2-метоксиетил)-метиламіно]-піридин-3-іл]-ацетаміду;  
 30 2-[6-(Циклопропілметилметиламіно)-піридин-3-іл]-N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
 N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-(циклопропілметилметиламіно)-піридин-3-іл]-ацетаміду;  
 35 2-[6-(Циклопропілметилметиламіно)-піридин-3-іл]-N-[1-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
 2-[6-(Циклопропілметилметиламіно)-піридин-3-іл]-N-[1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
 2-(6-Діетиламінопіридин-3-іл)-N-[1-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
 40 N-[1-(3-Хлор-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(6-циклопропілпіридин-3-іл)-ацетаміду;  
 N-[1-(4-Циклопропоксибензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетаміду;  
 N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-циклобутоксифеніл)-ацетаміду;  
 45 2-(4-Циклобутоксифеніл)-N-[1-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
 2-(4-Циклобутоксифеніл)-N-[1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
 2-(4-Циклобутоксифеніл)-N-[1-(5-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
 N-[1-(4-Фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-метоксиетил)-феніл]-ацетаміду;  
 N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-метоксиетил)-феніл]-ацетаміду;  
 N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-хінолін-7-ілацетаміду;  
 50 N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1H-індол-6-іл)-ацетаміду;  
 N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-метил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-7-іл)-ацетаміду;  
 N-[1-(6-Ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропіл-феніл)-ацетаміду;  
 55 N-[1-(6-Хлор-5-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропіл-феніл)-ацетаміду;  
 N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-ацетаміду;  
 N-[1-(4-Фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-ацетаміду;  
 60

- N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(3-метил-2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-6-іл)-ацетаміду;
- N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(1Н-індол-5-іл)-ацетаміду;
- N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1Н-індол-5-іл)-ацетаміду;
- 5 N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1Н-індол-6-іл)-ацетаміду;
- N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)-ацетаміду;
- N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1Н-індазол-6-іл)-ацетаміду;
- N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[4-(3-фтороксетан-3-іл)-феніл]-ацетаміду;
- N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[4-(3-гідроксиоксетан-3-іл)-феніл]-
- 10 ацетаміду;
- N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[4-(3-метилоксетан-3-іл)-феніл]-ацетаміду;
- N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)-ацетаміду;
- 15 N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)-ацетаміду;
- N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[4-(3-метоксиоксетан-3-іл)-феніл]-ацетаміду;
- N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[4-((R)-1-метоксиетил)-феніл]-ацетаміду;
- 20 N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[4-((S)-1-метоксиетил)-феніл]-ацетаміду;
- N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетаміду;
- N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[4-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-феніл]-ацетаміду;
- N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(4-[1,2,4]оксадіазол-3-ілфеніл)-ацетаміду;
- 25 N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутил)-феніл]-ацетаміду;
- N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[4-(оксетан-3-ілокси)-феніл]-ацетаміду;
- N-[1-(4-Бромбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(4-диметиламінофеніл)-ацетаміду;
- N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутокси)-феніл]-
- 30 ацетаміду;
- N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[4-(3-метилоксетан-3-ілметокси)-феніл]-ацетаміду;
- N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[4-(оксетан-3-ілметокси)-феніл]-ацетаміду;
- 35 N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифтор-1-метил-циклобутилметокси)-феніл]-ацетаміду;
- N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутил-метокси)-феніл]-ацетаміду;
- N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[4-(3-фтороксетан-3-ілметокси)-феніл]-
- 40 ацетаміду;
- N-[1-(4-Ціанобензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)-ацетаміду;
- N-[1-(4-Ціано-3-фторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[4-(3-фтороксетан-3-іл)-феніл]-ацетаміду;
- N-[1-(4-Ціано-3-фторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)-ацетаміду;
- 45 N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(1,3-диметил-1Н-індол-6-іл)-ацетаміду;
- N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(1,3-диметил-1Н-індол-5-іл)-ацетаміду;
- N-[1-(4-Ціано-3-фторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутокси)-феніл]-ацетаміду;
- 2-(4-трет-Бутилфеніл)-N-[1-(4-ціано-3-фторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-ацетаміду;
- 50 N-[1-(4-Ціано-3-фторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропіл)-феніл]-ацетаміду;
- N-[1-(4-Ціано-3-фторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетаміду;
- N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)-ацетаміду;
- N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[4-(3-фтороксетан-3-іл)-феніл]-
- 55 ацетаміду;
- 2-(4-трет-Бутилфеніл)-N-[1-(4-ціанобензил)-1Н-піразол-3-іл]-ацетаміду;
- 2-(4-трет-Бутилфеніл)-N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-ацетаміду;
- N-[1-(4-Ціанобензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутокси)-феніл]-ацетаміду;
- 60 N-[1-(4-Ціано-3-фторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(6-піролідин-1-ілпіридин-3-іл)-

- ацетаміду;  
 N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметилциклопропіл)-феніл]-ацетаміду;  
 N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропіл)-феніл]-ацетаміду;  
 5 N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутокс)-феніл]-ацетаміду;  
 N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетаміду;  
 2-(4-трет-Бутилфеніл)-N-[1-(3-ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
 10 N-[1-(4-Ціано-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутил)-феніл]-ацетаміду;  
 N-[1-(4-Ціано-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутил-метокси)-феніл]-ацетаміду;  
 N-[1-(4-Ціано-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифтор-1-метил-циклобутилметокси)-феніл]-ацетаміду;  
 15 N-[1-(4-Ціано-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індол-5-іл)-ацетаміду;  
 N-[1-(4-Ціано-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індол-6-іл)-ацетаміду;  
 N-[1-(4-Ціано-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-піридин-3-іл]-ацетаміду;  
 20 N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індол-5-іл)-ацетаміду;  
 N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індол-6-іл)-ацетаміду;  
 N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифтор-1-метилциклобутил-метокси)-феніл]-ацетаміду;  
 N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутилметокси)-феніл]-ацетаміду;  
 25 N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутил)-феніл]-ацетаміду;  
 N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індол-5-іл)-ацетаміду;  
 N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індол-6-іл)-ацетаміду;  
 N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифтор-1-метил-циклобутилметокси)-феніл]-ацетаміду;  
 30 N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифтор-циклобутил)-феніл]-ацетаміду;  
 N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-піридин-3-іл]-ацетаміду;  
 35 N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(6-піролідін-1-ілпіридин-3-іл)-ацетаміду;  
 N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індол-6-іл)-ацетаміду;  
 N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індол-5-іл)-ацетаміду;  
 N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутил)-феніл]-ацетаміду;  
 40 N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутил-метокси)-феніл]-ацетаміду;  
 N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметил-циклопропіл)-феніл]-ацетаміду;  
 45 N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3-метилоксетан-3-іл)-феніл]-ацетаміду;  
 N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3-метилоксетан-3-іл)-феніл]-ацетаміду;  
 N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-метоксиетил)-феніл]-ацетаміду;  
 N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1,3-диметил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-ацетаміду;  
 50 N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(3-циклобутил-1-метил-1H-індол-5-іл)-ацетаміду;  
 N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(3-ізопропіл-1-метил-1H-індол-5-іл)-ацетаміду;  
 55 N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-3-трифтор-метил-1H-індол-5-іл)-ацетаміду;  
 N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(3-циклобутил-1-метил-1H-індол-5-іл)-ацетаміду;  
 N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(3-ізопропіл-1-метил-1H-індол-5-іл)-ацетаміду;  
 60 ацетаміду;

N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1,3-диметил-1H-індол-6-іл)-ацетаміду;  
 N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1,3-диметил-1H-індол-6-іл)-ацетаміду;  
 5 N-(1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл)-2-(4-(пентафтор-λ<sup>6</sup>-сульфаніл)-феніл)ацетаміду;  
 2-[4-(Ціанодиметилметил)-феніл]-N-[1-(3-ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
 N-(1-((5-Ціанопіридин-2-іл)метил)-1H-піразол-3-іл)-2-(4-(пентафтор-λ<sup>6</sup>-сульфаніл)феніл)ацетаміду;  
 10 N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-трифторметилфеніл)-ацетаміду;  
 N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[3-метил-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетаміду;  
 15 N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(5-фтор-6-піролідін-1-ілпіридин-3-іл)-ацетаміду;  
 N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(5-фтор-6-піролідін-1-ілпіридин-3-іл)-ацетаміду;  
 N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-трифторметилфеніл)-ацетаміду;  
 20 N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[3-метил-4-(2,2,2-трифтор-етокси)-феніл]-ацетаміду;  
 N-[1-(4-Ціано-3,5-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифтор-циклобутокси)-феніл]-ацетаміду;  
 N-[1-(4-Ціано-3,5-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1,3-диметил-1H-індазол-5-іл)-ацетаміду;  
 25 N-[1-(4-Ціано-3,5-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-піридин-3-іл]-ацетаміду;  
 N-[1-(4-Ціано-3,5-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(6-піролідін-1-ілпіридин-3-іл)-ацетаміду;  
 30 2-(4-трет-Бутилфеніл)-N-[1-(4-ціано-3,5-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
 N-[1-(4-Ціано-3,5-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетаміду;  
 2-[4-(1-Ціаноциклопропіл)-феніл]-N-[1-(3-ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
 N-[1-(4-Ціано-3,5-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-етил-1H-індазол-5-іл)-ацетаміду;  
 35 N-[1-(4-Ціано-3,5-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1,3-диметил-1H-індол-5-іл)-ацетаміду;  
 N-[1-(4-Ціано-3,5-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифтор-циклобутилметокси)-феніл]-ацетаміду;  
 40 N-[1-(6-Ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифтор-метилциклопропіл)-феніл]-ацетаміду;  
 N-[1-(6-Ціано-5-метилпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[3-метил-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетаміду;  
 2-(4-трет-Бутилфеніл)-N-[1-(6-ціано-5-метилпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
 45 N-[1-(6-Ціано-5-метилпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифтор-метилциклопропіл)-феніл]-ацетаміду;  
 N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-метилциклопропіл)-феніл]-ацетаміду;  
 50 N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилетил)-феніл]-ацетаміду;  
 N-[1-(6-Ціано-5-метилпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-метил-циклопропіл)-феніл]-ацетаміду;  
 N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-метил-3-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетаміду; та  
 55 N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-((1S\*,2S\*)-2-трифторметилциклопропіл)-феніл]-ацетаміду.  
 31) Подальший варіант здійснення відноситься до сполук формули (I), які вибирають з:  
 60 N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-метокси-циклопропіл)-феніл]-

- ацетаміду;  
 N-[1-(5-Ціано-6-дифторметилпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетаміду;  
 N-[1-(5-Ціано-4-дифторметилпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетаміду;  
 5 N-[1-(5-Ціано-4-дифторметилпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(3,3-диметил-2,3-дигідробензофуран-6-іл)-ацетаміду;  
 N-[1-(5-Ціано-3-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(3-метилхроман-7-іл)-ацетаміду;  
 N-[1-(5-Ціано-3-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифтор-метилциклопропіл)-феніл]-ацетаміду;  
 10 2-[4-(1-Ціано-3,3-дифторциклобутил)-феніл]-N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
 N-[1-(6-Ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[3-метил-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетаміду;  
 15 2-(3-Ціано-4-ізобутилфеніл)-N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
 2-(3-Ціано-4-ізобутилфеніл)-N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
 N-[1-(5-Азетидин-1-ілпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропіл-феніл)-ацетаміду;  
 20 2-(4-Ізопропілфеніл)-N-[1-(5-піролідин-1-ілпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
 N-[1-(5-(3,3-Дифторпіролідин-1-іл)-піридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетаміду;  
 N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-циклопропілметокси-3-трифторметоксифеніл)-ацетаміду;  
 25 2-(4-Циклопропілметокси-3-трифторметоксифеніл)-N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
 N-[1-(4-Ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[3-метил-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетаміду;  
 30 2-(4-трет-Бутилфеніл)-N-[1-(4-ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
 N-[1-(4-Ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропіл-феніл)-ацетаміду;  
 N-[1-(4-Ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифтор-метилциклопропіл)-феніл]-ацетаміду;  
 35 2-[4-(1-Ціаноциклопропіл)-3-трифторметилфеніл]-N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
 2-[4-(1-Ціаноциклопропіл)-3-трифторметилфеніл]-N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;  
 40 N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[3-метил-4-(3,3,3-трифторпропокси)-феніл]-ацетаміду;  
 N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[3-циклопропіл-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетаміду;  
 N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(3-метил-4-трифторметоксифеніл)-ацетаміду;  
 45 N-[1-(6-Ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[3-циклопропіл-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетаміду;  
 N-[1-(4-Ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[3-циклопропіл-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетаміду;  
 50 N-[1-(6-Ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(3-метил-4-трифторметоксифеніл)-ацетаміду;  
 N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[3-етил-4-(2,2,2-трифтор-етокси)-феніл]-ацетаміду;  
 N-[1-(6-Ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[3-етил-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетаміду;  
 55 N-[1-(4-Ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[3-етил-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетаміду;  
 N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[3,5-диметил-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетаміду;  
 60 N-[1-(6-Ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[3,5-диметил-4-(2,2,2-

трифторетокси)-феніл]-ацетаміду;

N-[1-(4-Ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[3,5-диметил-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетаміду;

5 N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[5-метил-6-(2,2,2-трифторетокси)-піридин-3-іл]-ацетаміду;

N-[1-(6-Ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[5-метил-6-(2,2,2-трифторетокси)-піридин-3-іл]-ацетаміду;

N-[1-(6-Ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[3-метил-4-(3,3,3-трифторпропокси)-феніл]-ацетаміду; та

10 N-[1-(4-Ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[3-метил-4-(3,3,3-трифторпропокси)-феніл]-ацетаміду.

Слід розуміти, що стереогенний центр у сполуці, описаній вище, який конкретно не встановлений, може бути у абсолютній (R)- або абсолютній (S)-конфігурації; наприклад сполука, перерахована як N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(3-метилхроман-7-іл)-ацетамід, може являти собою N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-((R)-3-метилхроман-7-іл)-ацетамід, N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-((S)-3-метилхроман-7-іл)-ацетамід або будь-яку їх суміш.

15 Сполуки формули (I) відповідно до варіантів здійснення 1)-31) та їх фармацевтично прийнятні солі можна застосовувати як лікарські засоби, наприклад, у формі фармацевтичних композицій для ентерального (такого як, особливо, пероральне) або парентерального введення (включаючи місцеве або інгаляційне застосування).

20 Виготовлення фармацевтичних композицій може бути здійснене за способом, який буде добре відомий будь-якому фахівцеві у даній галузі техніки (див., наприклад, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21-е видання (2005), частина 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [опубл. Lippincott Williams & Wilkins]) шляхом введення описаних сполук формули I або їх фармацевтично прийнятних солей, необов'язково у комбінації з іншими терапевтично цінними речовинами, у галенові форми введення разом з підходящими, нетоксичними, інертними, терапевтично сумісними твердими або рідкими речовинами-носіями та, при необхідності, звичайними фармацевтичними 30 допоміжними речовинами.

Даний винахід також відноситься до способу запобігання або лікування захворювання або розладу, згаданого у даній заявці суб'єктові, що включає введення, фармацевтично активної кількості сполуки формули (I), як визначено у будь-якому з варіантів здійснення 1)-31).

35 У кращому варіанті здійснення винаходу кількість, що вводиться, знаходиться у діапазоні між 1 мг та 1000 мг на день, зокрема, між 5 мг та 500 мг на день, більш конкретно між 25 мг та 400 мг на день, особливо, між 50 мг та 200 мг на день.

Щоразу, коли для опису числового діапазону використовують слово "між", слід розуміти, що крайні точки зазначеного діапазону явно включені у діапазон. Наприклад: 40 якщо температурний діапазон описують як діапазон між 40 °C та 80 °C, це означає, що крайні точки 40 °C та 80 °C включені у діапазон; або якщо змінна визначена як змінна, що є цілим числом між 1 та 4, це означає, що змінна означає ціле число 1, 2, 3 або 4.

Термін "приблизно" (або альтернативно термін "близько"), який розташований перед числовим значенням "X", якщо тільки він не використаний відносно температур, 45 відноситься у даній заявці до інтервалу, що простягається від X мінус 10% X до X плюс 10% X, та переважно до інтервалу, що простягається від X мінус 5% X до X плюс 5% X. У окремому випадку температур, термін "приблизно", який розташований перед температурою "Y", відноситься у даній заявці до інтервалу, що простягається від температури Y мінус 10°C до Y плюс 10°C, та переважно до інтервалу, що простягається 50 від Y мінус 5°C до Y плюс 5°C.

Для більшої ясності слід зазначити, що, якщо сполуки описані як корисні для запобігання або лікування певних захворювань, такі сполуки подібним чином є підходящими для застосування для готування лікарського засобу для запобігання або лікування згаданих захворювань.

55 Сполуки формули (I), як визначено у будь-якому з варіантів здійснення 1)-31), є корисними для запобігання або лікування захворювань або розладів, у які залучені кальцієві канали Т-типу.

Такі захворювання або розлади, у які залучені кальцієві канали Т-типу, можуть бути визначені як такі, що включають, особливо, наступні:

60 - епілепсія (у першу чергу абсансна епілепсія, дитяча абсансна епілепсія та інші

форми ідіопатичної генералізованої епілепсії, скронева епілепсія);

- безсоння та порушення сну;

- біль (у першу чергу запальний біль, невропатичний біль, периферичний біль, хронічний біль, пов'язаний з периферичним аксональним ушкодженням);

5 - неврологічні захворювання та розлади (у першу чергу есенційне тремтіння, хвороба Паркінсона, шизофренія, депресія, тривожний розлад, психоз, нейродегенеративні розлади, аутизм, наркотична залежність);

- серцево-судинні захворювання та розлади (у першу чергу гіпертензія, аритмії серця, фібриляція передсердь, вроджена серцева недостатність, блокада серця);

10 - злоякісне новоутворення;

- діабет та діабетична нейропатія; та

- безпліддя та статева дисфункція.

У першу чергу такі захворювання або розлади, у які залучені кальцієві канали Т-типу, відносяться до епілепсії, неврологічних розладів та болю. Переважно такі захворювання або розлади відносяться до епілепсії та болю.

15 Термін "епілепсія" описує рецидивуючі безпричинні судомні напади, де термін "судомний напад" відноситься до надмірної та/або гіперсинхронної електричної активності нейронів. Різні типи "епілепсії" розкриті, наприклад, у публікації [Berg та ін., Epilepsia. 2010; 51(4): 676-685], яка включена у дану заявку за допомогою посилання. Термін "епілепсія", використаний у даній заявці, переважно відноситься до абсансної епілепсії, дитячої абсансної епілепсії та інших форм ідіопатичної генералізованої епілепсії, скроневої епілепсії.

20 Термін "біль" переважно відноситься до запального болю, невропатичного болю, периферичного болю та хронічного болю, пов'язаного з периферичним аксональним ушкодженням.

25 Термін "неврологічні захворювання та розлади" переважно відноситься до есенційного тремтіння, хвороби Паркінсона, шизофренії, депресії, тривожного розладу, психозу, нейродегенеративних розладів, аутизму, наркотичної залежності.

30 Термін "серцево-судинні захворювання та розлади" переважно відноситься до гіпертензії, аритмії серця, фібриляції передсердь, вродженої серцевої недостатності, блокаді серця.

Сполуки формули (I), як визначено у варіантах здійснення 1)-31), також корисні для застосування у способі зниження концентрації кальцію у нейронній клітині, де згадане зниження концентрації кальцію досягається шляхом блокування кальцієвих каналів Т-типу, присутніх у такій нейронній клітині; згаданий спосіб включає введення сполуки формули (I), як визначено у варіантах здійснення 1)-31).

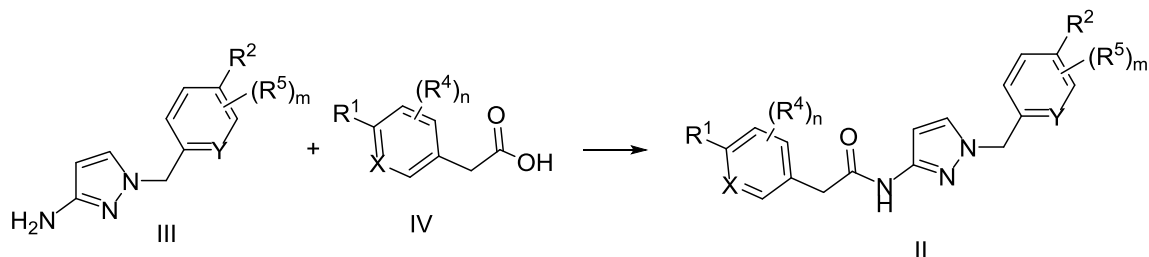
35 Сполуки формули (I), як визначено у варіантах здійснення 1)-31), також корисні для застосування у способі зниження спалахів активності у нейронній клітині, де згадане зниження спалахів активності досягається шляхом блокування кальцієвих каналів Т-типу; згаданий спосіб включає введення сполуки формули (I), як визначено у варіантах здійснення 1)-31).

Одержання сполук формули (I):

Сполуки формули (I) можна одержати за способами, наведеними нижче, способами, наведеними у експериментальній частині нижче, або аналогічними способами. Оптимальні умови реакцій можуть варіюватися залежно від конкретних використовуваних реагентів або розчинників, але такі умови можуть бути визначені фахівцем у даній галузі техніки за допомогою звичайних процедур оптимізації. У наведених нижче схемах, родові групи X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> та (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> є такими, як визначено для сполук формули (I). У деяких випадках родові групи R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> та (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> можуть 50 бути несумісні з набором груп, проілюстрованих на схемах, та у такий спосіб потребують застосування захисних груп (PG). Застосування захисних груп добре відоме у даній галузі техніки (див., наприклад, "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). З метою даного обговорення буде передбачатися, що такі захисні групи якщо буде потреба знаходяться на місцях. У деяких випадках 55 кінцевий продукт можна модифікувати додатково, наприклад, операціями із замісниками, з одержанням нового кінцевого продукту. Такі операції можуть включати, але не обмежуються ними, реакції відновлення, окиснення, алкілювання, ацилювання та гідролізу, які широко відомі фахівцям у даній галузі техніки. Отримані сполуки також можна перетворити у солі, особливо, фармацевтично прийнятні солі, за способом, 60 відомим per se.

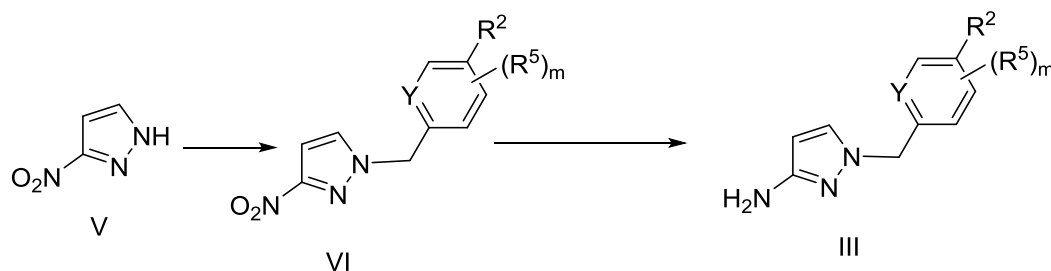
Сполуки загальної формули (II) можна одержати за реакцією амідного сполучення як заключної стадії (Схема 1). Як правило карбонову кислоту, що відповідає (IV) можна активувати перетворенням у відповідний хлорангідрид кислоти, типово за допомогою оксалілхлориду. Альтернативно, карбонову кислоту (IV) можна безпосередньо поєднувати з аміном (III), використовуючи реагент комбінації, як правило, HATU або HBTU. У певних випадках можуть утворюватися два продукти комбінації, які потім розділяють за допомогою препаративної ВЕРХ.

Схема 1



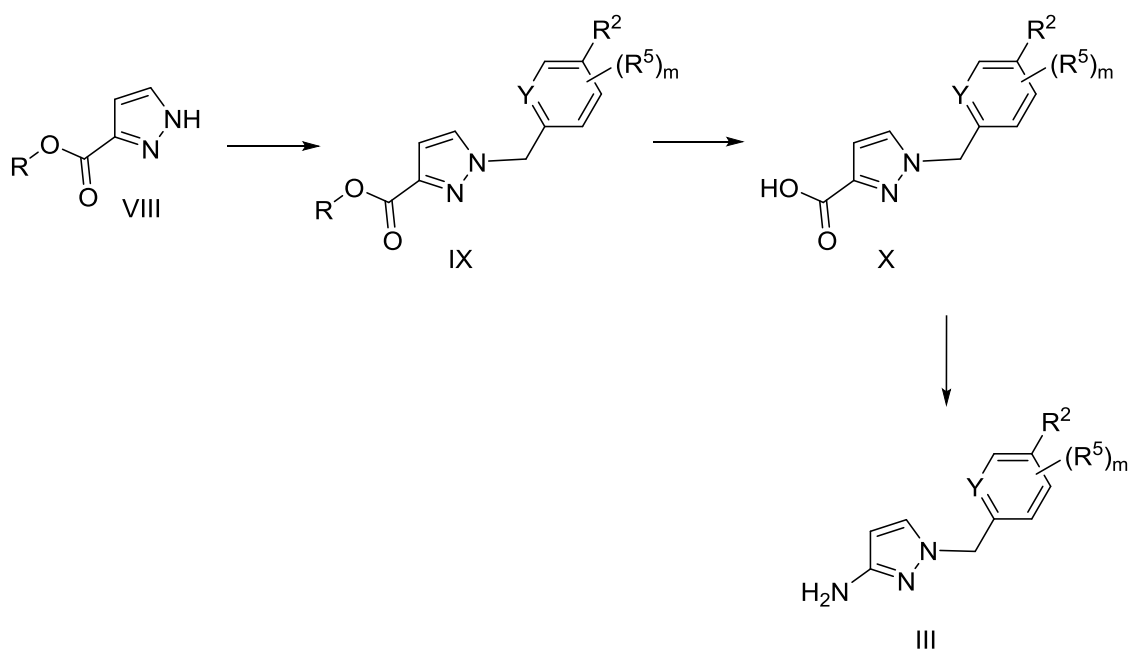
Цільовий первинний амінопіразол (III) можна отримати з нітропіразолу (V) через алкілювання (сполукою типу (VI)) та стадію відновлення. На стадії відновлення переважно використовують цинк, залізо або паладій.

Схема 2



Амінопіразоли типу (III) можна отримати у тому числі та за допомогою перегрупування Курціуса (Схема 3). Підходящий складний ефір піразол-3-карбонової кислоти (VIII) можна алкілювати з одержанням сполуки (IX). Омилення приводить до карбонової кислоти (X), а наступне перегрупування Курціуса приводить до амінопіразолу (III).

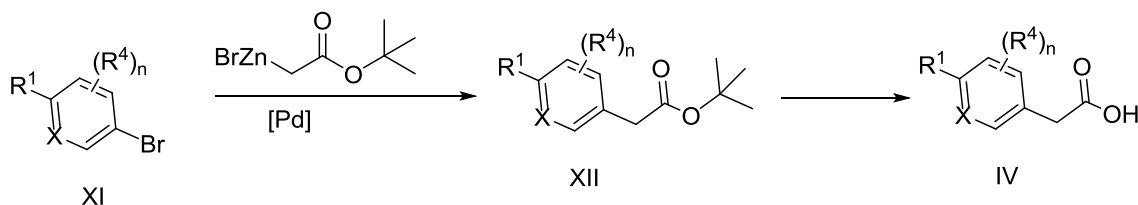
Схема 3



Відповідні бензилхлориди, бензилброміди або бензилмезилати, необхідні для стадій алкілювання, описаних на Схемах 2 (V→VI) та 3 (VIII→IX), можна отримати у відповідності зі стандартними літературними методиками, або як описано у прикладах

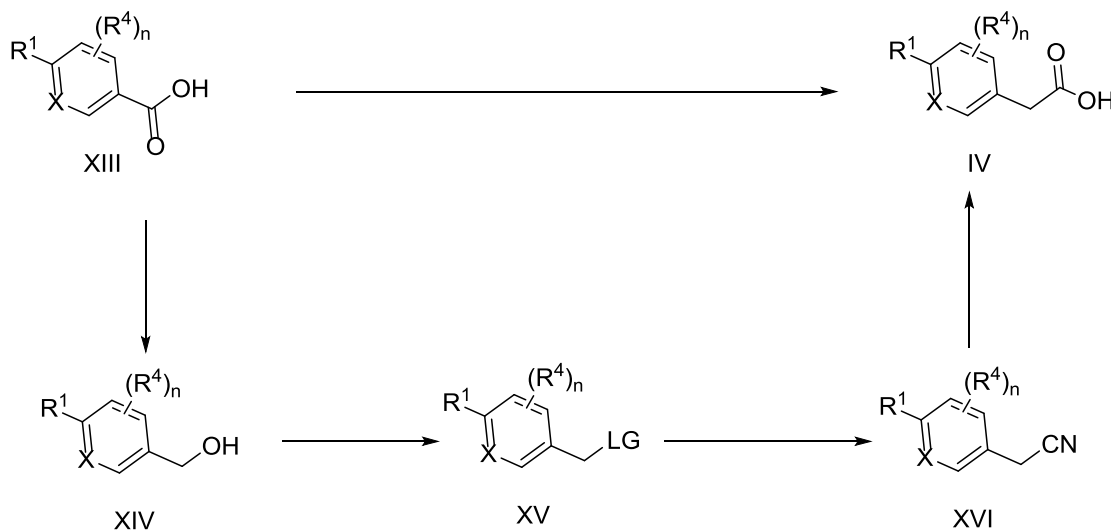
нижче.  
Карбонові кислоти типу (IV) можна отримати у відповідності з відомими методиками. Зокрема, сполучення Негіши (Схема 4), або подібне сполучення вуглець-вуглець між (гетеро)арилбромідом типу (XI) та бромідом (2-(трет-бутоксигрупою)-2-оксоетил)цинку(II) приводить до складного ефіру типу (XII): гідроліз, звичайно у кислих умовах, приводить до кислоти типу (IV). Бромід типу (XI) є або комерційно доступним, або його можна отримати у відповідності з відомими методиками (див. Експериментальну частину).

Схема 4



Альтернативно, бензойну кислоту типу (XIII) можна перетворити у кислоту типу (IV) за допомогою перегрупування Вольфа (Схема 5). Кислоту типу (XIII) можна відновити до спирту типу (XIV). Даний спирт потім можна активувати шляхом перетворення у сполука типу (XV), де LG являє собою відхідну групу, таку як хлорид, бромід, мезилат або тозилат, та гомологеноувати з одержанням нітрилу типу (XVI): Гідроліз потім приводить до кислоти типу (IV).

Схема 5



У кожному випадку, коли сполуки формули (I) отримуються у формі сумішей енантіомерів, енантіомери можна розділити, використовуючи методи, відомі фахівцям у даній галузі техніки: наприклад, шляхом утворення та розділення діастереомерних солей або за допомогою ВЕРХ на хіральній нерухомій фазі, такий як колонка Regis Whelk-O1(R,R) (10 мкм), колонка Daicel ChiralCel OD-H (5-10 мкм) або колонка Daicel ChiralCel IA (10 мкм), IC (5 мкм) або AD-H (5 мкм). Типові умови хіральної ВЕРХ являють собою ізократичну суміш елюенту А (EtOH, у присутності або за відсутності аміну, такого як триетиламін або діетиламін) та елюенту В (гептан), при швидкості потоку від 0,8 до 150 мл/хвил.

#### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Наступні приклади ілюструють винахід, але ніяким чином не обмежують його обсяг.

Скорочення: (використані у даній заявці та у приведеному вище описі)

Ас	Ацетил
водн.	Водний
Bn	Бензил
Bu	Бутил
CAS	Система кодування у реферативному журналі "Chemical Abstracts"
об'єдн.	Об'єднаний
конц.	Концентрований
DavePhos	2-Дициклогексилфосфіно-2'-(N,N-диметиламіно)біфеніл (CAS 213697-53-1)
dba	Дибензиліденацетон
DBU	1,8-Діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен
DIBAL	Гідрид діізобутилалюмінію
DIPEA	Діізопропілетиламін
Di-tBuXPhos	2-Ди-трет-бутилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (CAS 564483-19-8)
DMEM	Модифіковане по способу Дульбекко середовище Ігла
ДМФА	N,N-Диметилформамід
ДМСО	Диметилсульфоксид
ЕДТК	Етилендіамінтетраоцтова кислота
екв.	Еквівалент
Et	Етил
ФХ	Флеш-хроматографія
год.	година
HATU	Гексафторфосфат 3-оксид 1-[біс(диметиламіно)метиле́н]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5- <i>b</i> ]піридинію (CAS 148893-10-1)
HBTU	Гексафторфосфат О-бензотриазол-N,N,N',N'-тетраметилуронію (CAS 94790-37-1)
ВЕРХ	Високоєфективна рідинна хроматографія
<sup>i</sup> Bu	ізо-бутил
<sup>i</sup> Pr	ізо-пропіл
PX	Рідинна хроматографія
Me	Метил
MH <sup>+</sup>	Маса протонованої молекули
хвил.	хвилина
МС	Мас-спектроскопія
ЯМР	Ядерний магнітний резонанс
орг.	Органічний
PBS	Забуферений фосфатом фізіологічний розчин
PEPPSI-IPr	Дихлорид 1,3-біс(2,6-діізопропілфеніл)імідазоліден)-(3-хлорпіридил)паладію(II) (CAS 905459-27-0)
Ph	Феніл
Q-Phos	1,2,3,4,5-Пентафеніл-1'-(ди-трет-бутилфосфіно)-фероцен (CAS <a href="#">312959-24-3</a> )
к.т.	Кімнатна температура
RuPhos	2-Дициклогексилфосфіно-2',6'-діізопропоксибіфеніл (CAS 787618-22-8)
насич.	Насичений
p-н	Розчин
TBDMS	трет-Бутилдиметилсиліл
tBu	трет-Бутил
TEA	Триетиламін
ТФОК	Трифтороцтова кислота
ТГФ	Тетрагідрофуран
ТШХ	Тонкошарова хроматографія
t <sub>R</sub>	Час утримання
Xantphos	4,5-Біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (CAS 161265-03-8)
X-Phos	2-Дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (CAS 564483-18-7)

Одержання Прикладів

Загальні методики

5 Загальна методика 1 одержання хлорангідридів кислот. Цільову карбонову кислоту (1

екв.) розчиняють у толуолі (5 мл/ммоль). Додають ДМФА (приблизно 1 краплю/ммоль) та оксалілхлорид (1,5 екв.), та суміш перемішують при к.т. впродовж 2 год. Розчинники видаляють при зниженому тиску. Надлишок оксалілхлориду видаляють азеотропною відгонкою з толуолом при зниженому тиску, повторюючи її декілька разів. Залишок сушать у високому вакуумі з одержанням цільового сирого хлорангідриду кислоти.

Загальна методика 2 амідного сполучення. До р-ну цільового аміну (1 екв.) у діоксані (5 мл/ммоль) додають хлорангідрид кислоти (сирий, 1,1 екв.) Суміш нагрівають при температурі від 60 °С до 90 °С впродовж 1 год. (або довше, якщо реакція не завершена). Суміші дають охолотитися до к.т. та розчинники видаляють при зниженому тиску. Залишок безпосередньо очищують за допомогою автоматизованої ФХ, або за допомогою ВЕРХ, з одержанням цільового продукту. Альтернативно, продукт можна виділити шляхом кристалізації.

Загальна методика 3 амідного сполучення. Якщо не зазначено інше, суміш цільової карбонової кислоти (1 екв.), цільового аміну (1,5 екв.), N-метилморфоліну (4 екв.) та НВТУ (2 екв.) у ДМФА (близько 20 мл/екв.) перемішують до тих пір, поки реакція не завершиться (від декількох годин до ночі). Рівним чином можна використовувати інші основи, реагенти сполучення та/або розчинники, див. експериментальні подробиці. Розчинники видаляють при зниженому тиску. З метою виділення продукту необов'язково здійснюють обробку водою (у основних та/або кислих умовах). Залишок очищують за допомогою автоматизованої ФХ, або за допомогою ВЕРХ, з одержанням цільового продукту. Альтернативно, продукт можна виділити шляхом кристалізації.

Загальна методика 4 N-алкілювання 5-нітро-1H-піразолу.  $K_2CO_3$  або NaN додають до р-ну 5-нітро-1H-піразолу у ацетоні або ДМФА або ТГФ. Суміш перемішують впродовж 15-30 хвил. Додають цільовий електрофіл та  $Bu_4NBr$ . Суміш ретельно перемішують при к.т. до тих пір, поки реакція не завершиться. Суміш необов'язково фільтрують (якщо використовують  $K_2CO_3$ ) або гасять водою (якщо використовують NaN) та фільтрат упарюють при зниженому тиску. Залишок розподіляють між водою та EtOAc. Орг. шар сушать над  $MgSO_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ або за допомогою ВЕРХ забезпечує одержання цільового продукту.

Загальна методика 5 відновлення нітрогрупи. Fe або Zn додають до р-ну вихідної речовини у EtOH або ацетоні з насич. водн. р-ном  $NH_4Cl$ . Суміш нагрівають до 75 °С та перемішують при цій температурі до тих пір, поки реакція не завершиться (приблизно 1 год.). Суміші дають охолотитися до к.т. та фільтрують через целіт®. Розчинники видаляють при зниженому тиску з одержанням цільового сирого продукту.

Загальна методика 6 сполучення Негіші. Р-н бромарилу/бромгетероарилу, хлориду (2-(трет-бутокси)-2-оксоетил)цинку(II) ( $0,5M$  у  $Et_2O$ ), паладієвого каталізатору, та необов'язково ліганду у ТГФ перемішують при температурі між к.т. та 90 °С до тих пір, поки вихідні речовини не вичерпаються. Суміші дають охолотитися до к.т. та розчинники видаляють при зниженому тиску. Хроматографічне очищення забезпечує одержання цільової сполуки.

Загальна методика 7 гідролізу складного трет-бутилового ефіру. Отримують р-н складного ефіру та кислоти з необов'язковим  $CH_2Cl_2$  при 0 °С. Цю суміш перемішують при температурі при 0 °С, необов'язково нагріваючи до к.т., до тих пір, поки вихідна речовина не вичерпається. Розчинники видаляють при зниженому тиску з одержанням сирого цільової сполуки.

Загальна методика 9 N-алкілювання піридину. Суміш 2,5-дибромпіридину, аміну та DBU у ДМСО перемішують при 80 °С до тих пір, поки реакція не завершиться. При цьому декілька разів може знадобитися додавання аміну та DBU. Суміші дають охолотитися до к.т. та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою ФХ забезпечує одержання цільового продукту.

#### Аналітичні умови РХ-МС

Якщо не зазначено інше, використовували наступні умови для одержання даних аналітичної РХ-МС:

Умови 1: Ascentis Express, C18 2,7 мкм 2,1x30 мм, 5%  $CH_3CN/95\% H_2O$  з 0,05%  $NH_4OH \rightarrow 95\% CH_3CN$  впродовж 2,0 хвил., 1,4 мл/хвил.

Умови 2: колонка Waters Atlantis T3, C18, 5 мкм, 4,6 x 30 мм, 5%  $CH_3CN/95\% H_2O$  з 0,04% ТФОК  $\rightarrow 100\% CH_3CN$  впродовж 1,0 хвил., 4,5 мл/хвил.

Умови 3: колонка Zorbax SB-Aq, 3,5 мкм, 4,6x50 мм, 5%  $CH_3CN/95\% H_2O$  з 0,04% ТФОК  $\rightarrow 100\% CH_3CN$  впродовж 1,0 хвил., 4,5 мл/хвил.

Умови 4: Waters XBridge C18, 2,5 мкм, 4,6х30 мм, 5% CH<sub>3</sub>CN/95% H<sub>2</sub>O з 0,04% ТФОК→100% CH<sub>3</sub>CN впродовж 1,0 хвил., 4,5 мл/хвил.

Препаративна ВЕРХ

Реакційну суміш часто можна розділити за допомогою препаративної ВЕРХ.

5 Спеціаліст у даній галузі техніки легко знайде підходящі умови для кожного такого розділення.

Автоматизована ФХ

10 Класичну флеш-хроматографію у багатьох випадках замінюють автоматизованими системами. Це не змінює спосіб розділення *per se*. Спеціаліст у даній галузі техніки буде у змозі замінити класичний спосіб ФХ автоматизованим, та навпаки. Можна використовувати типові автоматизовані системи, такі як ті, що надаються, наприклад, Büchi, Isco (Combiflash), або Biotage.

15 трет-Бутил 2-(6-(диметиламіно)піридин-3-іл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6, використовуючи 5-бром-2-(диметиламіно)піридин (600 мг, 3,00 ммоль), хлорид 2-трет-бутоксид-2-оксоетилцинку (0,5М у Et<sub>2</sub>O, 9,0 мл, 4,5 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (275 мг, 0,300 ммоль) та Q-Phos (215 мг, 0,30 ммоль) у ТГФ (6,00 мл). Реакцію завершують через 4 год. при 70 °С. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→3:97→5:95→8:92→15:85, 20 г силікагелю, потік 20 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. 20 РХ-МС: *t<sub>R</sub>*=0,51 хвил., *m/z*<sup>+</sup>=237,09 (умови 2).

25 2-(6-(Диметиламіно)піридин-3-іл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7, використовуючи трет-бутил 2-(6-(диметиламіно)піридин-3-іл)ацетат (570 мг, 2,41 ммоль), HCl (4М у діоксані, 10 мл) та CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) при 0 °С. Суміш перемішують впродовж 30 хвил. при 0 °С, та впродовж 9 год. при к.т. Видалення розчинників при зниженому тиску забезпечує одержання сирової зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС: *t<sub>R</sub>*=0,27 хвил., *m/z*<sup>+</sup>=181,17 (умови 2).

30 1-(4-Метоксибензил)-3-нітро-1H-піразол. Отримують у відповідності із загальною методикою 4 з K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,07 г, 15,0 ммоль), 1-(хлорметил)-4-метоксибензолу (0,405 мл, 3,00 ммоль), 5-нітро-1H-піразолу (339 мг, 3,00 ммоль) та Bu<sub>4</sub>NBr (197 мг, 0,60 ммоль) у ацетоні (15 мл). Реакцію завершують через 3,5 год. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→5:95→10:90→15:85→25:75→35:65, 20 г силікагелю, потік 20 мл/хвил.) дає зазначений у заголовку продукт. РХ-МС: *t<sub>R</sub>*=0,81 хвил. (умови 3).

35 1-(4-Метоксибензил)-1H-піразол-3-амін. Отримують у відповідності із загальною методикою 5 з Fe (порошок, 592 мг, 10,7 ммоль), 1-(3-метоксибензил)-3-нітро-1H-піразолу (250 мг, 1,07 ммоль), EtOH (10 мл) та насич. водн. р-ну NH<sub>4</sub>Cl (1 мл). Реакцію завершують через 4 год. Це дає сирі зазначену у заголовку сполуку. РХ-МС: *t<sub>R</sub>*=0,53 хвил., *m/z*<sup>+</sup>=204,47 (умови 3).

40 1-(4-Метилбензил)-3-нітро-1H-піразол. Отримують у відповідності із загальною методикою 4 з K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,07 г, 15,0 ммоль), 1-(хлорметил)-4-метилбензолу (0,398 мл, 3,00 ммоль), 5-нітро-1H-піразолу (339 мг, 3,00 ммоль) та Bu<sub>4</sub>NBr (197 мг, 0,600 ммоль) у ацетоні (15 мл). Реакцію завершують через 3,5 год. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→5:95→10:90→15:85→25:75→35:65, 20 г силікагелю, потік 20 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС: *t<sub>R</sub>*=0,85 хвил. (умови 3).

45 1-(4-Метилбензил)-1H-піразол-3-амін. Отримують у відповідності із загальною методикою 5 з Fe (порошок, 592 мг, 10,7 ммоль), 1-(4-метилбензил)-3-нітро-1H-піразолу (233 мг, 1,07 ммоль), EtOH (10 мл) та насич. водн. р-ну NH<sub>4</sub>Cl (1 мл). Реакцію завершують через 1 год. Це забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС: *t<sub>R</sub>*=0,57 хвил., *m/z*<sup>+</sup>=188,48 (умови 3).

50 4-((3-Нітро-1H-піразол-1-іл)метил)бензонітрил. Отримують у відповідності із загальною методикою 4 з K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,07 г, 15,0 ммоль), 4-(бромметил)бензонітрилу (588 мг, 3,00 ммоль), 5-нітро-1H-піразолу (339 мг, 3,00 ммоль) та Bu<sub>4</sub>NBr (197 мг, 0,60 ммоль) у ацетоні (15 мл). Реакцію завершують через 3,5 год. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→5:95→10:90→15:85→25:75→35:65, 20 г силікагелю, потік 20 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС: *t<sub>R</sub>*=0,77 хвил. (умови 3).

60 4-((3-Аміно-1H-піразол-1-іл)метил)бензонітрил. Отримують у відповідності із загальною методикою 5 з Fe (порошок, 592 мг, 10,7 ммоль), 4-((3-нітро-1H-піразол-1-іл)метил)бензонітрилу (245 мг, 1,07 ммоль), EtOH (10 мл) та насич. водн. р-ну NH<sub>4</sub>Cl (1

мл). Реакцію завершують через 2,5 год. Це забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС:  $t_R=0,51$  хвил.,  $MH^+=199,46$  (умови 3).

5 1-(4-Етилбензил)-3-нітро-1Н-піразол. Отримують у відповідності із загальною методикою 4, використовуючи  $K_2CO_3$  (4,47 г, 32,3 ммоль), 4-етилбензилхлорид (0,962 мл, 6,47 ммоль), 5-нітро-1Н-піразол (731 мг, 6,47 ммоль) та  $Bu_4NBr$  (425 мг, 1,29 ммоль) у ацетоні (45 мл). Реакцію завершують через 24 год. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→5:95→10:90→15:85→25:75→35:65, 20 г силікагелю, потік 20 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС:  $t_R=0,89$  хвил. (умови 3).

10 1-(4-Етилбензил)-1Н-піразол-3-амін. Отримують у відповідності із загальною методикою 5, використовуючи Fe (2,56 г, 46,3 ммоль) та 1-(4-етилбензил)-3-нітро-1Н-піразол (1,07 г, 4,63 ммоль) у EtOH (30 мл) та насич. водн. розчині  $NH_4Cl$  (4 мл). Реакцію завершують через 20 год. та отримують сирі зазначену у заголовку сполуку. РХ-МС:  $t_R=0,63$  хвил.,  $MH^+=202,29$  (умови 3).

15 1-(4-Ізопропілбензил)-3-нітро-1Н-піразол. Отримують у відповідності із загальною методикою 4, використовуючи  $K_2CO_3$  (4,47 г, 32,3 ммоль), 4-ізопропілбензилхлорид (0,718 мл, 6,47 ммоль), 5-нітро-1Н-піразол (731 мг, 6,47 ммоль) та  $Bu_4NBr$  (425 мг, 1,29 ммоль) у ацетоні (45 мл). Реакцію завершують через 24 год. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→5:95→10:90→15:85→25:75→35:65, 20 г силікагелю, потік 20 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС:  $t_R=0,92$  хвил. (умови 3).

20 1-(4-Ізопропілбензил)-1Н-піразол-3-амін. Отримують у відповідності із загальною методикою 5, використовуючи Fe (1,83 г, 33,0 ммоль) та 1-(4-ізопропілбензил)-3-нітро-1Н-піразол (810 мг, 3,30 ммоль) у EtOH (30 мл) та насич. водн. розчині  $NH_4Cl$  (4 мл). Реакцію завершують через 20 год. та отримують сирі зазначену у заголовку сполуку. РХ-МС:  $t_R=0,67$  хвил.,  $MH^+=216,28$  (умови 3).

25 1-(4-(трет-Бутил)бензил)-3-нітро-1Н-піразол. Отримують у відповідності із загальною методикою 4, використовуючи  $K_2CO_3$  (4,47 г, 32,3 ммоль), 4-трет-бутилбензилхлорид (1,25 мл, 6,47 ммоль), 5-нітро-1Н-піразол (731 мг, 6,47 ммоль) та  $Bu_4NBr$  (425 мг, 1,29 ммоль) у ацетоні (45 мл). Реакцію завершують через 24 год. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→5:95→10:90→15:85→25:75→35:65, 20 г силікагелю, потік 20 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС:  $t_R=0,95$  хвил. (умови 3).

30 1-(4-(трет-Бутил)бензил)-1Н-піразол-3-амін. Отримують у відповідності із загальною методикою 5, використовуючи Fe (2,67 г, 48,2 ммоль) та 1-(4-(трет-бутил)бензил)-3-нітро-1Н-піразол (1,25 г, 4,82 ммоль) у EtOH (40 мл) та насич. водн. розчині  $NH_4Cl$  (5 мл). Реакцію завершують через 20 год. та отримують сирі зазначену у заголовку сполуку. РХ-МС:  $t_R=0,71$  хвил.,  $MH^+=230,21$  (умови 3).

35 1-(4-(Дифторметокси)бензил)-3-нітро-1Н-піразол. Отримують у відповідності із загальною методикою 4, використовуючи  $K_2CO_3$  (4,47 г, 32,3 ммоль), 4-дифторметоксибензилхлорид (1,25 мл, 6,47 ммоль), 5-нітро-1Н-піразол (731 мг, 6,47 ммоль) та  $Bu_4NBr$  (425 мг, 1,29 ммоль) у ацетоні (45 мл). Реакцію завершують через 5 год. при к.т. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→5:95→10:90→15:85→25:75→35:65, 20 г силікагелю, потік 20 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС:  $t_R=0,85$  хвил. (умови 3).

40 1-(4-(Дифторметокси)бензил)-1Н-піразол-3-амін. Отримують у відповідності із загальною методикою 5, використовуючи Fe (2,77 г, 50,1 ммоль) та 1-(4-(дифторметокси)бензил)-3-нітро-1Н-піразол (1,35 г, 5,01 ммоль) у EtOH (40 мл) та насич. водн. розчині  $NH_4Cl$  (5 мл). Реакцію завершують через 45 хвил. та отримують сирі зазначену у заголовку сполуку. РХ-МС:  $t_R=0,60$  хвил.,  $MH^+=240,09$  (умови 3).

45 3-Нітро-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1Н-піразол. Отримують у відповідності із загальною методикою 4, використовуючи  $K_2CO_3$  (4,47 г, 32,3 ммоль), 4-трифторметоксибензилхлорид (1,36 г, 6,47 ммоль), 5-нітро-1Н-піразол (731 мг, 6,47 ммоль) та  $Bu_4NBr$  (425 мг, 1,29 ммоль) у ацетоні (45 мл). Реакцію завершують через 24 год. при к.т. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→5:95→10:90→15:85→25:75→35:65, 20 г силікагелю, потік 20 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС:  $t_R=0,90$  хвил. (умови 3).

50 1-(4-(Трифторметокси)бензил)-1Н-піразол-3-амін. Отримують у відповідності із загальною методикою 5, використовуючи Fe (2,25 г, 40,7 ммоль) та 3-нітро-1-(4-(трифторметокси)бензил)-1Н-піразол (1,17 г, 4,07 ммоль) у EtOH (40 мл) та насич. водн.

розчині  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 мл). Реакцію завершують через 20 год. при  $75^\circ\text{C}$  та отримують сиру зазначену у заголовку сполуку. РХ-МС:  $t_R=0,67$  хвил.,  $MH^+=257,94$  (умови 3).

5 1-(3,4-Дифторбензил)-3-нітро-1H-піразол. Отримують у відповідності із загальною методикою 4, використовуючи  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4,47 г, 32,3 ммоль), 4-(хлорметил)-1,2-дифторбензол (1,05 г, 6,47 ммоль), 5-нітро-1H-піразол (731 мг, 6,47 ммоль) та  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  (425 мг, 1,29 ммоль) у ацетоні (45 мл). Реакцію завершують через 3 год. при к.т. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→5:95→10:90→15:85→25:75→35:65, 20 г силікагелю, потік 20 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС:  $t_R=0,83$  хвил. (умови 3).

10 1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-амін. Отримують у відповідності із загальною методикою 5, використовуючи Fe (2,73 г, 49,3 ммоль) та 1-(3,4-дифторбензил)-3-нітро-1H-піразол (1,18 г, 4,93 ммоль) у EtOH (40 мл) та насич. водн. розчині  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (4 мл). Реакцію завершують через 5 днів при  $75^\circ\text{C}$  та отримують сиру зазначену у заголовку сполуку. РХ-МС:  $t_R=0,56$  хвил.,  $MH^+=210,23$  (умови 3).

15 1-(3-Фтор-4-(трифторметокси)бензил)-3-нітро-1H-піразол. Отримують у відповідності із загальною методикою 4, використовуючи  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,53 г, 18,3 ммоль), 4-(бромметил)-2-фтор-1-(трифторметокси)бензол (1,00 г, 3,66 ммоль), 5-нітро-1H-піразол (414 мг, 3,66 ммоль) та  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  (241 мг, 0,733 ммоль) у ацетоні (45 мл). Реакцію завершують через 5 год. при к.т. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→5:95→10:90→15:85→25:75→35:65, 20 г силікагелю, потік 20 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС:  $t_R=0,90$  хвил. (умови 3).

20 1-(3-Фтор-4-(трифторметокси)бензил)-1H-піразол-3-амін. Отримують у відповідності із загальною методикою 5, використовуючи Fe (1,70 г, 30,8 ммоль) та 1-(3-фтор-4-(трифторметокси)бензил)-3-нітро-1H-піразол (940 мг, 3,08 ммоль) у EtOH (40 мл) та насич. водн. розчині  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (4 мл). Реакцію завершують через 4 год. при  $75^\circ\text{C}$  та отримують сиру зазначену у заголовку сполуку. РХ-МС:  $t_R=0,69$  хвил.,  $MH^+=276,13$  (умови 3).

30 1-(3-Фтор-4-(трифторметил)бензил)-3-нітро-1H-піразол. Отримують у відповідності із загальною методикою 4, використовуючи  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4,47 г, 32,4 ммоль), 4-(хлорметил)-2-фтор-1-(трифторметил)бензол (1,38 г, 6,47 ммоль), 5-нітро-1H-піразол (732 мг, 6,47 ммоль) та  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  (426 мг, 1,29 ммоль) у ацетоні (45 мл). Реакцію завершують через 24 год. при к.т. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→5:95→10:90→15:85→25:75→35:65, 20 г силікагелю, потік 20 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС:  $t_R=0,89$  хвил. (умови 3).

35 1-(3-Фтор-4-(трифторметил)бензил)-1H-піразол-3-амін. Отримують у відповідності із загальною методикою 5, використовуючи Fe (2,33 г, 42,2 ммоль) та 1-(3-фтор-4-(трифторметил)бензил)-3-нітро-1H-піразол (1,22 г, 4,22 ммоль) у EtOH (40 мл) та насич. водн. розчині  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (4 мл). Реакцію завершують через 6 год. при  $75^\circ\text{C}$  та отримують сиру зазначену у заголовку сполуку. РХ-МС:  $t_R=0,67$  хвил.,  $MH^+=260,11$  (умови 3).

40 3-Нітро-1-(3,4,5-трифторбензил)-1H-піразол. Отримують у відповідності із загальною методикою 4, використовуючи  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4,47 г, 32,4 ммоль), 3,4,5-трифторбензилхлорид (1,17 г, 6,47 ммоль), 5-нітро-1H-піразол (732 мг, 6,47 ммоль) та  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  (426 мг, 1,29 ммоль) у ацетоні (45 мл). Реакцію завершують через 24 год. при к.т. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→5:95→10:90→15:85→25:75→35:65, 20 г силікагелю, потік 20 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС:  $t_R=0,85$  хвил. (умови 3).

45 1-(3,4,5-Трифторбензил)-1H-піразол-3-амін. Отримують у відповідності із загальною методикою 5, використовуючи Fe (2,45 г, 44,3 ммоль) та 3-нітро-1-(3,4,5-трифторбензил)-1H-піразол (1,14 г, 4,43 ммоль) у EtOH (40 мл) та насич. водн. розчині  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (4 мл). Реакцію завершують через 6 год. при  $75^\circ\text{C}$  та отримують сиру зазначену у заголовку сполуку. РХ-МС:  $t_R=0,60$  хвил.,  $MH^+=228,16$  (умови 3).

50 1-(4-Фтор-3,5-диметилбензил)-3-нітро-1H-піразол. Отримують у відповідності із загальною методикою 4, використовуючи  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3,18 г, 23,0 ммоль), 4-фтор-3,5-диметилбензилбромід (1,00 г, 4,61 ммоль), 5-нітро-1H-піразол (521 мг, 4,61 ммоль) та  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  (303 мг, 0,921 ммоль) у ацетоні (45 мл). Реакцію завершують через 30 год. при к.т. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→5:95→10:90→15:85→25:75→35:65, 20 г силікагелю, потік 20 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС:  $t_R=0,90$  хвил. (умови 3).

60 1-(4-Фтор-3,5-диметилбензил)-1H-піразол-3-амін. Отримують у відповідності із загальною методикою 5, використовуючи Fe (2,44 г, 44,1 ммоль) та 1-(4-фтор-3,5-

диметилбензил)-3-нітро-1H-піразол (1,10 г, 4,41 ммоль) у EtOH (40 мл) та насич. водн. розчині  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (4 мл). Реакцію завершують через 30 год. при 75 °C та отримують сирину зазначену у заголовку сполуку. РХ-МС:  $t_R=0,64$  хвил.,  $\text{MH}^+=220,24$  (умови 3).

5 1-(4-Хлор-3-фторбензил)-3-нітро-1H-піразол. Отримують у відповідності із загальною методикою 4, використовуючи  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,55 г, 11,2 ммоль), 4-хлор-3-фторбензилбромід (500 мг, 2,24 ммоль), 5-нітро-1H-піразол (253 мг, 2,24 ммоль) та  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  (147 мг, 0,447 ммоль) у ацетоні (11 мл). Реакцію завершують через 4 год. при к.т. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→5:95→10:90→15:85→25:75→35:65, 20 г силікагелю, потік 20 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС:  $t_R=0,86$  хвил. (умови 2).

10 1-(4-Хлор-3-фторбензил)-1H-піразол-3-амін. Отримують у відповідності із загальною методикою 5, використовуючи Fe (876 мг, 15,8 ммоль) та 1-(4-хлор-3-фторбензил)-3-нітро-1H-піразол (405 мг, 1,58 ммоль) у EtOH (30 мл) та насич. водн. розчині  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (4 мл). Реакцію завершують через 18 год. при 75 °C та отримують сирину зазначену у заголовку сполуку. РХ-МС:  $t_R=0,61$  хвил.,  $\text{MH}^+=226,13$  (умови 3).

15 1-(4-Хлор-3-(трифторметокси)бензил)-3-нітро-1H-піразол. Отримують у відповідності із загальною методикою 4, використовуючи  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,55 г, 11,2 ммоль), 4-хлор-3-трифторметоксибензилбромід (648 мг, 2,24 ммоль), 5-нітро-1H-піразол (253 мг, 2,24 ммоль) та  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  (147 мг, 0,447 ммоль) у ацетоні (11 мл). Реакцію завершують через 4 год. при к.т. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→5:95→10:90→15:85→25:75→35:65, 20 г силікагелю, потік 20 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС:  $t_R=0,95$  хвил. (умови 2).

20 1-(4-Хлор-3-(трифторметокси)бензил)-1H-піразол-3-амін. Отримують у відповідності із загальною методикою 5, використовуючи Fe (1,01 г, 18,3 ммоль) та 1-(4-хлор-3-(трифторметокси)бензил)-3-нітро-1H-піразол (587 мг, 1,83 ммоль) у EtOH (30 мл) та насич. водн. розчині  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (4 мл). Реакцію завершують через 18 год. при 75 °C та отримують сирину зазначену у заголовку сполуку. РХ-МС:  $t_R=0,73$  хвил.,  $\text{MH}^+=292,16$  (умови 3).

25 1-(4-Хлор-3-(трифторметил)бензил)-3-нітро-1H-піразол. Отримують у відповідності із загальною методикою 4, використовуючи  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,55 г, 11,2 ммоль), 4-хлор-3-трифторметилбензилбромід (612 мг, 2,24 ммоль), 5-нітро-1H-піразол (253 мг, 2,24 ммоль) та  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  (147 мг, 0,447 ммоль) у ацетоні (11 мл). Реакцію завершують через 4 год. при к.т. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→5:95→10:90→15:85→25:75→35:65, 20 г силікагелю, потік 20 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС:  $t_R=0,92$  хвил. (умови 2).

30 1-(4-Хлор-3-(трифторметил)бензил)-1H-піразол-3-амін. Отримують у відповідності із загальною методикою 5, використовуючи Fe (1,24 г, 22,4 ммоль) та 1-(4-хлор-3-(трифторметил)бензил)-3-нітро-1H-піразол (684 мг, 2,24 ммоль) у EtOH (30 мл) та насич. водн. розчині  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (4 мл). Реакцію завершують через 18 год. при 75 °C та отримують сирину зазначену у заголовку сполуку. РХ-МС:  $t_R=0,71$  хвил.,  $\text{MH}^+=276,12$  (умови 3).

35 1-(3,5-Дифтор-4-метоксибензил)-3-нітро-1H-піразол. Отримують у відповідності із загальною методикою 4, використовуючи  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,55 г, 11,2 ммоль), 3,5-дифтор-4-метоксибензилбромід (530 мг, 2,24 ммоль), 5-нітро-1H-піразол (253 мг, 2,24 ммоль) та  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  (147 мг, 0,447 ммоль) у ацетоні (11 мл). Реакцію завершують через 4 год. при к.т. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→5:95→10:90→15:85→25:75→35:65, 20 г силікагелю, потік 20 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС:  $t_R=0,83$  хвил. (умови 2).

40 1-(3,5-Дифтор-4-метоксибензил)-1H-піразол-3-амін. Отримують у відповідності із загальною методикою 5, використовуючи Fe (980 мг, 17,7 ммоль) та 1-(3,5-дифтор-4-метоксибензил)-3-нітро-1H-піразол (477 мг, 1,77 ммоль) у EtOH (30 мл) та насич. водн. розчині  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (4 мл). Реакцію завершують через 4 год. при 75 °C та отримують сирину зазначену у заголовку сполуку. РХ-МС:  $t_R=0,59$  хвил.,  $\text{MH}^+=240,11$  (умови 3).

45 1-(4-Метокси-3-(трифторметил)бензил)-3-нітро-1H-піразол. Отримують у відповідності із загальною методикою 4, використовуючи  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,55 г, 11,2 ммоль), 4-метокси-3-трифторбензилбромід (530 мг, 2,24 ммоль), 5-нітро-1H-піразол (253 мг, 2,24 ммоль) та  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  (147 мг, 0,447 ммоль) у ацетоні (11 мл). Реакцію завершують через 17 год. при к.т. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→5:95→10:90→15:85→25:75→35:65, 20 г силікагелю, потік 20 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС:  $t_R=0,87$  хвил. (умови 2).

60 1-(4-Метокси-3-(трифторметил)бензил)-1H-піразол-3-амін. Отримують у відповідності

із загальною методикою 5, використовуючи Fe (947 мг, 17,1 ммоль) та 1-(4-метокси-3-(трифторметил)бензил)-3-нітро-1H-піразол (516 мг, 1,71 ммоль) у EtOH (30 мл) та насич. водн. розчині  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (4 мл). Реакцію завершують через 1 год. при 75 °C та отримують сирину зазначену у заголовку сполуку. PX-MC:  $t_R=0,66$  хвил.,  $\text{MH}^+=272,16$  (умови 3).

5 1-(4-Фтор-3-метилбензил)-3-нітро-1H-піразол. Отримують у відповідності із загальною методикою 4, використовуючи  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3,51 г, 25,4 ммоль), 4-фтор-3-метилбензилбромід (1,03 г, 5,08 ммоль), 5-нітро-1H-піразол (574 мг, 5,08 ммоль) та  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  (334 мг, 1,02 ммоль) у ацетоні (45 мл). Реакцію завершують через 8 год. при к.т. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→5:95→10:90→15:85→25:75→35:65, 20 г силікагелю, потік 20 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. PX-MC:  $t_R=0,86$  хвил. (умови 3).

10 1-(4-Фтор-3-метилбензил)-1H-піразол-3-амін. Отримують у відповідності із загальною методикою 5, використовуючи Fe (2,45 г, 44,2 ммоль) та 1-(4-фтор-3-метилбензил)-3-нітро-1H-піразол (1,04 г, 4,42 ммоль) у EtOH (40 мл) та насич. водн. розчині  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (4 мл). Реакцію завершують через 20 год. при 75 °C та отримують сирину зазначену у заголовку сполуку. PX-MC:  $t_R=0,59$  хвил.,  $\text{MH}^+=206,27$  (умови 3).

15 1-(3-Хлор-4-фторбензил)-3-нітро-1H-піразол. Отримують у відповідності із загальною методикою 4, використовуючи  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3,51 г, 25,4 ммоль), 3-хлор-4-фторбензилхлорид (909 мг, 5,08 ммоль), 5-нітро-1H-піразол (574 мг, 5,08 ммоль) та  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  (334 мг, 1,02 ммоль) у ацетоні (45 мл). Реакцію завершують через 8 год. при к.т. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→5:95→10:90→15:85→25:75→35:65, 20 г силікагелю, потік 20 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. PX-MC:  $t_R=0,86$  хвил. (умови 3).

20 1-(3-Хлор-4-фторбензил)-1H-піразол-3-амін. Отримують у відповідності із загальною методикою 5, використовуючи Fe (433 мг, 7,82 ммоль) та 1-(3-хлор-4-фторбензил)-3-нітро-1H-піразол (200 мг, 0,782 ммоль) у EtOH (20 мл) та насич. водн. розчині  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 мл). Реакцію завершують через 20 год. при 75 °C та отримують сирину зазначену у заголовку сполуку. PX-MC:  $t_R=0,61$  хвил.,  $\text{MH}^+=226,12$  (умови 3).

25 1-(3-Фтор-4-метилбензил)-3-нітро-1H-піразол. Отримують у відповідності із загальною методикою 4, використовуючи  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3,51 г, 25,4 ммоль), 3-фтор-4-метилбензилхлорид (805 мг, 5,08 ммоль), 5-нітро-1H-піразол (574 мг, 5,08 ммоль) та  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  (334 мг, 1,02 ммоль) у ацетоні (45 мл). Реакцію завершують через 3 год. при к.т. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→5:95→10:90→15:85→25:75→35:65, 20 г силікагелю, потік 20 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. PX-MC:  $t_R=0,86$  хвил. (умови 3).

30 1-(3-Фтор-4-метилбензил)-1H-піразол-3-амін. Отримують у відповідності із загальною методикою 5, використовуючи Fe (2,21 г, 40,0 ммоль) та 1-(3-фтор-4-метилбензил)-3-нітро-1H-піразол (940 мг, 4,00 ммоль) у EtOH (40 мл) та насич. водн. розчині  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (4 мл). Реакцію завершують через 2 год. при 75 °C та отримують сирину зазначену у заголовку сполуку. PX-MC:  $t_R=0,59$  хвил.,  $\text{MH}^+=206,26$  (умови 3).

35 6-((3-Нітро-1H-піразол-1-іл)метил)нікотинонітрил. Отримують у відповідності із загальною методикою 4, використовуючи  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3,51 г, 25,4 ммоль), 6-(бромметил)нікотинонітрил (1000 мг, 5,08 ммоль), 5-нітро-1H-піразол (574 мг, 5,08 ммоль) та  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  (334 мг, 1,02 ммоль) у ацетоні (45 мл). Реакцію завершують через 3 дні при к.т. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→5:95→10:90→15:85→25:75→35:65, 20 г силікагелю, потік 20 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. PX-MC:  $t_R=0,67$  хвил. (умови 3).

40 6-((3-Аміно-1H-піразол-1-іл)метил)нікотинонітрил. Отримують у відповідності із загальною методикою 5, використовуючи Fe (1,05 г, 18,5 ммоль) та 6-((3-нітро-1H-піразол-1-іл)метил)нікотинонітрил (425 мг, 1,85 ммоль) у EtOH (30 мл) та насич. водн. розчині  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3 мл). Реакцію завершують через 1 год. при 75 °C та отримують сирину зазначену у заголовку сполуку. PX-MC:  $t_R=0,40$  хвил.,  $\text{MH}^+=200,28$  (умови 3).

45 5-Метокси-2-((3-нітро-1H-піразол-1-іл)метил)піридин. Отримують у відповідності із загальною методикою 4, використовуючи  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4,39 г, 31,7 ммоль), 2-(хлорметил)-5-метоксипіридин (1000 мг, 6,35 ммоль), 5-нітро-1H-піразол (717 мг, 6,35 ммоль) та  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  (417 мг, 1,27 ммоль) у ацетоні (45 мл). Реакцію завершують через 3 дні при к.т. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→5:95→10:90→15:85→25:75→35:65, 20 г силікагелю, потік 20 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. PX-MC:  $t_R=0,66$  хвил. (умови 3).

50 1-((5-Метоксипіридин-2-іл)метил)-1H-піразол-3-амін. Отримують у відповідності із

загальною методикою 5, використовуючи Fe (1,36 г, 24,6 ммоль) та 5-метокси-2-((3-нітро-1H-піразол-1-іл)метил)піридин (575 мг, 2,46 ммоль) у EtOH (20 мл) та насич. водн. розчині NH<sub>4</sub>Cl (3 мл). Реакцію завершують через 18 год. при 75 °C та отримують сиру зазначену у заголовку сполуку. РХ-МС: t<sub>R</sub>=0,38 хвил., МН<sup>+</sup>=205,28 (умови 3).

- 5 Наступні приклади отримували у відповідності із загальними методиками 1 та 2 з підходящих карбонових кислот та амінопіразолів:

Приклад №	Назва	РХ-МС (t <sub>R</sub> ; МН <sup>+</sup> ; умови)
1	N-[1-(4-Хлорбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід	1,42 хвил.; 368,16; умови 1
2	N-[1-(4-Хлорбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-диметиламінофеніл)-ацетамід	1,22 хвил.; 369,15; умови 1
3	2-(4-Диметиламінофеніл)-N-[1-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	1,13 хвил.; 353,18; умови 1
4	2-(6-Диметиламінопіридин-3-іл)-N-[1-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,53 хвил.; 354,18; умови 2
5	N-[1-(4-Хлорбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(6-диметиламінопіридин-3-іл)-ацетамід	0,57 хвил.; 370,11; умови 2
6	N-[1-(4-Фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід	1,33 хвил.; 352,18; умови 1
7	2-(4-Ізопропілфеніл)-N-[1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,92 хвил.; 364,30; умови 3
8	2-(4-Диметиламінофеніл)-N-[1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,62 хвил.; 365,25; умови 3
9	2-(4-Ізопропілфеніл)-N-[1-(4-метилбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,95 хвил.; 348,30; умови 3
10	2-(4-Диметиламінофеніл)-N-[1-(4-метилбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,65 хвил.; 349,30; умови 3
11	N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід	0,90 хвил.; 359,26; умови 3
12	N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-диметиламінофеніл)-ацетамід	0,59 хвил.; 360,31; умови 3
13	2-(6-Диметиламінопіридин-3-іл)-N-[1-(4-метилбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,64 хвил.; 350,26; умови 3
14	2-(6-Диметиламінопіридин-3-іл)-N-[1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,61 хвил.; 366,32; умови 3
15	N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(6-диметиламінопіридин-3-іл)-ацетамід	0,59 хвил.; 361,28; умови 3
16	2-(4-Диметиламінофеніл)-N-[1-(4-етилбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,69 хвил.; 363,19; умови 3
17	2-(4-Диметиламінофеніл)-N-[1-(4-ізопропілбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,72 хвил.; 377,16; умови 3
18	N-[1-(4-трет-Бутилбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-диметиламінофеніл)-ацетамід	0,75 хвил.; 391,21; умови 3
19	N-[1-(4-Дифторметоксибензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-диметиламінофеніл)-ацетамід	0,67 хвил.; 401,07; умови 3
20	2-(4-Диметиламінофеніл)-N-[1-(4-трифтор-метоксибензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,71 хвил.; 419,18; умови 3
21	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-диметиламінофеніл)-ацетамід	0,64 хвил.; 371,12; умови 3
22	2-(4-Диметиламінофеніл)-N-[1-(4-фтор-3-трифторметоксибензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,72 хвил.; 437,17; умови 3
23	2-(4-Диметиламінофеніл)-N-[1-(4-фтор-3-трифторметилбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,70 хвил.; 421,17; умови 3
24	2-(4-Диметиламінофеніл)-N-[1-(3,4,5-трифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,66 хвил.; 389,10; умови 3
25	2-(4-Диметиламінофеніл)-N-[1-(4-фтор-3,5-диметилбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,70 хвил.; 381,15; умови 3

Приклад №	Назва	PX-МС ( $t_R$ ; $MH^+$ ; умови)
26	N-[1-(4-Хлор-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-диметиламінофеніл)-ацетамід	0,67 хвил.; 387,04; умови 3
27	N-[1-(4-Хлор-3-трифторметилбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-диметиламінофеніл)-ацетамід	0,72 хвил.; 437,18; умови 3
28	N-[1-(3,5-Дифтор-4-метоксибензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-диметиламінофеніл)-ацетамід	0,65 хвил.; 401,08; умови 3
29	2-(4-Диметиламінофеніл)-N-[1-(4-метокси-3-трифторметилбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,70 хвил.; 433,16; умови 3
30	2-(4-Диметиламінофеніл)-N-[1-(4-фтор-3-метилбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,66 хвил.; 367,1; умови 3
31	N-[1-(3-Хлор-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-диметиламінофеніл)-ацетамід	0,67 хвил.; 387,11; умови 3
32	2-(4-Диметиламінофеніл)-N-[1-(3-фтор-4-метилбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,66 хвил.; 367,13; умови 3
33	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-диметиламінофеніл)-ацетамід	0,53 хвил.; 361,07; умови 3
34	N-[1-(4-Хлор-3-трифторметоксибензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-диметиламінофеніл)-ацетамід	0,74 хвил.; 453,17; умови 3
35	2-(6-Диметиламінопіридин-3-іл)-N-[1-(4-етилбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,68 хвил.; 364,18; умови 3
36	N-[1-(4-Дифторметоксибензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(6-диметиламінопіридин-3-іл)-ацетамід	0,66 хвил.; 401,95; умови 3
37	2-(6-Диметиламінопіридин-3-іл)-N-[1-(4-трифторметоксибензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,70 хвил.; 420,16; умови 3
38	2-(6-Диметиламінопіридин-3-іл)-N-[1-(3-фтор-4-метилбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,66 хвил.; 368,13; умови 3
39	2-(6-Диметиламінопіридин-3-іл)-N-[1-(4-фтор-3-метилбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,65 хвил.; 368,13; умови 3
40	N-[1-(3-Хлор-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(6-диметиламінопіридин-3-іл)-ацетамід	0,66 хвил.; 388,08; умови 3
41	2-(6-Диметиламінопіридин-3-іл)-N-[1-(3,4,5-трифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,65 хвил.; 390,09; умови 3
42	N-[1-(4-Хлор-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(6-диметиламінопіридин-3-іл)-ацетамід	0,66 хвил.; 388,06; умови 3
43	N-[1-(3,5-Дифтор-4-метоксибензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(6-диметиламінопіридин-3-іл)-ацетамід	0,65 хвил.; 401,91; умови 3
44	2-(4-Диметиламінофеніл)-N-[1-(5-метоксипіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,51 хвил.; 366,12; умови 3
45	N-[1-(4-Метоксибензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетамід	0,90 хвил.; 420,16; умови 3
46	N-[1-(4-Фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетамід	0,90 хвил.; 408,10; умови 3
47	N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетамід	0,88 хвил.; 415,15; умови 3

2-(6-Бромпіридин-3-іл)оцтова кислота. 2-(6-Бромпіридин-3-іл)ацетонітрil (370 мг, 1,88 ммоль) розводять у конц. водн. HCl (2,8 мл) та суміш перемішують при 100 °C впродовж 90 хвил. Суміші дають охолотитися до к.т. та ретельно упарюють при зниженому тиску. Додають воду. Суміш фільтрують з виділенням сирого зазначеного у заголовку продукту. PX-МС:  $t_R$ =0,54 хвил.,  $MH^+$ =214,96 (умови 3).

2-(6-Бромпіридин-3-іл)-N-(1-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл)ацетамід. Отримують у відповідності із загальною методикою 3, виходячи з 2-(6-бромпіридин-3-іл)оцтової кислоти (286 мг, 1,32 ммоль) та 1-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-аміну (253 мг, 1,32 ммоль). PX-МС:  $t_R$ =0,80 хвил.,  $MH^+$ =388,96 (умови 3).

Приклад 48, 2-[6-(етилметиламіно)-піридин-3-іл]-N-[1-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід. 2-(6-Бромпіридин-3-іл)-N-(1-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл)ацетамід (50 мг, 0,13 ммоль) розчиняють у толуолі (3,0 мл) та р-н нагрівають до 100 °C. Додають

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (2,4 мг, 0,0026 ммоль), аддукт хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',6'-ди-ізо-пропокси-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетилфеніл)]паладій(II) - метил-трет-бутиловий ефір (CAS 1028206-60-1, 37 мг, 0,051 ммоль),  $\text{NaO}^t\text{Bu}$  (19 мг, 0,19 ммоль) та р-н етилметиламіну (9,1 мг, 0,15 ммоль) у толуолі (1,0 мл). Суміш перемішують при 100 °С

5 впродовж 1,5 год. та дають охолотитися до к.т. Розчинники видаляють при зниженому тиску, та залишок змішують з  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1,0 мл), водою (2 краплі) та  $\text{Et}_3\text{N}$  (2 краплі). Суміш фільтрують, та фільтрат очищують за допомогою ВЕРХ з одержанням Прикладу 48. РХ-МС:  $t_R=0,64$  хвил.,  $\text{MH}^+=368,01$  (умови 3).

Етил 2-(4-(3,3-дифторазетидин-1-іл)феніл)ацетат. Xantphos (24 мг, 0,041 ммоль),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (7 мг, 0,03 ммоль) та  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (670 мг, 2,06 ммоль) додають до р-ну етил 4-бромфенілацетату (250 мг, 1,03 ммоль) у толуолі (8 мл). Суміш швидко нагрівають до 100 °С та додають гідрохлорид 3,3-дифторазетидину (266 мг, 2,06 ммоль). Суміш перемішують впродовж 18 год. при 100 °С та дають охолотитися до к.т. Суміш фільтрують через целіт® та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→3:97→5:95→8:92→15:85, 20 г силікагелю, потік 20 мл/хвил.) забезпечує одержання

2-(4-(3,3-Дифторазетидин-1-іл)феніл)оцтова кислота. Р-н етил 2-(4-(3,3-дифторазетидин-1-іл)феніл)ацетату (115 мг, 0,451 ммоль) у EtOH (2 мл) та 2,5М водн. NaOH (2 мл) перемішують при к.т. впродовж 18 год. Розчинники частково видаляють при зниженому тиску, та залишок суспендують у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл). Цю суміш промивають 1М водн. HCl, та фази розділяють. Орг. шар сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску з одержанням сирого зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС:  $t_R=0,72$  хвил.,  $\text{MH}^+=269,16$  (умови 3).

Етил 2-(4-(азетидин-1-іл)феніл)ацетат. Xantphos (48 мг, 0,082 ммоль),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (14 мг, 0,062 ммоль) та  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,34 г, 4,11 ммоль) додають до р-ну етил 4-бромфенілацетату (500 мг, 2,06 ммоль) у толуолі (8 мл). Суміш швидко нагрівають до 100 °С та додають гідрохлорид азетидину (0,28 мл, 4,11 ммоль). Суміш перемішують впродовж 4 год. при 100 °С та дають охолотитися до к.т. Суміш фільтрують через целіт® та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→3:97→5:95→8:92→15:85, 20 г силікагелю, потік 20 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС:  $t_R=0,60$  хвил.,  $\text{MH}^+=220,26$  (умови 3).

2-(4-(Азетидин-1-іл)феніл)оцтова кислота. Р-н етил 2-(4-(азетидин-1-іл)феніл)ацетату (150 мг, 0,684 ммоль) у EtOH (1 мл) та 2,5М водн. р-ні NaOH (1 мл) перемішують при к.т. впродовж 18 год. Розчинники частково видаляють при зниженому тиску, та залишок суспендують у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл). Цю суміш промивають 1М водн. р-ном HCl, та фази розділяють. Орг. шар сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску з одержанням сирого зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС:  $t_R=0,40$  хвил. (умови 3).

2-Фтор-4-((3-нітро-1Н-піразол-1-іл)метил)бензонітрил. Отримують у відповідності із загальною методикою 4, використовуючи  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3,23 г, 23,4 ммоль), 4-ціано-3-фторбензилбромід (1000 мг, 4,67 ммоль), 5-нітро-1Н-піразол (528 мг, 4,67 ммоль) та  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  (301 мг, 0,934 ммоль) у ацетоні (40 мл). Реакцію завершують через 20 год. при к.т. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→5:95→10:90→15:85→25:75→35:65, 20 г силікагелю, потік 20 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС:  $t_R=0,79$  хвил. (умови 3).

4-((3-Аміно-1Н-піразол-1-іл)метил)-2-фторбензонітрил. Отримують у відповідності із загальною методикою 5, використовуючи Fe (2,00 г, 36,1 ммоль) та 2-фтор-4-((3-нітро-1Н-піразол-1-іл)метил)бензонітрил (890 мг, 3,61 ммоль) у EtOH (40 мл) та насич. водн. р-ні  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (8 мл). Реакцію завершують через 1 год. при 75 °С та отримують сиру зазначену у заголовку сполуку. РХ-МС:  $t_R=0,55$  хвил.,  $\text{MH}^+=217,24$  (умови 3).

2-(6-(2,2,2-Трифторетокси)піридин-3-іл)оцтова кислота. 2-Хлорпіридин-5-оцтову кислоту (343 мг, 2,00 ммоль) додають до розчину NaH (65% у маслі, 400 мг, приблизно 10 ммоль) у трифторетанолі (4 мл). Суміш перемішують у мікрохвильовій печі при 160 °С впродовж 7 год. та дають охолотитися до к.т. Суміш розводять водою та рН доводять до 3. Видалення розчинників при зниженому тиску та сушка залишку у високому вакуумі забезпечує одержання сирого зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,62$  хвил.,  $\text{MH}^+=236,18$  (умови 2).

60 (S)-Етил 2-(4-(3-фторпіролідін-1-іл)феніл)ацетат. Xantphos (29 мг, 0,049 ммоль),

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (9 мг, 0,04 ммоль) та  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,20 г, 3,7 ммоль) додають до р-ну етил 4-бромфенілацетату (300 мг, 1,23 ммоль) у толуолі (10 мл) при к.т. Суміш швидко нагрівають до 100 °С та додають (S)-3-фторпіролідін (310 мг, 2,47 ммоль). Суміш перемішують впродовж 3 год. при 100 °С та дають охолотитися до к.т. Суміш фільтрують через целіт® та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення залишку за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→3:97→5:95→8:92→15:85, 20 г силікагелю, потік 16 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. PX-MC:  $t_R=0,88$  хвил.,  $MN^+=252,14$  (умови 3).

(S)-2-(4-(3-Фторпіролідін-1-іл)феніл)оцтова кислота. Суміш (S)-етил 2-(4-(3-фторпіролідін-1-іл)феніл)ацетату (76 мг, 0,302 ммоль) у EtOH (2,0 мл) та 1М водн. р-ну NaOH (1,0 мл) перемішують при к.т. впродовж 2 год. Розчинники видаляють при зниженому тиску, та залишок розводять  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Суміш охолоджують до 0 °С, та 1М водн. HCl додають до рН3. Фази розділяють у приладі Separator® (Biotage) з одержанням сирого зазначеного у заголовку продукту. PX-MC:  $t_R=0,70$  хвил.,  $MN^+=224,22$  (умови 3).

Етил 2-(4-(3-фторазетидин-1-іл)феніл)ацетат. Xantphos (29 мг, 0,049 ммоль),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (9 мг, 0,04 ммоль) та  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,20 г, 3,70 ммоль) додають до р-ну етил 4-бромфенілацетату (300 мг, 1,23 ммоль) у толуолі (10 мл) при к.т. Суміш швидко нагрівають до 100 °С та додають 3-гідрохлорид фторазетидину (275 мг, 2,47 ммоль). Суміш перемішують впродовж 24 год. при 100 °С та дають охолотитися до к.т. Суміш фільтрують через целіт та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення залишку за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→3:97→5:95→8:92→15:85, 20 г силікагелю, потік 16 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. PX-MC:  $t_R=0,84$  хвил.,  $MN^+=238,14$  (умови 3).

2-(4-(3-Фторазетидин-1-іл)феніл)оцтова кислота. Суміш етил 2-(4-(3-фторазетидин-1-іл)феніл)ацетату (130 мг, 0,548 ммоль) у EtOH (2,0 мл) та 1М водн. р-ну NaOH (1,0 мл) перемішують при к.т. впродовж 2 год. Розчинники видаляють при зниженому тиску, та залишок розводять за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Суміш охолоджують до 0 °С, та 1М водн. HCl додають до рН3. Фази розділяють у приладі Separator® (Biotage) з одержанням сирого зазначеного у заголовку продукту. PX-MC:  $t_R=0,64$  хвил.,  $MN^+=210,32$  (умови 3).

Метил 2-(4-(вінілокси)феніл)ацетат. Суміш метил-4-гідроксифенілацетату (1,66 г, 10 ммоль), вінілацетату (1,84 мл, 20,0 ммоль), димеру хлор(1,5-циклооктадієн)іридію(I) (133 мг, 0,20 ммоль) та  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (636 мг, 6,00 ммоль) у толуолі (10 мл) перемішують при 100 °С впродовж 2,5 год. Після цього додають воду, та суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані орг. шари промивають соляним р-ном, сушать над  $\text{MgSO}_4$  та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою автоматизованої ФХ (Biotage, 50 г силікагелю, EtOAc/гептан 1:9→4:6, 50 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. PX-MC:  $t_R=0,83$  хвил. (умови 3).

Метил 2-(4-циклопропоксифеніл)ацетат. При -5 °С  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (1,0 М у гексанах, 4,8 мл, 4,8 ммоль) додають до р-ну метил 2-(4-(вінілокси)феніл)ацетату (384 мг, 2,00 ммоль) та  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,525 мл, 7,20 ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15,2 мл). Суміш перемішують між -5 °С та 0 °С впродовж 4 год., та гасять насич. водн. р-ном  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані орг. шари промивають соляним р-ном, сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Biotage, 25 г силікагелю, EtOAc/гептан 1:19→4:6, 25 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. PX-MC:  $t_R=0,84$  хвил. (умови 3).

2-(4-Циклопропоксифеніл)оцтова кислота. Р-н метил 2-(4-циклопропоксифеніл)ацетату (364 мг, 1,76 ммоль) та  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (111 мг, 2,65 ммоль) у ТГФ / MeOH /  $\text{H}_2\text{O}$  (3:1:1) (10 мл) перемішують при 0 °С впродовж 3 год. Суміш підкисляють водн. 1 М HCl до рН 3 та екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані орг. шари промивають соляним р-ном, сушать над  $\text{MgSO}_4$ , та фільтрують. Видалення розчинників при зниженому тиску забезпечує одержання сирого зазначеної у заголовку сполуки. PX-MC:  $t_R=0,71$  хвил. (умови 3).

Етил 2-(4-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)феніл)ацетат. Xantphos (29 мг, 0,049 ммоль),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (9 мг, 0,04 ммоль) та  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,20 г, 3,70 ммоль) додають до р-ну етил 4-бромфенілацетату (300 мг, 1,23 ммоль) у толуолі (10 мл) при к.т. Суміш швидко нагрівають до 100 °С та додають 3,3-дифторпіролідін (354 мг, 2,47 ммоль). Суміш перемішують впродовж 48 год. при 100 °С та дають охолотитися до к.т. Суміш фільтрують через целіт® та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення залишку за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан

1:99→3:97→5:95→8:92→15:85, 20 г силікагелю, потік 16 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. PX-MC:  $t_R=0,92$  хвил.,  $MH^+=270,20$  (умови 3).

2-(4-(3,3-Дифторпіролідін-1-іл)феніл)оцтова кислота. Суміш етил 2-(4-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)феніл)ацетату (68 мг, 0,25 ммоль) у EtOH (2,0 мл) та 1М водн. р-ну NaOH (1,0 мл) перемішують при к.т. впродовж 1 год. Розчинники видаляють при зниженому тиску, та залишок розводять за допомогою  $CH_2Cl_2$ . Суміш охолоджують до 0 °C та додають 1М водн. HCl до pH3. Фази розділяють у приладі Separator® (Biotage) з одержанням сирого зазначеного у заголовку продукту. PX-MC:  $t_R=0,77$  хвил.,  $MH^+=241,92$  (умови 3).

(R)-Етил 2-(4-(3-фторпіролідін-1-іл)феніл)ацетат. Xantphos (29 мг, 0,049 ммоль),  $Pd(OAc)_2$  (9 мг, 0,04 ммоль) та  $Cs_2CO_3$  (1,20 г, 3,70 ммоль) додають до р-ну етил 4-бромфенілацетату (300 мг, 1,23 ммоль) у толуолі (10 мл) при к.т. Суміш швидко нагрівають до 100 °C та додають (R)-3-фторпіролідін (310 мг, 2,47 ммоль). Суміш перемішують впродовж 18 год. при 100 °C та дають охолотитися до к.т. Суміш фільтрують через целіт® та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення залишку за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→3:97→5:95→8:92→15:85, 20 г силікагелю, потік 16 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. PX-MC:  $t_R=0,88$  хвил.,  $MH^+=252,18$  (умови 3).

(R)-2-(4-(3-Фторпіролідін-1-іл)феніл)оцтова кислота. Суміш (R)-етил 2-(4-(3-фторпіролідін-1-іл)феніл)ацетату (250 мг, 1,00 ммоль) у EtOH (2,0 мл) та 1М водн. р-ну NaOH (1,0 мл) перемішують при к.т. впродовж 2 год. Розчинники видаляють при зниженому тиску, та залишок розводять за допомогою  $CH_2Cl_2$ . Суміш охолоджують до 0 °C та додають 1М водн. HCl до pH3. Фази розділяють у приладі Separator® (Biotage) з одержанням сирого зазначеного у заголовку продукту. PX-MC:  $t_R=0,70$  хвил.,  $MH^+=224,25$  (умови 3).

Наступні приклади отримували у відповідності із загальною методикою 3 з підходящих карбонових кислот та амінопіразолів:

Приклад №	Назва	PX-MC ( $t_R$ ; $MH^+$ ; умови)
49	2-[4-(3,3-Дифторазетидин-1-іл)-феніл]-N-[1-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,88 хвил.; 401,05; умови 3
50	N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторазетидин-1-іл)-феніл]-ацетамід	0,86 хвил.; 408,16; умови 3
51	2-[4-(3,3-Дифторазетидин-1-іл)-феніл]-N-[1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,88 хвил.; 413,18; умови 3
52	2-[4-(3,3-Дифторазетидин-1-іл)-феніл]-N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,90 хвил.; 419,17; умови 3
53	2-(4-Азетидин-1-ілфеніл)-N-[1-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,67 хвил.; 365,15; умови 3
54	2-(4-Азетидин-1-ілфеніл)-N-[1-(4-ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,64 хвил.; 372,12; умови 3
55	2-(4-Азетидин-1-ілфеніл)-N-[1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,67 хвил.; 377,05; умови 3
56	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(6-диметиламінопіридин-3-іл)-ацетамід	0,63 хвил.; 372,09; умови 3
57	N-[1-(4-Ціано-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-диметиламінофеніл)-ацетамід	0,62 хвил.; 378,11; умови 3
58	N-[1-(4-Ціано-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(6-диметиламінопіридин-3-іл)-ацетамід	0,61 хвил.; 379,07; умови 3
59	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-(2,2,2-трифторетокси)-піридин-3-іл]-ацетамід	0,81 хвил.; 427,09; умови 2
60	2-(4-Азетидин-1-ілфеніл)-N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,69 хвил.; 383,07; умови 3
61	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-((S)-3-фторпіролідін-1-іл)-феніл]-ацетамід	0,89 хвил.; 415,16; умови 3
62	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3-фторазетидин-1-іл)-феніл]-ацетамід	0,86 хвил.; 401,03; умови 3
63	2-(4-Циклопропоксифеніл)-N-[1-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,79 хвил.; 366,31; умови 2

Приклад №	Назва	PX-МС ( $t_R$ ; $MH^+$ ; умови)
64	N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-циклопропоксибеніл)-ацетамід	0,75 хвил.; 373,34; умови 2
65	2-(4-Циклопропоксибеніл)-N-[1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,78 хвил.; 378,35; умови 2
66	2-(4-Циклопропоксибеніл)-N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,81 хвил.; 384,32; умови 2
67	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-феніл]-ацетамід	0,92 хвил.; 433,06; умови 3
68	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-((R)-3-фторпіролідін-1-іл)-феніл]-ацетамід	0,89 хвил.; 415,16; умови 3
69	N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-((R)-3-фторпіролідін-1-іл)-феніл]-ацетамід	0,85 хвил.; 404,16; умови 3
70	N-[1-(4-Фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-((R)-3-фторпіролідін-1-іл)-феніл]-ацетамід	0,88 хвил.; 397,12; умови 3
71	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід	0,83 хвил.; 360,04; умови 2
72	N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3-фторазетидін-1-іл)-феніл]-ацетамід	0,82 хвил.; 389,86; умови 3
73	2-[4-(3-Фторазетидін-1-іл)-феніл]-N-[1-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,85 хвил.; 383,13; умови 3
74	N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-((S)-3-фторпіролідін-1-іл)-феніл]-ацетамід	0,86 хвил.; 403,98; умови 3
75	N-[1-(4-Фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-((S)-3-фторпіролідін-1-іл)-феніл]-ацетамід	0,88 хвил.; 397,26; умови 3
76	N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-феніл]-ацетамід	0,89 хвил.; 421,99; умови 3
77	2-[4-(3,3-Дифторпіролідін-1-іл)-феніл]-N-[1-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,91 хвил.; 414,84; умови 3

2-(4-Циклопропілфеніл)ацетилхлорид. Отримують у відповідності із загальною методикою 1 з 2-(4-циклопропілфеніл)оцтової кислоти (Reger, T. S.; Yang, Z.-Q.; Schlegel, K.-A. S.; Shu, Y.; Mattern, C.; Cube, R.; Rittle, K. E.; McGaughey, G. B.; Hartman, G. D.; T., Cuyue; та інш., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011, 21, 1692; 260 мг, 1,48 ммоль) та оксалілхлориду (0,192 мл, 2,21 ммоль) у вигляді сирової зазначеної у заголовку сполуки.

Приклад 78: N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-циклопропілфеніл)-ацетамід. Отримують у відповідності із загальною методикою 2 з 2-(4-циклопропілфеніл)ацетилхлориду (41 мг, 0,21 ммоль) та 6-((3-аміно-1H-піразол-1-іл)метил)нікотинонітрилу (35 мг, 0,18 ммоль). Реакцію завершують через 17 год. Очищення за допомогою ВЕРХ дає Приклад 78. PX-МС:  $t_R=0,79$  хвил.,  $MH^+=358,07$  (умови 3).

2-(6-Хлорпіридин-3-іл)-N-(1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл)ацетамід. Отримують у відповідності із загальною методикою 3 з 2-(6-хлорпіридин-3-іл)оцтової кислоти (257 мг, 1,50 ммоль), 1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-аміну (314 мг, 1,50 ммоль), НАТУ (856 мг, 2,25 ммоль) та DIPEA (1,28 мл, 7,50 ммоль) в ДМФА (5 мл). Реакцію завершують через 1 год. Суміш розподіляють між EtOAc та насич. водн. р-ном  $NaHCO_3$ . Об'єднані орг. шари промивають соляним р-ном, сушать над  $MgSO_4$ , фільтрують та упарюють. Сирий продукт очищують за допомогою автоматизованої ФХ (Biotage,  $CH_2Cl_2/0,5\% Et_3N$  у MeOH, 50 г силікагелю). Ще одне очищення за допомогою ВЕРХ забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. PX-МС:  $t_R=0,70$  хвил.,  $MH^+=363,07$  (умови 4).

Приклад 79: 2-(6-Циклопропілпіридин-3-іл)-N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід. Готують суміш 2-(6-хлорпіридин-3-іл)-N-(1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл)ацетаміду (100 мг, 0,273 ммоль), циклопропілборонової кислоти (117 мг, 1,36 ммоль), PEPPSI-IPr (27,9 мг, 0,0409 ммоль) та  $K_3PO_4$  (290 мг, 1,36 ммоль) у толуолі (3,4 мл). Суміш продувають та посудину наповнюють Ar 3х. Потім суміш перемішують при 100°C впродовж ночі. Суміш фільтрують та упарюють. Залишок безпосередньо очищують за допомогою ВЕРХ з одержанням Прикладу 79. PX-МС:  $t_R=0,54$  хвил.,  $MH^+=369,07$  (умови 4).

N-(1-(4-Фторбензил)-1H-піразол-3-іл)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-

іл)феніл)ацетамід. 1-(4-Фторбензил)-1Н-піразол-3-іламін (300 мг, 1,57 ммоль) розчиняють у ДМФА (3,00 мл). Послідовно додають 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)оцтову кислоту (411 мг, 1,57 ммоль), EDC·HCl (361 мг, 1,88 ммоль), HOBt (256 мг, 1,88 ммоль) та DIPEA (1,05 мл, 6,12 ммоль). Суміш перемішують впродовж 3 год. при к.т. та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash RF200, колонка 20 г силікагелю, швидкість потоку 35 мл/хвил., EtOAc/гептан 0:100→5:95→10:90) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,94$  хвил.,  $MH^+=436,18$  (умови 2).

Приклад 80: N-[1-(4-Фторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[4-(3-метилпіразин-2-іл)-феніл]-ацетамід. N-(1-(4-Фторбензил)-1Н-піразол-3-іл)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ацетамід (90 мг, 0,207 ммоль) розчиняють у діоксані (0,55 мл). Додають 2-хлор-3-метилпіразин (31,9 мг, 0,248 ммоль), трициклогексилфосфін (1,45 мг, 0,00517 ммоль),  $Pd_2(dba)_3$  (1,89 мг, 0,00207 ммоль) та 1,7М водн. р-н фосфату калію (0,28 мл, 0,48 ммоль). Отриману у результаті суміш дегазують впродовж 10 хвил. та нагрівають у мікрохвильовій печі при 150 °С впродовж 30 хвил. Суміші дають охолотитися до к.т. Додають EtOAc та суміш промивають соляним р-ном. Орг. шар сушать над  $MgSO_4$ , фільтрують, розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ дає Приклад 80. РХ-МС:  $t_R=0,74$  хвил.,  $MH^+=401,97$  (умови 2).

Приклад 81: N-[1-(4-Фторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(4-піразин-2-ілфеніл)-ацетамід. N-(1-(4-Фторбензил)-1Н-піразол-3-іл)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ацетамід (90 мг, 0,207 ммоль) розчиняють у діоксані (0,55 мл). Додають 2-хлорпіразин (23,7 мг, 0,248 ммоль), трициклогексилфосфін (1,45 мг, 0,00517 ммоль),  $Pd_2(dba)_3$  (1,89 мг, 0,00207 ммоль) та 1,7М водн. р-н фосфату калію (0,28 мл, 0,48 ммоль). Отриману у результаті суміш дегазують впродовж 10 хвил. та нагрівають у мікрохвильовій печі при 150 °С впродовж 30 хвил. Суміші дають охолотитися до к.т. Додають EtOAc та суміш промивають соляним р-ном. Орг. шар сушать над  $MgSO_4$ , фільтрують, розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ дає Приклад 81. РХ-МС:  $t_R=0,76$  хвил.,  $MH^+=387,87$  (умови 2).

Приклад 82: N-[1-(4-Фторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(4-піридин-2-ілфеніл)-ацетамід. N-(1-(4-Фторбензил)-1Н-піразол-3-іл)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ацетамід (90 мг, 0,207 ммоль) розчиняють у діоксані (0,55 мл). Додають 2-хлорпіридин (23,5 мг, 0,248 ммоль), трициклогексилфосфін (1,45 мг, 0,00517 ммоль),  $Pd_2(dba)_3$  (1,89 мг, 0,00207 ммоль) та 1,7М водн. р-н фосфату калію (0,28 мл, 0,48 ммоль). Отриману у результаті суміш дегазують впродовж 10 хвил. та нагрівають у мікрохвильовій печі при 150 °С впродовж 30 хвил. Суміші дають охолотитися до к.т. Додають EtOAc та суміш промивають соляним р-ном. Орг. шар сушать над  $MgSO_4$ , фільтрують, розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ дає Приклад 82. РХ-МС:  $t_R=0,60$  хвил.,  $MH^+=386,86$  (умови 2).

Приклад 83: N-[1-(4-Фторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(4-піридин-3-ілфеніл)-ацетамід. N-(1-(4-Фторбензил)-1Н-піразол-3-іл)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ацетамід (90 мг, 0,207 ммоль) розчиняють у діоксані (0,55 мл). Додають 3-хлорпіридин (23,5 мг, 0,248 ммоль), трициклогексилфосфін (1,45 мг, 0,00517 ммоль),  $Pd_2(dba)_3$  (1,89 мг, 0,00207 ммоль) та 1,7М водн. р-н фосфату калію (0,28 мл, 0,48 ммоль). Отриману у результаті суміш дегазують впродовж 10 хвил. та нагрівають у мікрохвильовій печі при 150 °С впродовж 30 хвил. Суміші дають охолотитися до к.т. Додають EtOAc та суміш промивають соляним р-ном. Орг. шар сушать над  $MgSO_4$ , фільтрують, розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ дає Приклад 83. РХ-МС:  $t_R=0,58$  хвил.,  $MH^+=386,92$  (умови 2).

Приклад 84: N-[1-(4-Фторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(4-піридин-4-ілфеніл)-ацетамід. N-(1-(4-Фторбензил)-1Н-піразол-3-іл)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ацетамід (90 мг, 0,207 ммоль) розчиняють у діоксані (0,55 мл). Додають 4-хлорпіридин (23,5 мг, 0,248 ммоль), трициклогексилфосфін (1,45 мг, 0,00517 ммоль),  $Pd_2(dba)_3$  (1,89 мг, 0,00207 ммоль) та 1,7М водн. р-н фосфату калію (0,28 мл, 0,48 ммоль). Отриману у результаті суміш дегазують впродовж 10 хвил. та нагрівають у мікрохвильовій печі при 150 °С впродовж 30 хвил. Суміші дають охолотитися до к.т. Додають EtOAc та суміш промивають соляним р-ном. Орг. шар сушать над  $MgSO_4$ , фільтрують, розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ дає Приклад 84. РХ-МС:  $t_R=0,57$  хвил.,  $MH^+=386,92$  (умови 2).

Приклад 85: N-[1-(4-Фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-піримідин-2-ілфеніл)-ацетамід. N-(1-(4-Фторбензил)-1H-піразол-3-іл)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ацетамід (90 мг, 0,207 ммоль) розчиняють у діоксані (0,55 мл). Додають 2-хлорпіримідин (23,7 мг, 0,248 ммоль), трициклогексилфосфін (1,45 мг, 0,00517 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (1,89 мг, 0,00207 ммоль) та 1,7М водн. р-н фосфату калію (0,28 мл, 0,48 ммоль). Отриману у результаті суміш дегазують впродовж 10 хвил. та нагрівають у мікрохвильовій печі при 150 °С впродовж 30 хвил. Суміші дають охолонути до к.т. Додають EtOAc та суміш промивають соляним р-ном. Орг. шар сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують, розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ дає Приклад 85. РХ-МС:  $t_R=0,71$  хвил.,  $\text{MH}^+=387,87$  (умови 2).

Приклад 86: N-[1-(4-Фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-піримідин-5-ілфеніл)-ацетамід. N-(1-(4-Фторбензил)-1H-піразол-3-іл)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ацетамід (90 мг, 0,207 ммоль) розчиняють у діоксані (0,55 мл). Додають 5-бромпіримідин (32,9 мг, 0,248 ммоль), трициклогексилфосфін (1,45 мг, 0,00517 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (1,89 мг, 0,00207 ммоль) та 1,7М водн. р-н фосфату калію (0,28 мл, 0,48 ммоль). Отриману у результаті суміш дегазують впродовж 10 хвил. та нагрівають у мікрохвильовій печі при 150 °С впродовж 30 хвил. Суміші дають охолонути до к.т. Додають EtOAc та суміш промивають соляним р-ном. Орг. шар сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують, розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ дає Приклад 86. РХ-МС:  $t_R=0,71$  хвил.,  $\text{MH}^+=387,94$  (умови 2).

Приклад 87: N-[1-(4-Фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-піримідин-4-ілфеніл)-ацетамід. N-(1-(4-Фторбензил)-1H-піразол-3-іл)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ацетамід (90 мг, 0,207 ммоль) розчиняють у діоксані (0,55 мл). Додають 4-хлорпіримідин (23,7 мг, 0,248 ммоль), трициклогексилфосфін (1,45 мг, 0,00517 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (1,89 мг, 0,00207 ммоль) та 1,7М водн. р-н фосфату калію (0,28 мл, 0,48 ммоль). Отриману у результаті суміш дегазують впродовж 10 хвил. та нагрівають у мікрохвильовій печі при 150 °С впродовж 30 хвил. Суміші дають охолонути до к.т. Додають EtOAc та суміш промивають соляним р-ном. Орг. шар сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують, розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ дає Приклад 87. РХ-МС:  $t_R=0,72$  хвил.,  $\text{MH}^+=387,96$  (умови 2).

Приклад 88: N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(6-ізопропілпіридин-3-іл)-ацетамід. Суміш 2-(6-хлорпіридин-3-іл)-N-(1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл)ацетаміду (95,6 мг, 0,261 ммоль), ацетилацетонату заліза(III) (5 мг, 0,0142 ммоль), 1-метил-2-піролідону (0,174 мл) у толуолі (0,9 мл) та ТГФ (0,9 мл) перемішують впродовж 5 хвил. під Аг. По краплям додають  $^i\text{PrMgCl}$  (2М у ТГФ, 0,52 мл, 1,04 ммоль) при к.т. Суміш перемішують впродовж додаткового 1 год.  $^i\text{PrMgCl}$  (2М у ТГФ, 0,26 мл, 0,52 ммоль) додають знову, та суміш перемішують впродовж 40 хвил.  $^i\text{PrMgCl}$  (2М у ТГФ, 0,26 мл, 0,52 ммоль) додають знову, та суміш перемішують впродовж ночі. Суміш гасять 1М водн. HCl, та рН доводять до 8. Водн. шар екстрагують за допомогою EtOAc (3х). Об'єднані орг. шари промивають соляним р-ном, сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують та упарюють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС:  $t_R=0,56$  хвил.,  $\text{MH}^+=371,13$ ; умови 4.

Наступні приклади отримували у відповідності із загальною методикою 3 з підходящих карбонових кислот та амінопіразолів:

Приклад №	Назва	РХ-МС ( $t_R$ ; $\text{MH}^+$ ; умови)
89	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-((R)-3-фторпіролідін-1-іл)-феніл]-ацетамід	0,80 хвил.; 404,92; умови 3
90	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-((S)-3-фторпіролідін-1-іл)-феніл]-ацетамід	0,80 хвил.; 404,92; умови 3
91	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-феніл]-ацетамід	0,84 хвил.; 422,91; умови 3

Приклад 92: N-[1-(4-Фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(5-метилпіримідин-4-іл)-феніл]-ацетамід. N-(1-(4-Фторбензил)-1H-піразол-3-іл)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ацетамід (90 мг, 0,207 ммоль) розчиняють у діоксані (0,55 мл). Додають 4-хлор-5-метилпіримідин (31,7 мг, 0,248 ммоль), трициклогексилфосфін (1,45 мг, 0,00517 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (1,89 мг, 0,00207 ммоль) та 1,7М водн. р-н фосфату калію

(0,28 мл, 0,48 ммоль). Отриману у результаті суміш дегазують впродовж 10 хвил. та нагрівають у мікрохвильовій печі при 150 °С впродовж 30 хвил. Суміші дають охолодитися до к.т. Додають EtOAc та суміш промивають соляним р-ном. Орг. шар сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують, розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ дає Приклад 92. РХ-МС: t<sub>R</sub>=0,79 хвил., МН<sup>+</sup>=401,98 (умови 2).

Метил 5-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)піколінат. При 0 °С трет-бутилдиметилсиліл хлорид (2,71 г, 18,0 ммоль) додають до р-ну метил 5-гідроксипіридин-2-карбоксилату (2,30 г, 15,0 ммоль) та імідазолу (1,53 г, 22,5 ммоль) в ДМФА (30 мл). Суміші дають нагрітися до к.т. та перемішують впродовж ночі. Додають додаткову кількість імідазолу (11,3 ммоль) та TBDMS-Cl (9,00 ммоль), та суміш перемішують при к.т. впродовж 2 год. Суміш гасять насич. водн. р-ном NaHCO<sub>3</sub> та екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єдн. орг. шари промивають соляним р-ном, сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою ФХ (EtOAc/гептан 10:90→60:40) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС: t<sub>R</sub>=0,96 хвил., МН<sup>+</sup>=268,34 (умови 3).

(5-((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)піридин-2-іл)метанол. При 0 °С, DIBAL (20 мас.% розчин у толуолі, 1,2 М, 28,6 мл, 34,1 ммоль) повільно додають до р-ну метил 5-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)піколінату (3,65 г, 13,6 ммоль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (68 мл). Суміш перемішують при 0 °С впродовж 2 год. Додають додаткову кількість DIBAL (11,4 мл) та суміш перемішують при 0 °С впродовж додаткової години. Додають додаткову кількість DIBAL (5,7 мл) та суміш перемішують при 0 °С впродовж додаткової години. Додають воду (2,24 мл) з наступним додаванням 15% водн. р-ну NaOH (2,24 мл) та води (5,6 мл), а також деякої кількості ТГФ, та суміш перемішують при к.т. впродовж 30 хвил. Додають MgSO<sub>4</sub>, суміш перемішують впродовж 20 хвил., фільтрують, та фільтрат концентрують при зниженому тиску з одержанням сирого зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС: t<sub>R</sub>=0,68 хвил., МН<sup>+</sup>=240,35 (умови 3).

(5-((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)піридин-2-іл)метил метансульфонат. При 0 °С, Et<sub>3</sub>N (0,835 мл, 6,00 ммоль) та метансульфонілхлорид (0,341 мл, 4,40 ммоль) додають до р-ну (5-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)піридин-2-іл)метанолу (958 мг, 4,00 ммоль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл). Суміш перемішують при 0 °С впродовж 20 хвил. Додають насич. водн. р-н NaHCO<sub>3</sub>, та суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єдн. орг. шари промивають соляним р-ном, сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску з одержанням сирого зазначеної у заголовку сполуки.

5-((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)-2-((3-нітро-1Н-піразол-1-іл)метил)-піридин. Отримують у відповідності із загальною методикою 4, використовуючи NaH (60% у маслі, 76,5 мг, 3,19 ммоль), (5-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)піридин-2-іл)метил метансульфонат (1,06 г, 3,34 ммоль) та 5-нітро-1Н-піразол (343 мг, 3,03 ммоль) у ДМФА (15 мл). Реакцію завершують через 3 год. при к.т. Очищення сирого продукту за допомогою ФХ (EtOAc/гептан 20:80→80:20) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС: t<sub>R</sub>=0,97 хвил., МН<sup>+</sup>=337,24 (умови 3).

1-((5-((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)піридин-2-іл)метил)-1Н-піразол-3-амін. Отримують у відповідності із загальною методикою 5, використовуючи Zn (163 мг, 2,50 ммоль) та 5-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-((3-нітро-1Н-піразол-1-іл)метил)піридин (83,6 мг, 0,25 ммоль) у ацетоні (2,5 мл) та насич. водн. р-ні NH<sub>4</sub>Cl (0,5 мл). Реакцію завершують через 20 хвил. при к.т. та отримують сирозу зазначену у заголовку сполуку. РХ-МС: t<sub>R</sub>=0,75 хвил., МН<sup>+</sup>=305,24 (умови 3).

N-(1-((5-((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)піридин-2-іл)метил)-1Н-піразол-3-іл)-2-(4-ізопропілфеніл)ацетамід. Отримують у відповідності із загальною методикою 3, виходячи з 2-(4-ізопропілфеніл)оцтової кислоти (234 мг, 1,31 ммоль) та 1-((5-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)піридин-2-іл)метил)-1Н-піразол-3-аміну (400 мг, 1,31 ммоль). РХ-МС: t<sub>R</sub>=1,02 хвил., МН<sup>+</sup>=465,25 (умови 3).

N-(1-((5-Гідроксипіридин-2-іл)метил)-1Н-піразол-3-іл)-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід. При 0 °С, р-н TBAF (1 М у ТГФ, 0,545 мл, 0,545 ммоль) додають до р-ну N-(1-((5-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)піридин-2-іл)метил)-1Н-піразол-3-іл)-2-(4-ізопропілфеніл)ацетаміду (211 мг, 0,454 ммоль) у ТГФ (4,5 мл). Суміш перемішують при 0 °С впродовж 20 хвил., гасять насич. водн. р-ном NaHCO<sub>3</sub> та екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані орг. шари промивають соляним р-ном, сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою ФХ (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2:98→5:95) забезпечує одержання зазначеної у заголовку

сполуки. РХ-МС:  $t_R=0,71$  хвил.,  $MH^+=351,32$  (умови 3).

Приклад 93: 2-(4-Ізопропілфеніл)-N-{1-[5-(2,2,2-трифторетокси)-піридин-2-ілметил]-1Н-піразол-3-іл}-ацетамід. Суміш N-(1-((5-гідроксипіридин-2-іл)метил)-1Н-піразол-3-іл)-2-(4-ізопропілфеніл)ацетаміду (28 мг, 0,08 ммоль),  $CS_2CO_3$  (39,1 мг, 0,12 ммоль) та 1,1,1-трифтор-2-йодетану (0,00946 мл, 0,096 ммоль) у  $CH_3CN$  (1 мл) перемішують при 70 °С, та впродовж 20 хвил. при 100 °С у мікрохвильовій печі. Розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення залишку за допомогою ВЕРХ дає Приклад 93. РХ-МС:  $t_R=0,91$  хвил.,  $MH^+=333,20$  (умови 3).

(5-Бромпіридин-2-іл)метил метансульфонат. До р-ну 5-бром-2-(гідроксиметил)піридину (2,50 г, 13,3 ммоль) та  $Et_3N$  (2,78 мл, 19,9 ммоль) у  $CH_2Cl_2$  (67 мл) при 0 °С додають метансульфонілхлорид (1,14 мл, 14,6 ммоль). Суміш перемішують при 0 °С впродовж 15 хвил. Додають насич. водн. р-н  $NaHCO_3$ , та фази розділяють. Орг. шар промивають соляним р-ном, сушать над  $Na_2SO_4$ , фільтрують та розчинники упарюють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Biotage, 100 г КР колонка, EtOAc/гептан 0→30%) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,57$  хвил.,  $MH^+=268,15$  (умови 4).

5-Бром-2-((3-нітро-1Н-піразол-1-іл)метил)піридин. Отримують у відповідності із загальною методикою 4, використовуючи NaH (60% у маслі, 378 мг, 9,45 ммоль), (5-бромпіридин-2-іл)метил метансульфонат (2,90 г, 10,8 ммоль) та 5-нітро-1Н-піразол (1,07 г, 9,00 ммоль) у ДМФА (25 мл). Реакцію завершують через 2 год. при к.т. Очищення сирого продукту за допомогою ФХ (EtOAc/гептан 0:100→50:50) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС:  $t_R=0,66$  хвил.,  $MH^+=285,02$  (умови 4).

1-((5-Бромпіридин-2-іл)метил)-1Н-піразол-3-амін. Отримують у відповідності із загальною методикою 5, використовуючи Fe (2,42 г, 43,8 ммоль) та 5-бром-2-((3-нітро-1Н-піразол-1-іл)метил)піридин (1,24 г, 4,38 ммоль) у EtOH (50 мл) та насич. водн. р-ні  $NH_4Cl$  (6,0 мл). Реакцію завершують впродовж ночі при 70 °С та отримують сирі у зазначену у заголовку сполуку. РХ-МС:  $t_R=0,39$  хвил.,  $MH^+=253,09$  (умови 4).

Приклад 94: N-[1-(5-Бромпіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід. Отримують у відповідності із загальною методикою 3, виходячи з 2-(4-ізопропілфеніл)оцтової кислоти (232 мг, 1,30 ммоль) та 1-((5-бромпіридин-2-іл)метил)-1Н-піразол-3-аміну (329 мг, 1,30 ммоль). РХ-МС:  $t_R=0,83$  хвил.,  $MH^+=413,08$  (умови 4).

трет-Бутил 2-(5,6-дифторпіридин-3-іл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 5-бром-2,3-дифторпіридину (1,16 г, 6,00 ммоль), хлориду 2-трет-бутоксид-2-оксоетилцинку (0,5М у  $Et_2O$ , 14,4 мл, 7,20 ммоль), Q-Phos (432 мг, 0,60 ммоль) та  $Pd_2(dba)_3$  (173 мг, 0,30 ммоль) у ТГФ (18 мл). Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Biotage, EtOAc/гептан 20:80→40:60) та наступне очищення за допомогою ВЕРХ дають зазначений у заголовку продукт. РХ-МС:  $t_R=0,81$  хвил. (умови 4).

2-(5-Фтор-6-(2,2,2-трифторетокси)піридин-3-іл)оцтова кислота. NaH (60% у маслі, 69,1 мг, 1,73 ммоль) додають до 2,2,2-трифторетанолу (8 мл) при 0 °С, та суміш перемішують впродовж 15 хвил. при к.т. Додають трет-бутил 2-(5,6-дифторпіридин-3-іл)ацетат (200 мг, 0,864 ммоль), та суміш перемішують при 120 °С впродовж 3 год., та при 140 °С (у мікрохвильовій печі) впродовж 1 год. Суміші давали охолотитися до к.т. та додають  $LiOH \cdot H_2O$  (18,1 мг, 0,432 ммоль) та воду (2 мл). Суміш перемішують при к.т. впродовж 1 год. та додають воду. Суміш промивають  $CH_2Cl_2$ . Водний шар доводять до рН 1-3 водн. розчином HCl та екстрагують 3х за допомогою  $CH_2Cl_2$ . Об'єднані орг. шари сушать над  $Na_2SO_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Сирий продукт очищують за допомогою преп. ВЕРХ, та об'єднані фракції, що містять продукт, розподіляють між водою та  $CH_2Cl_2$ . Об'єднані орг. шари сушать над  $Na_2SO_4$ , фільтрують та упарюють при зниженому тиску з одержанням зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС:  $t_R=0,67$  хвил.,  $MH^+=254,08$  (умови 3).

Приклад 95: N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[5-фтор-6-(2,2,2-трифторетокси)-піридин-3-іл]-ацетамід. Отримують у відповідності із загальною методикою 3, виходячи з 2-(5,6-дифторпіридин-3-іл)оцтової кислоти (50,6 мг, 0,20 ммоль) та 1-(3,4-дифторбензил)-1Н-піразол-3-аміну (41,8 мг, 0,20 ммоль). РХ-МС:  $t_R=0,84$  хвил.,  $MH^+=445,11$  (умови 4).

Приклад 96: N-[1-(5-Циклопропілпіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід. Суміш Прикладу 94 (104 мг, 0,25 ммоль), циклопропілборонової кислоти (64,4 мг, 0,75 ммоль),  $K_2CO_3$  (51,8 мг, 0,375 ммоль) та

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (28,9 мг, 0,025 ммоль) у діоксані (1 мл) дегазують та перемішують у закритій посудині при 110 °С впродовж ночі. Суміші дають охолотитися до к.т. та розводять водою та екстрагують за допомогою EtOAc. Орг. шар промивають соляним р-ном, сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують та розчинники упарюють при зниженому тиску. Сирий продукт очищують за допомогою преп. ВЕРХ з одержанням Прикладу 96. РХ-МС:  $t_R=0,72$  хвил.,  $\text{MH}^+=375,18$  (умови 4).

Приклад 97: 2-(4-Ізопропілфеніл)-N-[1-(5-метилпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід. Суміш Прикладу 94 (104 мг, 0,25 ммоль), триметилбороксину (31,4 мг, 0,25 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (51,8 мг, 0,375 ммоль) та  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (28,9 мг, 0,025 ммоль) у діоксані (1 мл) дегазують та перемішують у закритій посудині при 110 °С впродовж ночі. Суміші дають охолотитися до к.т. та розводять водою та екстрагують за допомогою EtOAc. Орг. шар промивають соляним р-ном, сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують та розчинники упарюють при зниженому тиску. Сирий продукт очищують за допомогою преп. ВЕРХ з одержанням Прикладу 97. РХ-МС:  $t_R=0,67$  хвил.,  $\text{MH}^+=349,15$  (умови 4).

Приклад 98: N-[1-(5-Ізобутилпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід. Суміш Прикладу 94 (60 мг, 0,144 ммоль), (2-метилпропіл)боронової кислоти (44 мг, 0,431 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (30 мг, 0,22 ммоль) та  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (16,6 мг, 0,0144 ммоль) у діоксані (0,8 мл) дегазують та перемішують у закритій посудині при 110 °С впродовж ночі. Суміші дають охолотитися до к.т. та розводять водою та екстрагують за допомогою EtOAc. Орг. шар промивають соляним р-ном, сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують та розчинники упарюють при зниженому тиску. Сирий продукт очищують за допомогою преп. ВЕРХ з одержанням Прикладу 98. РХ-МС:  $t_R=0,80$  хвил.,  $\text{MH}^+=391,38$  (умови 4).

трет-Бутил 2-(6-(азетидин-1-іл)піридин-3-іл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 2-(азетидин-1-іл)-5-бромпіридину (WO 2010139731, 545 мг, 1,56 ммоль), хлориду 2-трет-бутоксид-2-оксоетилцинку (0,5М у діетиловому ефірі, 5,62 мл, 2,81 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (117 мг, 0,13 ммоль) та Q-PHOS (182 мг, 0,26 ммоль) у ТГФ (10,0 мл). Реакцію завершують через 1 год. при 80 °С. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash, колонка 20 г, швидкість потоку 35 мл/хвил., EtOAc/гептан 0/100→10:90→30→70) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,60$  хвил.,  $\text{MH}^+=249,10$  (умови 3).

2-(6-(Азетидин-1-іл)піридин-3-іл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(6-(азетидин-1-іл)піридин-3-іл)ацетату (480 мг, 1,93 ммоль) та HCl (4М у діоксані, 15 мл) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл). Реакцію завершують через 2 дні при к.т. з одержанням сирого зазначеного у заголовку продукту.

Приклад 99: 2-(6-Азетидин-1-ілпіридин-3-іл)-N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід. Отримують у відповідності із загальною методикою 3 виходячи з 2-(6-(азетидин-1-іл)піридин-3-іл)оцтової кислоти (371 мг, 1,93 ммоль) та 1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-аміну (474 мг, 2,03 ммоль). РХ-МС:  $t_R=0,64$  хвил.,  $\text{MH}^+=383,95$  (умови 3).

Приклад 100: N-[1-(5-Етилпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід. Суміш Прикладу 94 (60 мг, 0,144 ммоль), етилборонової кислоти (31,9 мг, 0,431 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (30 мг, 0,22 ммоль) та  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (16,6 мг, 0,0144 ммоль) у діоксані (0,8 мл) дегазують та перемішують у закритій посудині при 110 °С впродовж ночі. Знову додають етилборонову кислоту (31,9 мг, 0,431 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (29,8 мг, 0,216 ммоль) та  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (16,6 мг, 0,0144 ммоль) та суміш перемішують при 110 °С впродовж 7 год. Суміші дають охолотитися до к.т. та розводять водою та екстрагують за допомогою EtOAc. Орг. шар промивають соляним р-ном, сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують та розчинники упарюють при зниженому тиску. Сирий продукт очищують за допомогою преп. ВЕРХ з одержанням Прикладу 100. РХ-МС:  $t_R=0,71$  хвил.,  $\text{MH}^+=363,35$  (умови 4).

Наступні приклади отримували у відповідності із загальною методикою 3 з підходящих карбонових кислот та амінопіразолів:

Приклад №	Назва	РХ-МС ( $t_R$ ; $\text{MH}^+$ ; умови)
101	2-(6-Азетидин-1-ілпіридин-3-іл)-N-[1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,61 хвил.; 377,85; умови 3
102	2-(6-Азетидин-1-ілпіридин-3-іл)-N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,53 хвил.; 373,99; умови 3
103	2-(6-Азетидин-1-ілпіридин-3-іл)-N-[1-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,62 хвил.; 365,98; умови 3

Приклад 104: 2-(4-ізопропілфеніл)-N-{1-[5-(2-метоксиетокси)-піридин-2-ілметил]-1H-піразол-3-іл}-ацетамід. Суміш N-(1-((5-гідроксипіридин-2-іл)метил)-1H-піразол-3-іл)-2-(4-ізопропілфеніл)ацетаміду (35 мг, 0,10 ммоль), 2-метоксиетанолу (0,0118 мл, 0,15 ммоль) та  $\text{PPh}_3$  (39,3 мг, 0,15 ммоль) у ТГФ (2 мл) при 0 °С обробляють діізопропілазодикарбоксилатом (0,0295 мл, 0,15 ммоль). Суміші дають нагрітися до к.т. та перемішують впродовж ночі. Суміш концентрують та очищують за допомогою преп. ВЕРХ з одержанням Прикладу 104. РХ-МС:  $t_R=0,72$  хвил.,  $MH^+=409,34$  (умови 4).

Приклад 105: N-[1-(5-ізопропоксипіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід. Суміш N-(1-((5-гідроксипіридин-2-іл)метил)-1H-піразол-3-іл)-2-(4-ізопропілфеніл)ацетаміду (35 мг, 0,10 ммоль), 2-пропанолу (0,0115 мл, 0,15 ммоль) та  $\text{PPh}_3$  (39,3 мг, 0,15 ммоль) у ТГФ (2 мл) при 0 °С обробляють діізопропілазодикарбоксилатом (0,0295 мл, 0,15 ммоль). Суміші дають нагрітися до к.т. та перемішують впродовж ночі. Суміш концентрують та очищують за допомогою преп. ВЕРХ з одержанням Прикладу 105. РХ-МС:  $t_R=0,79$  хвил.,  $MH^+=393,36$  (умови 4).

(5-Фторпіридин-2-іл)метил метансульфонат. До р-ну (5-фторпіридин-2-іл)метанолу (339 мг, 2,64 ммоль) та  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,551 мл, 3,96 ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (13 мл) при 0 °С додають метансульфонілхлорид (225 мкл, 2,9 ммоль). Суміш перемішують при 0 °С впродовж 10 хвил. Додають насич. водн. р-н  $\text{NaHCO}_3$  та фази розділяють. Водн. шар декілька раз екстрагують за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Об'єднані орг. шари промивають соляним р-ном, сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують та упарюють при зниженому тиску з одержанням Прикладу 106. РХ-МС:  $t_R=0,45$  хвил.,  $MH^+=206,22$  (умови 4).

5-Фтор-2-((3-нітро-1H-піразол-1-іл)метил)піридин. Отримують у відповідності із загальною методикою 4, використовуючи  $\text{NaN}$  (60% у маслі, 100 мг, 2,51 ммоль), (5-фторпіридин-2-іл)метил метансульфонат (589 мг, 2,87 ммоль) та 5-нітро-1H-піразол (285 мг, 2,39 ммоль) у ДМФА (6,4 мл). Реакцію завершують через 2 год. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Biotage,  $\text{EtOAc}$ /гептан 0:100→50:50, 100 г силікагелю) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС:  $t_R=0,56$  хвил.,  $MH^+=223,20$  (умови 4).

1-((5-Фторпіридин-2-іл)метил)-1H-піразол-3-амін. Отримують у відповідності із загальною методикою 5, використовуючи  $\text{Fe}$  (1,32 г, 23,9 ммоль) та 5-фтор-2-((3-нітро-1H-піразол-1-іл)метил)піридин (531 мг, 2,39 ммоль) у  $\text{EtOH}$  (27 мл) та насич. водн. р-ні  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3,3 мл). Реакцію завершують через 5 год. при 75 °С та отримують сиру зазначену у заголовку сполуку. РХ-МС:  $t_R=0,29$  хвил.,  $MH^+=193,32$  (умови 4).

Приклад 106: N-[1-(5-Фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід. Отримують у відповідності із загальними методиками 1 та 2, виходячи з 2-(4-ізопропілфеніл)оцтової кислоти (154 мг, 0,84 ммоль) та 1-((5-фторпіридин-2-іл)метил)-1H-піразол-3-аміну (145 мг, 0,747 ммоль). РХ-МС:  $t_R=0,86$  хвил.,  $MH^+=353,02$  (умови 3).

Приклад 107: N-[1-(5-Диметиламінопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід. До дегазованої суміші Прикладу 94 (62,6 мг, 0,15 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (6,87 мг, 0,0075 ммоль),  $\text{RuPhos}$  (7 мг, 0,015 ммоль),  $^t\text{BuONa}$  (28,8 мг, 0,3 ммоль) та молекулярного сита (4Å порошок, шпатель) у толуолі (2 мл) додають  $\text{Me}_2\text{NH}$  (2M у ТГФ, 0,375 мл, 0,75 ммоль). Суміш перемішують у закритій посудині при 110 °С впродовж ночі. Суміш охолоджують до к.т. Суміш розподіляють між  $\text{EtOAc}$  та насич. водн. р-ном  $\text{NaHCO}_3$ , та орг. шар промивають соляним р-ном, сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ дає Приклад 107. РХ-МС:  $t_R=0,65$  хвил.,  $MH^+=378,20$  (умови 4).

Приклад 108: N-{1-[5-((S)-3-Фторпіролідін-1-іл)-піридин-2-ілметил]-1H-піразол-3-іл}-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід. До дегазованої суміші Прикладу 94 (62,6 мг, 0,15 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (6,87 мг, 0,0075 ммоль),  $\text{RuPhos}$  (7 мг, 0,015 ммоль),  $^t\text{BuONa}$  (28,8 мг, 0,3 ммоль) та молекулярного сита (4Å порошок, шпатель) у толуолі (2 мл) додають (S)-3-фторпіролідін (48,5 мг, 0,375 ммоль). Суміш перемішують у закритій посудині при 110 °С впродовж ночі. Суміш охолоджують до к.т. Суміш розподіляють між  $\text{EtOAc}$  та насич. водн. р-ном  $\text{NaHCO}_3$ , та орг. шар промивають соляним р-ном, сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ дає Приклад 108. РХ-МС:  $t_R=0,68$  хвил.,  $MH^+=422,22$  (умови 4).

(5-(Трифторметил)піридин-2-іл)метил метансульфонат. До р-ну (5-(трифторметил)піридин-2-іл)метанолу (480 мг, 2,71 ммоль) та  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,566 мл, 4,06 ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (13 мл) при 0 °С додають метансульфонілхлорид (231 мкл, 2,98 ммоль). Суміш перемішують при 0 °С впродовж 10 хвил. Додають насич. водн. р-н  $\text{NaHCO}_3$  та

фази розділяють. Водн. шар декілька разів екстрагують за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Об'єднані орг. шари промивають соляним р-ном, сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують та упарюють при зниженому тиску з одержанням зазначеного у заголовку сирого продукту. РХ-МС:  $t_R=0,63$  хвил.,  $MH^+=256,08$  (умови 4).

5 2-((3-Нітро-1Н-піразол-1-іл)метил)-5-(трифторметил)піридин. Отримують у відповідності із загальною методикою 4, використовуючи  $\text{NaN}$  (60% у маслі, 94,6 мг, 2,36 ммоль), 5-(трифторметил)піридин-2-іл)метил метансульфонат (690 мг, 2,70 ммоль) та 5-нітро-1Н-піразол (268 мг, 2,25 ммоль) у ДМФА (6,0 мл). Реакцію завершують через 2 год. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Biotage, EtOAc/гептан 0:100→50:50, 100 г силікагелю) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС:  $t_R=0,70$  хвил.,  $MH^+=273,10$  (умови 4).

10 1-((5-(Трифторметил)піридин-2-іл)метил)-1Н-піразол-3-амін. Отримують у відповідності із загальною методикою 5, використовуючи  $\text{Fe}$  (1,10 г, 20,0 ммоль) та 2-((3-нітро-1Н-піразол-1-іл)метил)-5-(трифторметил)піридин (544 мг, 2,00 ммоль) у EtOH (23 мл) та насич. водн. р-ні  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2,8 мл). Реакцію завершують впродовж ночі при 75 °С та отримують сирі зазначену у заголовку сполуку. РХ-МС:  $t_R=0,44$  хвил.,  $MH^+=243,12$  (умови 4).

15 Приклад 109: 2-(4-Ізопропілфеніл)-N-[1-(5-трифторметилпіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-ацетамід. Отримують у відповідності із загальними методиками 1 та 2, виходячи з 2-(4-ізопропілфеніл)оцтової кислоти (35,6 мг, 0,20 ммоль) та 1-((5-(трифторметил)піридин-2-іл)метил)-1Н-піразол-3-аміну (48,4 мг, 0,20 ммоль). РХ-МС:  $t_R=0,86$  хвил.,  $MH^+=403,14$  (умови 4).

20 2-Хлор-6-(гідроксиметил)нікотинонітрил. Конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (3 краплі) додають до р-ну 2-хлор-3-ціано-6-метилпіридин 1-оксиду (Kiss, L. E.; Ferreira, H. S.; Torrao, L.; Bonifacio, M. J.; Palma, P. N.; Soares-da-Silva, P.; Learmonth, D. A., J. Med. Chem., 2010, 53, 3396, 512 г, 30,4 ммоль) у  $\text{Ac}_2\text{O}$  (59,7 мл, 626 ммоль) при к.т. Суміш перемішують при 110 °С впродовж 1 год. та дають охолотитися до к.т. Суміш повільно виливають на льодяну воду та перемішують з насич. водн. р-ном  $\text{NaHCO}_3$  впродовж 15 хвил. Водн. шар екстрагують за допомогою EtOAc (3х) та об'єднані орг. шари промивають соляним р-ном, сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Сирий продукт вносять у MeOH (75 мл), додають воду (38 мл) та  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (13,8 г, 100 ммоль). Суміш перемішують при к.т. впродовж 30 хвил. Розчинники видаляють при зниженому тиску. Залишок розводять за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (400 мл) та сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  при перемішуванні впродовж 60 хвил. Суміш фільтрують, промивають MeOH та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Biotage, 100 г КР колонка, MeOH /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:99→3:97) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,42$  хвил.,  $MH^+=199,00$  (умови 4).

30 (6-Хлор-5-ціанопіридин-2-іл)метил метансульфонат. До р-ну 2-хлор-6-(гідроксиметил)нікотинонітрилу (1,95 г, 11,5 ммоль) та  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,41 мл, 17,3 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 мл) при 0 °С додають метансульфонілхлорид (0,986 мл, 12,7 ммоль). Суміш перемішують при 0 °С впродовж 10 хвил. Додають насич. водн. р-н  $\text{NaHCO}_3$  та фази розділяють. Водн. шар декілька раз екстрагують за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Об'єднані орг. шари промивають соляним р-ном, сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують та упарюють при зниженому тиску з одержанням зазначеного у заголовку сирого продукту. РХ-МС:  $t_R=0,58$  хвил. (умови 4).

35 2-Хлор-6-((3-нітро-1Н-піразол-1-іл)метил)нікотинонітрил. Отримують у відповідності із загальною методикою 4, використовуючи  $\text{NaN}$  (60% у маслі, 402 мг, 10,1 ммоль), (6-хлор-5-ціанопіридин-2-іл)метил метансульфонат (2,84 г, 11,5 ммоль) та 5-нітро-1Н-піразол (1,08 г, 9,58 ммоль) у ДМФА (25 мл). Реакцію завершують через 2 год. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Biotage, EtOAc/гептан 5:95→80:20, 100 г силікагелю) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС:  $t_R=0,66$  хвил. (умови 4).

40 6-((3-Аміно-1Н-піразол-1-іл)метил)-2-хлорнікотинонітрил. Отримують у відповідності із загальною методикою 5, використовуючи  $\text{Fe}$  (3,96 г, 71,6 ммоль) та 2-хлор-6-((3-нітро-1Н-піразол-1-іл)метил)нікотинонітрил (1,89 г, 7,16 ммоль) у EtOH (82 мл) та насич. водн. р-ні  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 мл). Реакцію завершують впродовж ночі при 75 °С та отримують сирі зазначену у заголовку сполуку. РХ-МС:  $t_R=0,41$  хвил.,  $MH^+=234,16$  (умови 4).

45 Приклад 110: N-[1-(6-Хлор-5-ціанопіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід. Отримують у відповідності із загальними методиками 1 та 2,

виходячи з 2-(4-ізопропілфеніл)оцтової кислоти (831 мг, 4,66 ммоль) та 6-((3-аміно-1Н-піразол-1-іл)метил)-2-хлорнікотинонітрилу (1,09 г, 4,66 ммоль). РХ-МС:  $t_R=0,83$  хвил.,  $MH^+=394,08$  (умови 3).

Етил 2-(4-(діетиламіно)феніл)ацетат. Суміш етил 4-бромфенілацетату (500 мг, 2,06 ммоль)  $Et_2NH$  (181 мг, 2,47 ммоль), DavePhos (64,8 мг, 0,165 ммоль),  $K_3PO_4$  (611 мг, 2,88 ммоль) та  $Pd_2(dba)_3$  (94,2 мг, 0,103 ммоль) у 1,2-диметоксиетані (3 мл) нагрівають до 120 °С впродовж 20 хвил. у мікрохвильовій печі. Суміші дають охолотитися до к.т. та знову додають  $Et_2NH$  (181 мг, 2,47 ммоль), DavePhos (64,8 мг, 0,165 ммоль),  $K_3PO_4$  (611 мг, 2,88 ммоль) та  $Pd_2(dba)_3$  (94,2 мг, 0,103 ммоль). Суміш перемішують при 120 °С впродовж 54 год. та дають охолотитися до к.т. Суспензію фільтрують через целіт® та осад промивають  $CH_2Cl_2$ . Розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,54$  хвил.,  $MH^+=236,34$  (умови 3).

2-(4-(Діетиламіно)феніл)оцтова кислота. 2,5М водн. NaOH (0,5 мл) додають до р-ну етил 2-(4-(діетиламіно)феніл)ацетату (73 мг, 0,31 ммоль) у EtOH (1 мл). Суміш перемішують впродовж 1 год. при к.т. та розчинники частково видаляють при зниженому тиску. Залишок розводять у  $CH_2Cl_2$  та додають 1М водн. HCl до доведення рН до 3. Розділення фаз у приладі Separator® (Biotage) та видалення розчинників при зниженому тиску забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,42$  хвил.,  $MH^+=208,15$  (умови 3).

Наступні приклади отримували у відповідності із загальною методикою 3 з підходящих карбонових кислот та амінопіразолів:

Приклад №	Назва	РХ-МС ( $t_R$ ; $MH^+$ ; умови)
111	2-(6-Азетидин-1-ілпіридин-3-іл)-N-[1-(4-ціанобензил)-1Н-піразол-3-іл]-ацетамід	0,60 хвил.; 373,01; умови 3
112	2-(4-Діетиламінофеніл)-N-[1-(4-метоксибензил)-1Н-піразол-3-іл]-ацетамід	0,64 хвил.; 392,89; умови 3
113	2-(4-Діетиламінофеніл)-N-[1-(3,4-дифторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-ацетамід	0,66 хвил.; 398,98; умови 3
114	N-[1-(4-Ціанобензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(4-діетиламінофеніл)-ацетамід	0,62 хвил.; 388,00; умови 3

Приклад 115: N-[1-(5-Ціано-6-етилпіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід. Приклад 110 (80 мг, 0,203 ммоль) змішують з етилбороною кислотою (45 мг, 0,61 ммоль),  $K_2CO_3$  (42,1 мг, 0,305 ммоль) та  $Pd(PPh_3)_4$  (23,5 мг, 0,0203 ммоль) у діоксані (1 мл) та суміш дегазують. Суміш перемішують у закритій посудині при 110 °С впродовж ночі та дають охолотитися до к.т. Суміш розводять водою та екстрагують за допомогою EtOAc. Орг. шар промивають соляним р-ном, сушать над  $MgSO_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Сирий продукт знову змішують з етилбороною кислотою (45 мг, 0,609 ммоль),  $K_2CO_3$  (42,1 мг, 0,305 ммоль) та  $Pd(PPh_3)_4$  (23,5 мг, 0,0203 ммоль) у діоксані (1 мл) та суміш дегазують. Суміш перемішують у закритій посудині при 110 °С впродовж ночі та дають охолотитися до к.т. Суміш розводять водою та екстрагують за допомогою EtOAc. Орг. шар промивають соляним р-ном, сушать над  $MgSO_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ дає Приклад 115. РХ-МС:  $t_R=0,85$  хвил.,  $MH^+=388,13$  (умови 4).

Приклад 116: N-[1-(5-Ціано-6-метоксипіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід. До суспензії NaH (60% у маслі, 11,6 мг, 0,289 ммоль) у MeOH (1,5 мл) при 0 °С додають Приклад 110 (80 мг, 0,19 ммоль). Суміш перемішують впродовж 3 год. при 0 °С, та нагрівають до 50 °С. Суміш перемішують при 50 °С впродовж ночі. Суміш розподіляють між водою та EtOAc, та орг. шар промивають соляним р-ном, сушать над  $MgSO_4$ , фільтрують та упарюють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ дає Приклад 116. РХ-МС:  $t_R=0,84$  хвил.,  $MH^+=390,13$  (умови 4).

Приклад 117: N-[1-[5-Ціано-6-(2,2,2-трифторетокси)-піридин-2-ілметил]-1Н-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід. До суспензії NaH (60% у маслі, 11,6 мг, 0,289 ммоль) у  $CF_3CH_2OH$  (1,5 мл) при 0 °С додають Приклад 110 (80 мг, 0,193 ммоль). Суміш перемішують впродовж 3 год. при 0 °С, та нагрівають до 50 °С. Суміш перемішують при

50 °C впродовж ночі. Суміш розподіляють між водою та EtOAc, та орг. шар промивають соляним р-ном, сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують та упарюють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ дає Приклад 117. РХ-МС: t<sub>R</sub>=0,89 хвил., МН<sup>+</sup>=458,13 (умови 4).

5      Приклад 118: N-[1-(5-Ціано-6-ізопропоксипіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід. До суспензії NaN (60% у маслі, 11,6 мг, 0,289 ммоль) в PrOH (1,5 мл) при 0 °C додають Приклад 110 (80 мг, 0,193 ммоль). Суміш перемішують впродовж 3 год. при 0 °C, та нагрівають до 50 °C. Суміш перемішують при 50 °C впродовж ночі. Суміш розподіляють між водою та EtOAc, та орг. шар промивають соляним р-ном, сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують та упарюють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ дає Приклад 118. РХ-МС: t<sub>R</sub>=0,90 хвил., МН<sup>+</sup>=417,93 (умови 4).

15      5-Бром-2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)піридин. Суміш 2,5-дибромпіридину (1,00 г, 4,22 ммоль), гідрохлориду 3,3-дифторпіролідину (1,33 г, 9,04 ммоль) та DBU (2,70 мл, 18,1 ммоль) у ДМСО (30 мл) перемішують при 80 °C впродовж 72 год. Суміші дають охолотитися до к.т. та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, 20 г силікагелю, EtOAc/гептан 2:98→3:97→5:95→10:90→15:85) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС: t<sub>R</sub>=0,78 хвил., МН<sup>+</sup>=264,91 (умови 3).

20      трет-Бутил 2-(6-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)піридин-3-іл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 5-бром-2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)піридину (300 мг, 1,14 ммоль), хлориду 2-трет-бутоксид-2-оксоетилцинку (0,5М у діетиловому ефірі, 3,1 мл, 1,25 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (52,2 мг, 0,057 ммоль) та Q-PHOS (81 мг, 0,114 ммоль) у ТГФ (3 мл). Реакцію завершують через 3 год. при 90 °C. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, 10 г силікагелю, потік 10 мл/хвил., EtOAc/гептан 2:98→5:95→10:90) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС: t<sub>R</sub>=0,65 хвил., МН<sup>+</sup>=299,17 (умови 3).

30      2-(6-(3,3-Дифторпіролідін-1-іл)піридин-3-іл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7, використовуючи трет-бутил 2-(6-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)піридин-3-іл)ацетат (50 мг, 0,168 ммоль) та HCl (4М у діоксані, 1 мл) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 мл). Реакцію завершують через 50 год. при к.т. Видалення розчинників при зниженому тиску приводить до зазначеного у заголовку сирого продукту. РХ-МС: t<sub>R</sub>=0,42 хвил., МН<sup>+</sup>=242,90 (умови 3).

35      5-Бром-N,N-діетилпіридин-2-амін. Суміш 2,5-дибромпіридину (1,00 г, 4,22 ммоль), діетиламіну (0,469 мл, 4,52 ммоль) та DBU (0,674 мл, 4,52 ммоль) у ДМСО (30 мл) перемішують при 80 °C впродовж 2 тижнів, при цьому діетиламін (0,469 мл, 4,52 ммоль) та DBU (0,674 мл, 4,52 ммоль) додають кожні 2 дні. Суміші дають охолотитися до к.т. та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, 20 г силікагелю, EtOAc/гептан 2:98→3:97→5:95→10:90→15:85→20:80) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС: t<sub>R</sub>=0,53 хвил., МН<sup>+</sup>=231,00 (умови 3).

40      трет-Бутил 2-(6-(діетиламіно)піридин-3-іл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 5-бром-N,N-діетилпіридин-2-аміну (178 мг, 0,726 ммоль), хлориду 2-трет-бутоксид-2-оксоетилцинку (0,5М у діетиловому ефірі, 3,1 мл, 1,25 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (33,2 мг, 0,0363 ммоль) та Q-PHOS (51,6 мг, 0,726 ммоль) у ТГФ (3 мл). Реакцію завершують через 90 хвил. при 75 °C. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, 10 г силікагелю, потік 10 мл/хвил., EtOAc/гептан 2:98→5:95→10:90→20:80) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС: t<sub>R</sub>=0,66 хвил., МН<sup>+</sup>=265,17 (умови 3).

50      2-(6-(Діетиламіно)піридин-3-іл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(6-(діетиламіно)піридин-3-іл)ацетату (53,3 мг, 0,179 ммоль) та HCl (4М у діоксані, 3 мл) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл). Реакцію завершують через 40 год. при к.т. Видалення розчинників при зниженому тиску приводить до зазначеного у заголовку сирого продукту.

55      Етил 2-(4-((2-метоксиетил)(метил)аміно)феніл)ацетат. Суміш етил-4-бромфенілацетату (500 мг, 2,06 ммоль), N-(2-метоксиетил)метиламіну (0,45 мл, 4,11 ммоль) та K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,75 г, 8,23 ммоль) у 1,2-диметоксиетані (4 мл) дегазують азотом. Додають DavePhos (130 мг, 0,329 ммоль) та Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (188 мг, 0,206 ммоль) та суміш нагрівають до 120 °C. Суміш перемішують при 120 °C впродовж 48 год. та дають охолотитися до к.т. Суміш фільтрують через целіт®, та фільтрат упарюють при

зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,57$  хвил.,  $MH^+=252,07$  (умови 3).

2-(4-((2-Метоксиетил)(метил)аміно)феніл)оцтова кислота. Суміш етил 2-(4-((2-метоксиетил)(метил)аміно)феніл)ацетату (215 мг, 0,855 ммоль) у EtOH (1 мл) та 2,5М водн. р-ну NaOH (0,5 мл) перемішують при к.т. впродовж 1 год. Розчинники видаляють при зниженому тиску та залишок розводять за допомогою  $CH_2Cl_2$ . 1М водн. HCl додають до доведення рН до 3, та фази розділяють у приладі Separator® (Biotage). Орг. шар сушать над  $MgSO_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску з одержанням сирого зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,41$  хвил.,  $MH^+=242,76$  (умови 3).

Етил 2-(4-(етил(метил)аміно)феніл)ацетат. Суміш етил 4-бромфенілацетату (500 мг, 2,06 ммоль), метилетиламіну (0,358 мл, 4,11 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2'-(N,N-диметиламіно)біфенілу (130 мг, 0,33 ммоль)  $K_3PO_4$  (1,75 г, 8,23 ммоль) та  $Pd_2(dba)_3$  (188 мг, 0,206 ммоль) у 1,2-диметоксиетані (4 мл) нагрівають при 120 °С впродовж 2 днів та дають охолودитися до к.т. Суміш фільтрують через целіт®, та осад на фільтрі промивають  $CH_2Cl_2$ . Фільтрат упарюють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС:  $t_R=0,53$  хвил.,  $MH^+=222,22$  (умови 3).

2-(4-(Етил(метил)аміно)феніл)оцтова кислота. Суміш етил 2-(6-(етил(метил)аміно)піридин-3-іл)ацетату (49 мг, 0,22 ммоль) у EtOH (1 мл) та 2,5 М водн. р-ну NaOH (0,5 мл) перемішують при к.т. впродовж 1 год. Розчинники частково видаляють при зниженому тиску, та залишок охолоджують до 0 °С. Додають  $CH_2Cl_2$  та суміш підкисляють до рН 3 за допомогою 1М водн. р-ну HCl. Фази розділяють у приладі Separator® (Biotage) з одержанням сирого зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,39$  хвил.,  $MH^+=194,12$  (умови 3).

Наступні приклади отримували у відповідності із загальною методикою 3 з підходящих карбонових кислот та амінопіразолів:

Приклад №	Назва	РХ-МС ( $t_R$ ; $MH^+$ ; умови)
119	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[6-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-піридин-3-іл]-ацетамід	0,57 хвил.; 423,97; умови 3
120	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[6-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-піридин-3-іл]-ацетамід	0,68 хвил.; 433,71; умови 3
121	N-[1-(4-Ціанобензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[6-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-піридин-3-іл]-ацетамід	0,64 хвил.; 422,94; умови 3
122	2-[6-(3,3-Дифторпіролідін-1-іл)-піридин-3-іл]-N-[1-(4-фторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-ацетамід	0,66 хвил.; 416,22; умови 3
123	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(6-діетиламінопіридин-3-іл)-ацетамід	0,58 хвил.; 390,02; умови 3
124	2-(6-Діетиламінопіридин-3-іл)-N-[1-(3,4-дифторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-ацетамід	0,68 хвил.; 400,07; умови 3
125	N-[1-(4-Метоксибензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-{4-[(2-метоксиетил)-метиламіно]-феніл}-ацетамід	0,65 хвил.; 409,05; умови 3
126	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-{4-[(2-метоксиетил)-метиламіно]-феніл}-ацетамід	0,68 хвил.; 415,00; умови 3
127	N-[1-(4-Ціанобензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-{4-[(2-метоксиетил)-метиламіно]-феніл}-ацетамід	0,63 хвил.; 403,96; умови 3
128	N-[1-(4-Фторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-{4-[(2-метоксиетил)-метиламіно]-феніл}-ацетамід	0,66 хвил.; 397,04; умови 3
129	2-[4-(Етилметиламіно)-феніл]-N-[1-(4-метоксибензил)-1Н-піразол-3-іл]-ацетамід	0,62 хвил.; 379,02; умови 3
130	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[4-(етилметиламіно)-феніл]-ацетамід	0,64 хвил.; 384,92; умови 3
131	2-(4-Ізопропілфеніл)-N-[1-(5-метоксипіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-ацетамід	0,72 хвил.; 365,09; умови 4

Приклад 132: N-[1-(5-Ціано-6-метилпіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід. Суміш Прикладу 110 (100 мг, 0,254 ммоль), триметилбороксину (32 мг, 0,25 ммоль),  $K_2CO_3$  (53 мг, 0,38 ммоль) та  $Pd(PPh_3)_4$  (29 мг,

0,025 ммоль) у діоксані (1 мл) перемішують при 110 °С впродовж ночі. Суміші дають охолотитися до к.т. та розводять водою. Фази розділяють та водн. шар екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані орг. шари промивають соляним р-ном, сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ дає Приклад 132. РХ-МС:  $t_R=0,80$  хвил.,  $MH^+=374,12$  (умови 4).

Приклад 133: N-[1-(5-Ціано-6-циклопропілпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід. Суміш Прикладу 110 (80 мг, 0,20 ммоль), циклопропілборонової кислоти (52 мг, 0,60 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (42 мг, 0,30 ммоль) та Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (24 мг, 0,020 ммоль) у діоксані (1 мл) перемішують при 110 °С впродовж ночі. Суміші дають охолотитися до к.т. та розводять водою. Фази розділяють та водн. шар екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані орг. шари промивають соляним р-ном, сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ дає Приклад 133. РХ-МС:  $t_R=0,89$  хвил.,  $MH^+=400,16$  (умови 4).

Приклад 134: N-[1-(5-Ціано-6-ізобутилпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід. Суміш Прикладу 110 (80 мг, 0,20 ммоль), 2-метилпропілборонової кислоти (62 мг, 0,60 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (42 мг, 0,30 ммоль) та Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (24 мг, 0,020 ммоль) у діоксані (1 мл) перемішують при 110 °С впродовж ночі. Суміші дають охолотитися до к.т. та розводять водою. Фази розділяють та водн. шар екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані орг. шари промивають соляним р-ном, сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ дає Приклад 134. РХ-МС:  $t_R=0,91$  хвил.,  $MH^+=416,18$  (умови 4).

(R)-5-Бром-2-(3-фторпіролідін-1-іл)піридин. Отримують у відповідності із загальною методикою 9 з 2,5-дибромпіридину (350 мг, 1,48 ммоль), гідрохлориду (R)-3-фторпіролідину (199 мг, 1,58 ммоль) та DBU (0,472 мл, 3,16 ммоль) у ДМСО (20 мл). Потім такі ж кількості гідрохлориду (R)-3-фторпіролідину та DBU додають знову, та реакцію завершують через 72 год. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 2:98→3:97→5:95→10:90→15:85, 20 г силікагелю, потік 13 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,52$  хвил.,  $MH^+=244,96$  (умови 3).

(R)-трет-Бутил 2-(6-(3-фторпіролідін-1-іл)піридин-3-іл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з (R)-5-бром-2-(3-фторпіролідін-1-іл)піридину (110 мг, 0,449 ммоль), хлориду (2-(трет-бутокс)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у Et<sub>2</sub>O, 1,00 мл, 0,50 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (21 мг, 0,024 ммоль) та Q-Phos (32 мг, 0,045 ммоль) у ТГФ (3 мл). Реакцію завершують впродовж ночі. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 2:98→5:95→10:90, 10 г силікагелю, потік 10 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,61$  хвил.,  $MH^+=281,16$  (умови 3).

(R)-2-(6-(3-Фторпіролідін-1-іл)піридин-3-іл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з (R)-трет-бутил 2-(6-(3-фторпіролідін-1-іл)піридин-3-іл)ацетату (54 мг, 0,193 ммоль) та HCl (4М у діоксані, 3 мл) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл). Реакцію завершують через 2 дні. Видалення розчинників при зниженому тиску забезпечує одержання сирого зазначеного у заголовку продукту.

5-Бром-2-(3,3-дифторазетидин-1-іл)піридин. Отримують у відповідності із загальною методикою 9 з 2,5-дибромпіридину (1,00 г, 4,22 ммоль), гідрохлориду 3,3-дифторазетидину (485 мг, 4,52 ммоль) та DBU (1,35 мл, 9,03 ммоль) у ДМСО (30 мл). Такі ж кількості гідрохлориду 3,3-дифторазетидину та DBU додають знову кожен день, та реакцію завершують через 3 дня. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 2:98→3:97→5:95→10:90→15:85, 20 г силікагелю, потік 13 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,78$  хвил.,  $MH^+=250,88$  (умови 3).

трет-Бутил 2-(6-(3,3-дифторазетидин-1-іл)піридин-3-іл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 5-бром-2-(3,3-дифторазетидин-1-іл)піридину (473 мг, 1,90 ммоль), хлориду (2-(трет-бутокс)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у Et<sub>2</sub>O, 4,20 мл, 2,10 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (87 мг, 0,095 ммоль) та Q-Phos (135 мг, 0,190 ммоль) у ТГФ (3 мл). Реакцію завершують через 2 год. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 2:98→5:95→10:90, 10 г силікагелю, потік 10 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,64$  хвил.,  $MH^+=285,18$  (умови 3).

- 2-(6-(3,3-Дифторазетидин-1-іл)піридин-3-іл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(6-(3,3-дифторазетидин-1-іл)піридин-3-іл)ацетату (300 мг, 1,06 ммоль) та HCl (4М у діоксані, 12 мл) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл). Реакцію завершують впродовж ночі. Видалення розчинників при зниженому тиску

5 Наступні приклади отримували у відповідності із загальною методикою 3 з підходящих карбонових кислот та амінопіразолів:

Приклад №	Назва	PX-МС (t <sub>R</sub> ; МН <sup>+</sup> ; умови)
135	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(2-метил-3H-бензоімідазол-5-іл)-ацетамід	0,62 хвил.; 381,99; умови 3
136	N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(2-метил-3H-бензоімідазол-5-іл)-ацетамід	0,58 хвил.; 370,77; умови 3
137	N-[1-(4-Фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(2-метил-3H-бензоімідазол-5-іл)-ацетамід	0,61 хвил.; 363,93; умови 3
138	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-((R)-3-фторпіролідін-1-іл)-піридин-3-іл]-ацетамід	0,60 хвил.; 406,00; умови 3
139	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-((R)-3-фторпіролідін-1-іл)-піридин-3-іл]-ацетамід	0,65 хвил.; 416,04; умови 3
140	N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-((R)-3-фторпіролідін-1-іл)-піридин-3-іл]-ацетамід	0,61 хвил.; 405,01; умови 3
141	N-[1-(4-Фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-((R)-3-фторпіролідін-1-іл)-піридин-3-іл]-ацетамід	0,64 хвил.; 397,90; умови 3
142	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-(3,3-дифторазетидин-1-іл)-піридин-3-іл]-ацетамід	0,56 хвил.; 409,99; умови 3
143	2-[6-(3,3-Дифторазетидин-1-іл)-піридин-3-іл]-N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,68 хвил.; 420,01; умови 3
144	N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-(3,3-дифторазетидин-1-іл)-піридин-3-іл]-ацетамід	0,63 хвил.; 409,03; умови 3
145	2-[6-(3,3-Дифторазетидин-1-іл)-піридин-3-іл]-N-[1-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,66 хвил.; 401,69; умови 3
146	2-[6-(3,3-Дифторазетидин-1-іл)-піридин-3-іл]-N-[1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,65 хвил.; 414,04; умови 3

- 10 2-(4-Бромфеніл)-N-(1-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл)ацетамід. Отримують у відповідності із загальною методикою 3 з 2-(4-бромфеніл)оцтової кислоти (1,20 г, 5,58 ммоль), 1-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-аміну (1,07 г, 5,58 ммоль), НАТУ (3,18 г, 8,37 ммоль) та DIPEA (4,78 мл, 27,9 ммоль) у ДМФА (15 мл). Реакцію завершують впродовж ночі. Суміш розподіляють між насич. водн. р-ном NaHCO<sub>3</sub> та EtOAc. Орг. шар
- 15 промивають соляним р-ном, сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Biotage, 50 г силікагелю, EtOAc/гептан 0:100→90:10) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-МС: t<sub>R</sub>=0,81 хвил., МН<sup>+</sup>=387,98 (умови 4).

- Приклад 147. N-[1-(4-Фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізобутилфеніл)-ацетамід.
- 20 Суміш 2-(4-бромфеніл)-N-(1-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл)ацетаміду (60 мг, 0,15 ммоль), (2-метилпропіл)боронової кислоти (47 мг, 0,46 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (32 мг, 0,23 ммоль) та Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (18 мг, 0,016 ммоль) у діоксані (1,0 мл) перемішують у закритій посудині при 110 °C впродовж ночі. Суміші дають охолотитися до к.т. та розводять водою та екстрагують за допомогою EtOAc. Орг. шар промивають соляним р-ном, сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують та розчинники упарюють при зниженому тиску. Очищення сирого
- 25 продукту за допомогою ВЕРХ дає Приклад 147. PX-МС: t<sub>R</sub>=0,92 хвил., МН<sup>+</sup>=366,09 (умови 4).

- Приклад 148: N-[1-(5-Ціано-6-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід. Суміш Прикладу 110 (30 мг, 0,075 ммоль), KF (13 мг, 0,23 ммоль) та 4,7,13,16,21,24-гексаокса-1,10-діазабіцикло[8,8,8]-гексакозану (42 мг, 0,11 ммоль) у ДМСО (1 мл) перемішують при 60 °C впродовж 2 год. Суміш розводять H<sub>2</sub>O та екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єдн. орг. шари сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ дає Приклад 148. PX-МС: t<sub>R</sub>=0,82 хвил., МН<sup>+</sup>=378,31 (умови 4).
- 30

5-Бром-N-(2,2-дифторетил)-N-метилпіридин-2-амін. Отримують у відповідності із загальною методикою 9 з 2,5-дибромпіридину (1,00 г, 4,22 ммоль), гідрохлориду (2,2-дифторетил)(метил)аміну (2,78 г, 21,1 ммоль) та DBU (6,30 мл, 42,2 ммоль) у ДМСО (30 мл). Реакцію завершують через 6 днів. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 2:98→3:97→5:95→10:90→15:85, 20 г силікагелю, потік 13 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,38$  хвил. (умови 3).

трет-Бутил 2-(6-((2,2-дифторетил)(метил)аміно)піридин-3-іл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 5-бром-N-(2,2-дифторетил)-N-метилпіридин-2-аміну (255 мг, 1,02 ммоль), хлориду (2-(трет-бутокси)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у Et<sub>2</sub>O, 2,24 мл, 1,12 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (47 мг, 0,051 ммоль) та Q-Phos (72 мг, 0,102 ммоль) у ТГФ (3 мл). Реакцію завершують через 7 днів. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 2:98→5:95→10:90, 10 г силікагелю, потік 10 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,64$  хвил.,  $MH^+=287,06$  (умови 3).

2-(6-((2,2-Дифторетил)(метил)аміно)піридин-3-іл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(6-((2,2-дифторетил)(метил)аміно)піридин-3-іл)ацетату (40 мг, 0,14 ммоль) та HCl (4М у діоксані, 3 мл) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 мл). Реакцію завершують впродовж ночі. Видалення розчинників при зниженому тиску забезпечує одержання сирого зазначеного у заголовку продукту.

(S)-5-Бром-2-(3-фторпіролідін-1-іл)піридин. Отримують у відповідності із загальною методикою 9 з 2,5-дибромпіридину (1,00 г, 4,22 ммоль), гідрохлориду (S)-3-фторпіролідіну (567 мг, 4,52 ммоль) та DBU (1,35 мл, 9,03 ммоль) у ДМСО (30 мл). Такі ж кількості гідрохлориду (S)-3-фторпіролідіну та DBU додають знову через 24 години, та реакцію завершують через 6 днів. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 2:98→3:97→5:95→10:90→15:85, 20 г силікагелю, потік 13 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,52$  хвил.,  $MH^+=244,96$  (умови 3).

(S)-трет-Бутил 2-(6-(3-фторпіролідін-1-іл)піридин-3-іл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з (S)-5-бром-2-(3-фторпіролідін-1-іл)піридину (110 мг, 0,449 ммоль), хлориду (2-(трет-бутокси)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у Et<sub>2</sub>O, 1,00 мл, 0,50 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (21 мг, 0,024 ммоль) та Q-Phos (32 мг, 0,045 ммоль) у ТГФ (3 мл). Реакцію завершують впродовж ночі. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 2:98→5:95→10:90, 10 г силікагелю, потік 10 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,61$  хвил.,  $MH^+=281,16$  (умови 3).

(S)-2-(6-(3-Фторпіролідін-1-іл)піридин-3-іл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з (R)-трет-бутил 2-(6-(3-фторпіролідін-1-іл)піридин-3-іл)ацетату (54 мг, 0,193 ммоль) та HCl (4М у діоксані, 3 мл) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл). Реакцію завершують через 2 дні. Видалення розчинників при зниженому тиску забезпечує одержання сирого зазначеного у заголовку продукту.

Наступні приклади отримували у відповідності із загальною методикою 3 з підходящих карбонових кислот та амінопіразолів:

Приклад №	Назва	РХ-МС ( $t_R$ ; $MH^+$ ; умови)
149	2-(4-Диметиламінофеніл)-N-[1-(5-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,42 хвил.; 353,84; умови 3
150	2-(6-Диметиламінопіридин-3-іл)-N-[1-(5-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,41 хвил.; 355,03; умови 3
151	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-((2,2-дифторетил)-метиламіно)-піридин-3-іл]-ацетамід	0,56 хвил.; 412,07; умови 3
152	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-((S)-3-фторпіролідін-1-іл)-піридин-3-іл]-ацетамід	0,60 хвил.; 406,00; умови 3
153	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-((S)-3-фторпіролідін-1-іл)-піридин-3-іл]-ацетамід	0,65 хвил.; 416,04; умови 3
154	N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-((S)-3-фторпіролідін-1-іл)-піридин-3-іл]-ацетамід	0,61 хвил.; 405,01; умови 3
155	N-[1-(4-Фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-((S)-3-фторпіролідін-1-іл)-піридин-3-іл]-ацетамід	0,64 хвил.; 397,90; умови 3
156	2-[6-((S)-3-Фторпіролідін-1-іл)-піридин-3-іл]-N-[1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,64 хвил.; 409,99; умови 3

4-Хлор-6-метилнікотинонітрил. Суспензію 4-хлор-6-метилнікотинаміду (29,7 г, 195 ммоль) у  $\text{POCl}_3$  (80,2 мл, 860 ммоль) нагрівають при 110 °С впродовж 15 хвил. (виділення газу). Суміші дають охолотитися до к.т. та обробляють  $\text{PCl}_5$  (57,0 г, 274 ммоль) впродовж 20 хвил. Суміш нагрівають знову при 110 °С впродовж 1 год. Суміші дають охолотитися до к.т. та упарюють при зниженому тиску. Залишок розводять  $\text{EtOAc}$ , та охолоджують до 0 °С. Додають 10% водн. р-н  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Суміш екстрагують за допомогою  $\text{EtOAc}$  (3х). Об'єднані орг. шари промивають соляним р-ном, сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Biotage,  $\text{EtOAc}$ /гептан 2:98→30:70) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС:  $t_R=0,55$  хвил.,  $MH^+=194,15$  (умови 4).

4-Хлор-5-ціано-2-метилпіридин 1-оксид. До р-ну 4-хлор-6-метилнікотинонітрилу (10,0 г, 65,5 ммоль) та  $\text{H}_2\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{NCONH}_2$  (18,5 г, 197 ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80 мл) при 0 °С по краплям додають ангідрид трифтороцтової кислоти (27,9 мл, 197 ммоль). Суміш перемішують при к.т. впродовж 3,5 год. Обережно додають 10% водн. р-н  $\text{KI}$  (800 мл). Фази розділяють та водн. шар екстрагують за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Об'єднані орг. шари промивають насич. водн. р-ном  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  та соляним р-ном. Орг. шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску з одержанням сирого зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС:  $t_R=0,34$  хвил.,  $MH^+=210,22$  (умови 4).

4-Хлор-6-(гідроксиметил)нікотинонітрил. 4-Хлор-5-ціано-2-метилпіридину 1-оксид (11,3 г, 66,9 ммоль) розчиняють у  $\text{Ac}_2\text{O}$  (132 мл) та додають конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (3 краплі) при к.т. Суміш нагрівають до 110 °С та перемішують при цій температурі впродовж 1 год. Суміш повільно виливають на суміш лід/вода та додають насич. водн. р-н  $\text{NaHCO}_3$ . Отриману у результаті суміш перемішують впродовж 15 хвил. Фази розділяють та водн. шар екстрагують за допомогою  $\text{EtOAc}$  (2х). Об'єднані орг. шари промивають соляним р-ном, сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Сирий продукт розводять  $\text{MeOH}$  (162 мл). Додають воду (82 мл) та  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (30,5 г, 221 ммоль). Суміш перемішують при к.т. впродовж 30 хвил. Розчинники частково видаляють при зниженому тиску. Очищення залишку за допомогою автоматизованої ФХ (Biotage,  $\text{MeOH}$  /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:99→3:97, 340 г силікагелю, потім другий раз шляхом  $\text{EtOAc}$ /гептан 1:99→45:55, 100 г силікагелю) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,41$  хвил.,  $MH^+=168,95$  (умови 4).

(4-Хлор-5-ціанопіридин-2-іл)метил метансульфонат. Метансульфонілхлорид (0,527 мл, 6,79 ммоль) додають до розчину 4-хлор-6-(гідроксиметил)нікотинонітрилу (1,10 г, 6,17 ммоль) та  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,29 мл, 9,26 ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (32 мл) при 0 °С, та суміш перемішують впродовж 15 хвил. Додають насич. водн. р-н  $\text{NaHCO}_3$  та фази розділяють. Орг. шар екстрагують за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , та об'єднані орг. шари промивають соляним р-ном, сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску з одержанням сирого зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС:  $t_R=0,56$  хвил.,  $MH^+=247,19$  (умови 4).

4-Хлор-6-((3-нітро-1H-піразол-1-іл)метил)нікотинонітрил. Отримують у відповідності із загальною методикою 4, використовуючи  $\text{NaN}$  (55% суспензія у маслі, 215 мг, приблизно 5,37 ммоль), (4-хлор-5-ціанопіридин-2-іл)метил метансульфонат (1,52 г, 6,14 ммоль) та 5-метил-3-нітро-1H-піразол (609 мг, 5,12 ммоль) у ДМФА (15 мл). Реакцію завершують через 2 год. при к.т. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Biotage,  $\text{EtOAc}$ /гептан 5:95→20:80, 50 г силікагелю) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС:  $t_R=0,63$  хвил. (умови 4).

6-((3-Аміно-1H-піразол-1-іл)метил)-4-хлорнікотинонітрил. Отримують у відповідності із загальною методикою 5, використовуючи  $\text{Fe}$  (2,32 г, 42,1 ммоль) та 4-хлор-6-((3-нітро-1H-піразол-1-іл)метил)нікотинонітрил (1,11 г, 4,21 ммоль) у  $\text{EtOH}$  (48 мл) та насич. водн. р-ні  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (7 мл). Реакцію завершують через 2 дні при 75 °С та отримують сирину зазначену у заголовку сполуку. РХ-МС:  $t_R=0,38$  хвил.,  $MH^+=234,14$  (умови 4).

N-(1-((4-((3H-[1,2,3]Триазоло[4,5-b]піридин-3-іл)окси)-5-ціанопіридин-2-іл)-метил)-1H-піразол-3-іл)-2-(4-ізопропілфеніл)ацетамід. Отримують у відповідності із загальною методикою 3 з 2-(4-ізопропілфеніл)оцтової кислоти (407 мг, 2,29 ммоль), 6-((3-аміно-1H-піразол-1-іл)метил)-4-хлорнікотинонітрилу (534 мг, 2,29 ммоль),  $\text{NATU}$  (1,30 г, 3,43 ммоль) та  $\text{DIPEA}$  (1,96 мл, 11,4 ммоль) у ДМФА (5 мл). Реакцію завершують впродовж ночі. Очищення за допомогою ВЕРХ забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС:  $t_R=0,82$  хвил.,  $MH^+=494,18$  (умови 4).

Приклад 157. N-[1-(4-Хлор-5-ціанопіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід. Розчин N-(1-((4-((3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-в]піридин-3-іл)окси)-5-ціанопіридин-2-іл)метил)-1Н-піразол-3-іл)-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетаміду (162 мг, 0,328 ммоль) у  $\text{POCl}_3$  (0,65 мл) перемішують при к.т. впродовж 10 хвил. Суміш гасять насич. водн. р-ном  $\text{NaHCO}_3$ , фази розділяють, та орг. шар екстрагують за допомогою  $\text{EtOAc}$ . Об'єдн. орг. шари промивають соляним р-ном, сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ дає Приклад 157. РХ-МС:  $t_R=0,90$  хвил.,  $MH^+=394,26$  (умови 4).

2-(4-Алілфеніл)-N-(1-(4-фторбензил)-1Н-піразол-3-іл)ацетамід. Суміш 2-(4-бромфеніл)-N-(1-(4-фторбензил)-1Н-піразол-3-іл)ацетаміду (252 мг, 0,65 ммоль), складного пінакового ефіру алілборонової кислоти (0,366 мл, 1,95 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (135 мг, 0,975 ммоль) та  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (75,1 мг, 0,065 ммоль) у діоксані (6,5 мл) перемішують при  $110^\circ\text{C}$  впродовж 4 год. Суміш перемішують додатково при к.т. впродовж ночі. Суміш фільтрують, та фільтрат розводять  $\text{EtOAc}$  та промивають соляним р-ном. Орг. шар сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Biotage, 25 г силікагелю,  $\text{EtOAc}$ /гептан 30:70→100:0) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,91$  хвил.,  $MH^+=350,26$  (умови 3).

Приклад 158: 2-(4-Циклопропілметилфеніл)-N-[1-(4-фторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-ацетамід. Розчин 2-(4-алілфеніл)-N-(1-(4-фторбензил)-1Н-піразол-3-іл)ацетаміду (63 мг, 0,18 ммоль) та  $\text{CH}_2\text{ClI}$  (0,0472 мл, 0,648 ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,8 мл) при  $0^\circ\text{C}$  обробляють  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (1,0 М у гексанах, 0,43 мл, 0,432 ммоль). Суміш перемішують при  $0^\circ\text{C}$  впродовж 1 год., та дають нагрітися до к.т. та перемішують впродовж 2 год. Суміш знову охолоджують до  $0^\circ\text{C}$  та додають  $\text{CH}_2\text{ClI}$  (0,0944 мл, 1,296 ммоль) з наступним додаванням  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (1,0 М у гексанах, 0,86 мл, 0,864 ммоль). Суміш перемішують при  $0^\circ\text{C}$  впродовж 30 хвил. Додають водн. насич. р-н  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , та суміш екстрагують за допомогою  $\text{EtOAc}$ . Об'єднані орг. шари промивають соляним р-ном, сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Biotage, 10 г силікагелю,  $\text{EtOAc}$ /гептан 20:80→65:35) та після цього за допомогою ВЕРХ дає Приклад 158. РХ-МС:  $t_R=0,94$  хвил.,  $MH^+=364,30$  (умови 3).

5-Бром-2-(3-фторазетидин-1-іл)піридин. Отримують у відповідності із загальною методикою 9 з 2,5-дибромпіридину (1,00 г, 4,22 ммоль), 3-гідрохлориду фторазетидину (504 мг, 4,52 ммоль) та DBU (1,35 мл, 9,03 ммоль) у ДМСО (30 мл). Такі ж кількості гідрохлориду 3-фторазетидину та DBU додають знову через 24 години, та реакцію завершують через 4 дні. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi,  $\text{EtOAc}$ /гептан 2:98→3:97→5:95→10:90→15:85, 20 г силікагелю, потік 13 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту.

трет-Бутил 2-(6-(3-фторазетидин-1-іл)піридин-3-іл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 5-бром-2-(3-фторазетидин-1-іл)піридину (546 мг, 2,36 ммоль), хлориду (2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у  $\text{Et}_2\text{O}$ , 5,20 мл, 2,60 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (108 мг, 0,118 ммоль) та Q-Phos (168 мг, 0,236 ммоль) у ТГФ (3 мл). Реакцію завершують через 3 год. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi,  $\text{EtOAc}$ /гептан 2:98→5:95→10:90, 20 г силікагелю, потік 18 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,59$  хвил.,  $MH^+=267,08$  (умови 3).

2-(6-(3-Фторазетидин-1-іл)піридин-3-іл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(6-(3-фторазетидин-1-іл)піридин-3-іл)ацетату (370 мг, 1,39 ммоль) та  $\text{HCl}$  (4М у діоксані, 12 мл) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12 мл). Реакцію завершують через 20 год. Видалення розчинників при зниженому тиску забезпечує одержання сирого зазначеного у заголовку продукту.

5-Бром-N-циклопропіл-N-метилпіридин-2-амін. Отримують у відповідності із загальною методикою 9 з 2,5-дибромпіридину (1,00 г, 4,22 ммоль), гідрохлориду N-циклопропілметиламіну (486 мг, 4,52 ммоль) та DBU (1,35 мл, 9,03 ммоль) у ДМСО (30 мл). Такі ж кількості гідрохлориду N-циклопропілметиламіну та DBU додають знову через 24 години, та реакцію завершують через 7 днів. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi,  $\text{EtOAc}$ /гептан 2:98→3:97→5:95→10:90→15:85, 20 г силікагелю, потік 13 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту.

трет-Бутил 2-(6-(циклопропіл(метил)аміно)піридин-3-іл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 5-бром-N-циклопропіл-N-метилпіридин-2-аміну

(148 мг, 0,652 ммоль), хлориду (2-(трет-бутокси)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у Et<sub>2</sub>O, 1,24 мл, 0,62 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (30 мг, 0,033 ммоль) та Q-Phos (46 мг, 0,065 ммоль) у ТГФ (3 мл). Реакцію завершують через 20 год. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 2:98→5:95→10:90, 10 г силікагелю, потік 10

5

мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. 2-(6-(Циклопропіл(метил)аміно)піридин-3-іл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(6-(циклопропіл(метил)аміно)піридин-3-іл)ацетату (459 мг, 1,55 ммоль) та HCl (4М у діоксані, 15 мл) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 мл). Реакцію завершують через 20 год. Видалення розчинників при зниженому тиску забезпечує одержання сирого зазначеного у заголовку

10

продукту. Наступні приклади отримували у відповідності із загальною методикою 3 з підходящих карбонових кислот та амінопіразолів:

Приклад №	Назва	PX-МС (t <sub>R</sub> ; МН <sup>+</sup> ; умови)
159	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[6-(3-фторазетидин-1-іл)-піридин-3-іл]-ацетамід	0,53 хвил.; 392,30; умови 3
160	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[6-(3-фторазетидин-1-іл)-піридин-3-іл]-ацетамід	0,59 хвил.; 401,73; умови 3
161	N-[1-(4-Ціанобензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[6-(3-фторазетидин-1-іл)-піридин-3-іл]-ацетамід	0,59 хвил.; 391,18; умови 3
162	2-[6-(3-Фторазетидин-1-іл)-піридин-3-іл]-N-[1-(4-фторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-ацетамід	0,62 хвил.; 383,79; умови 3
163	2-[6-(3-Фторазетидин-1-іл)-піридин-3-іл]-N-[1-(4-метоксибензил)-1Н-піразол-3-іл]-ацетамід	0,62 хвил.; 396,01; умови 3
164	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[6-(циклопропіл(метил)аміно)-піридин-3-іл]-ацетамід	0,56 хвил.; 387,75; умови 3
165	2-[6-(Циклопропіл(метил)аміно)-піридин-3-іл]-N-[1-(3,4-дифторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-ацетамід	0,66 хвил.; 397,99; умови 3
166	N-[1-(4-Ціанобензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[6-(циклопропіл(метил)аміно)-піридин-3-іл]-ацетамід	0,62 хвил.; 386,84; умови 3
167	2-[6-(Циклопропіл(метил)аміно)-піридин-3-іл]-N-[1-(4-фторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-ацетамід	0,64 хвил.; 380,02; умови 3
168	2-[6-(Циклопропіл(метил)аміно)-піридин-3-іл]-N-[1-(4-метоксибензил)-1Н-піразол-3-іл]-ацетамід	0,64 хвил.; 392,02; умови 3

15

Приклад 169. N-[1-(5-Ціано-4-метилпіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід. Суміш Прикладу 157 (30 мг, 0,0762 ммоль), триметилбороксину (9,56 мг, 0,0762 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15,8 мг, 0,114 ммоль) та Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (8,8 мг, 0,00762 ммоль) у діоксані (0,5 мл) дегазують та перемішують у закритій посудині при 110°C впродовж ночі. Суміші дають охолотитися до к.т., розводять водою та екстрагують за допомогою EtOAc. Орг. шар промивають соляним р-ном, сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ дає Приклад 169. PX-МС: t<sub>R</sub>=0,79 хвил., МН<sup>+</sup>=374,31 (умови 4).

20

Приклад 170. N-[1-(5-Ціано-4-циклопропілпіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід. Суміш Прикладу 157 (30 мг, 0,0762 ммоль), циклопропілборонової кислоти (19,6 мг, 0,228 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15,8 мг, 0,114 ммоль) та Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (8,8 мг, 0,00762 ммоль) у діоксані (0,5 мл) дегазують та перемішують у закритій посудині при 110°C впродовж ночі. Суміші дають охолотитися до к.т., розводять водою та екстрагують за допомогою EtOAc. Орг. шар промивають соляним р-ном, сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ дає Приклад 170. PX-МС: t<sub>R</sub>=0,83 хвил., МН<sup>+</sup>=400,32 (умови 4).

25

30

5-Бром-2-(піролідин-1-іл)піридин. Суміш 2,5-дибромпіридину (2,00 г, 8,44 ммоль), піролідину (0,698 мл, 8,44 ммоль) та DBU (1,35 мл, 9,03 ммоль) у ДМСО (30 мл) перемішують при 80 °C впродовж 4 днів. Суміші дають охолотитися до к.т. та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, 20 г силікагелю, EtOAc/гептан

35

2:98→3:97→5:95→10:90→15:85) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-MC:  $t_R=0,48$  хвил.,  $MH^+=229,01$  (умови 3).

трет-Бутил 2-(6-(піролідин-1-іл)піридин-3-іл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 5-бром-2-(піролідин-1-іл)піридину (1,63 г, 7,18 ммоль), хлориду 2-трет-бутоксид-2-оксоетилцинку (0,5М у діетиловому ефірі, 15,8 мл, 7,90 ммоль),  $Pd_2(dba)_3$  (329 мг, 0,359 ммоль) та Q-PHOS (510 мг, 0,718 ммоль) у ТГФ (3 мл). Реакцію завершують через 3 год. при 90 °С. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, 10 г силікагелю, потік 10 мл/хвил., EtOAc/гептан 2:98→5:95→10:90) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-MC:  $t_R=0,63$  хвил.,  $MH^+=263,14$  (умови 3).

2-(6-(Піролідин-1-іл)піридин-3-іл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(6-(піролідин-1-іл)піридин-3-іл)ацетату (410 мг, 1,56 ммоль) та HCl (4М у діоксані, 15 мл) у  $CH_2Cl_2$  (15 мл). Реакцію завершують через 21 год. при к.т. Видалення розчинників при зниженому тиску приводить до зазначеного у заголовку сирого продукту. PX-MC:  $t_R=0,42$  хвил.,  $MH^+=207,22$  (умови 3).

5-Бром-N-(2-метоксиетил)-N-метилпіридин-2-амін. Суміш 2,5-дибром-піридину (2,00 г, 8,44 ммоль), N-(2-метоксиетил)метиламіну (0,97 мл, 9,03 ммоль) та DBU (1,35 мл, 9,03 ммоль) у ДМСО (30 мл) перемішують при 80 °С впродовж 5 днів. Суміші дають охолонути до к.т. та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, 20 г силікагелю, EtOAc/гептан 2:98→3:97→5:95→10:90→15:85) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-MC:  $t_R=0,50$  хвил.,  $MH^+=244,95$  (умови 3).

трет-Бутил 2-(6-((2-метоксиетил)(метил)аміно)піридин-3-іл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 5-бром-N-(2-метоксиетил)-N-метилпіридин-2-аміну (1,47 г, 6,00 ммоль), хлориду 2-трет-бутоксид-2-оксоетилцинку (0,5М у діетиловому ефірі, 13,2 мл, 6,60 ммоль),  $Pd_2(dba)_3$  (275 мг, 0,300 ммоль) та Q-PHOS (426 мг, 0,600 ммоль) у ТГФ (3 мл). Реакцію завершують через 4 дні при 90 °С. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, 10 г силікагелю, потік 10 мл/хвил., EtOAc/гептан 2:98→5:95→10:90) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-MC:  $t_R=0,60$  хвил.,  $MH^+=281,14$  (умови 3).

2-(6-((2-Метоксиетил)(метил)аміно)піридин-3-іл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(6-((2-метоксиетил)(метил)аміно)піридин-3-іл)ацетату (197 мг, 0,703 ммоль) та HCl (4М у діоксані, 7 мл) у  $CH_2Cl_2$  (7 мл). Реакцію завершують впродовж ночі при к.т. Видалення розчинників при зниженому тиску приводить до зазначеного у заголовку сирого продукту. PX-MC:  $t_R=0,39$  хвил.,  $MH^+=225,13$  (умови 3).

5-Бром-N-(циклопропілметил)-N-метилпіридин-2-амін. Суміш 2,5-дибромпіридину (2,00 г, 8,44 ммоль), гідрохлориду (циклопропілметил)-метиламіну (1,10, 9,03 ммоль) та DBU (2,70 мл, 18,1 ммоль) у ДМСО (30 мл) перемішують при 80 °С впродовж 2 днів. Суміші дають охолонути до к.т. та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, 20 г силікагелю, EtOAc/гептан 2:98→3:97→5:95→10:90→15:85) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-MC:  $t_R=0,59$  хвил.,  $MH^+=240,96$  (умови 3).

трет-Бутил 2-(6-((циклопропілметил)(метил)аміно)піридин-3-іл)ацетат. Суміш 5-бром-N-(циклопропілметил)-N-метилпіридин-2-аміну (1,50 г, 6,20 ммоль),  $Pd_2(dba)_3$  (284 мг, 0,31 ммоль) та Q-PHOS (440 мг, 0,620 ммоль) у ТГФ (3 мл) нагрівають до 90 °С та додають хлорид 2-трет-бутоксид-2-оксоетилцинку (0,5М у діетиловому ефірі, 13,6 мл, 6,80 ммоль). Суміш перемішують при 90 °С впродовж 5 днів.  $Pd_2(dba)_3$  (284 мг, 0,31 ммоль), Q-PHOS (440 мг, 0,620 ммоль) та хлорид 2-трет-бутоксид-2-оксоетилцинку (0,5М у діетиловому ефірі, 13,6 мл, 6,80 ммоль) додають знову, та суміш перемішують впродовж 6 днів при 80 °С. Суміші дають охолонути до к.т. Суміш фільтрують, та фільтрат упарюють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, 10 г силікагелю, потік 10 мл/хвил., EtOAc/гептан 2:98→5:95→10:90→15:85→20:80→25:75) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту.

2-(6-((Циклопропілметил)(метил)аміно)піридин-3-іл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(6-((циклопропілметил)(метил)аміно)піридин-3-іл)ацетату (115 мг, 0,416 ммоль) та HCl (4М у діоксані, 6 мл) у  $CH_2Cl_2$  (6 мл). Реакцію завершують впродовж ночі при к.т. Видалення розчинників при зниженому тиску приводить до зазначеного у заголовку сирого продукту.

Наступні приклади отримували у відповідності із загальною методикою 3 з підходящих карбонових кислот та амінопіразолів:

Приклад №	Назва	PX-МС ( $t_R$ ; $MH^+$ ; умови)
171	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-(етилметиламіно)-піридин-3-іл]-ацетамід	0,55 хвил.; 375,97; умови 3
172	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-(етилметиламіно)-піридин-3-іл]-ацетамід	0,65 хвил.; 386,01; умови 3
173	N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-(етилметиламіно)-піридин-3-іл]-ацетамід	0,61 хвил.; 375,04; умови 3
174	2-[6-(Етилметиламіно)-піридин-3-іл]-N-[1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,63 хвил.; 380,02; умови 3
175	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(6-піролідин-1-ілпіридин-3-іл)-ацетамід	0,66 хвил.; 398,00; умови 3
176	N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(6-піролідин-1-ілпіридин-3-іл)-ацетамід	0,62 хвил.; 387,00; умови 3
177	N-[1-(4-Фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(6-піролідин-1-ілпіридин-3-іл)-ацетамід	0,65 хвил.; 380,02; умови 3
178	N-[1-(4-Метоксибензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(6-піролідин-1-ілпіридин-3-іл)-ацетамід	0,64 хвил.; 392,01; умови 3
179	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-[(2-метоксиетил)-метиламіно]-піридин-3-іл]-ацетамід	0,54 хвил.; 405,99; умови 3
180	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-[(2-метоксиетил)-метиламіно]-піридин-3-іл]-ацетамід	0,65 хвил.; 415,98; умови 3
181	N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-[(2-метоксиетил)-метиламіно]-піридин-3-іл]-ацетамід	0,61 хвил.; 404,98; умови 3
182	N-[1-(4-Фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-[(2-метоксиетил)-метиламіно]-піридин-3-іл]-ацетамід	0,64 хвил.; 398,01; умови 3
183	N-[1-(4-Метоксибензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-[(2-метоксиетил)-метиламіно]-піридин-3-іл]-ацетамід	0,63 хвил.; 410,00; умови 3
184	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-(циклопропілметилметиламіно)-піридин-3-іл]-ацетамід	0,60 хвил.; 402,02; умови 3
185	2-[6-(Циклопропілметилметиламіно)-піридин-3-іл]-N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,70 хвил.; 412,00; умови 3
186	N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-(циклопропілметилметиламіно)-піридин-3-іл]-ацетамід	0,66 хвил.; 401,01; умови 3
187	2-[6-(Циклопропілметилметиламіно)-піридин-3-іл]-N-[1-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,68 хвил.; 394,01; умови 3
188	2-[6-(Циклопропілметилметиламіно)-піридин-3-іл]-N-[1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,68 хвил.; 406,00; умови 3
189	N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(6-діетиламінопіридин-3-іл)-ацетамід	0,64 хвил.; 388,94; умови 3
190	2-(6-Діетиламінопіридин-3-іл)-N-[1-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,66 хвил.; 382,00; умови 3
191	2-(6-Діетиламінопіридин-3-іл)-N-[1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,66 хвил.; 394,00; умови 3

5 N-(1-(4-Бромбензил)-1H-піразол-3-іл)-2-(4-ізопропілфеніл)ацетамід. Отримують у відповідності із загальною методикою 3 з 1-(4-бромбензил)-1H-піразол-3-аміну та 2-(4-ізопропілфеніл)оцтової кислоти. PX-МС:  $t_R$ =0,92 хвил.,  $MH^+$ =412,21 (умови 4).

10 Приклад 192: N-[1-(4-Циклопропілбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід. Суміш N-(1-(4-бромбензил)-1H-піразол-3-іл)-2-(4-ізопропілфеніл)ацетаміду (109 мг, 0,25 ммоль), циклопропілборонової кислоти (64,4 мг, 0,75 ммоль),  $K_2CO_3$  (51,8 мг, 0,375 ммоль) та  $Pd(Ph_3)_4$  (28,9 мг, 0,025 ммоль) у діоксані (1 мл) дегазують та перемішують у закритій посудині при 110°C впродовж ночі. Суміш розводять водою та екстрагують за допомогою EtOAc. Орг. шар промивають соляним р-ном, сушать над  $MgSO_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ дає Приклад 192. PX-МС:  $t_R$ =0,94 хвил.,  $MH^+$ =374,35 (умови

4).

трет-Бутил 2-(6-хлорпіридин-3-іл)ацетат.  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0,2 мл) додають до суміші 2-хлорпіридин-5-оцтової кислоти (1,72 г, 10 ммоль) та трет-бутил 2,2,2-трихлорацетімідату (3,58 мл, 20 ммоль) у ТГФ (20 мл) та суміш перемішують впродовж ночі. Суміш гасять насич. водн. р-ном  $\text{NaHCO}_3$  та екстрагують за допомогою  $\text{EtOAc}$ . Об'єдн. орг. шари промивають соляним р-ном, сушать над  $\text{MgSO}_4$  та концентрують при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою ФХ ( $\text{EtOAc}$ /гептан 5:95  $\rightarrow$  40:60) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,85$  хвил.,  $MH^+=228,29$  (умови 3).

трет-Бутил 2-(6-циклопропілпіридин-3-іл)ацетат. Суміш трет-бутил 2-(6-хлорпіридин-3-іл)ацетату (250 мг, 1,1 ммоль), циклопропілборонової кислоти (283 мг, 3,29 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (228 мг, 1,65 ммоль) та  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (127 мг, 0,11 ммоль) у діоксані (11 мл) дегазують. Суміш перемішують у закритій посудині при 110 °С впродовж ночі. Суміш розподіляють між  $\text{EtOAc}$  та соляним р-ном, та орг. шар сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Biotage, 50 г силікагелю,  $\text{EtOAc}$ /гептан 2:98 $\rightarrow$ 90:10) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,50$  хвил.,  $MH^+=234,37$  (умови 4).

2-(6-Циклопропілпіридин-3-іл)оцтова кислота. Суміш трет-бутил 2-(6-циклопропілпіридин-3-іл)ацетату (148 мг, 0,634 ммоль) у  $\text{HCl}$  (4М у діоксані, 10 мл) перемішують при к.т. впродовж 7 год. Розчинники видаляють при зниженому тиску з одержанням сирого зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,22$  хвил.,  $MH^+=178,44$  (умови 4).

Наступні приклади отримували у відповідності із загальною методикою 3 з підходящих карбонових кислот та амінопіразолів:

Приклад №	Назва	РХ-МС ( $t_R$ ; $MH^+$ ; умови)
193	N-[1-(4-Хлор-3-фторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(6-циклопропілпіридин-3-іл)-ацетамід	0,59 хвил.; 385,00; умови 4
194	N-[1-(3-Хлор-4-фторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(6-циклопропілпіридин-3-іл)-ацетамід	0,59 хвил.; 385,17; умови 4

1-(4-Бромбензил)-3-нітро-1Н-піразол. Отримують у відповідності із загальною методикою 4 з  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3,46 г, 25,0 ммоль), 4-бромбензилброміду (2,50 г, 10,0 ммоль), 5-нітро-1Н-піразолу (1,13 г, 10,0 ммоль) та  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  (658 мг, 2,00 ммоль) у ацетоні (50 мл). Реакцію завершують впродовж ночі. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Biotage, 100 г силікагелю,  $\text{EtOAc}$ /гептан 20:80 $\rightarrow$ 80:20) забезпечує одержання цільового продукту. РХ-МС:  $t_R=0,86$  хвил., (умови 3).

4-((3-Нітро-1Н-піразол-1-іл)метил)фенол. Дегазовану суміш 1-(4-бромбензил)-3-нітро-1Н-піразолу (564 мг, 2 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (91,6 мг, 0,1 ммоль), тетраметил ди- $t\text{BuXPhos}$  (96,2 мг, 0,2 ммоль) та  $\text{KOH}$  (673 мг, 12 ммоль) у діоксані (2 мл) та  $\text{H}_2\text{O}$  (4 мл) перемішують при 100 °С впродовж 1 год. Суміш гасять 1М водн. р-ном  $\text{HCl}$  та екстрагують за допомогою  $\text{EtOAc}$ . Об'єднані орг. шари промивають соляним р-ном, сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення за допомогою автоматизованої ФХ (Biotage, 50 г силікагелю,  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  2:998 $\rightarrow$ 15:985), з наступним очищенням за допомогою ВЕРХ забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,69$  хвил., (умови 3).

3-Нітро-1-(4-(вінілокси)бензил)-1Н-піразол. Суміш 4-((3-нітро-1Н-піразол-1-іл)метил)фенолу (304 мг, 1,39 ммоль), вінілацетату (0,256 мл, 2,77 ммоль), димеру хлор-(1,5-циклооктадиен)-іридію(I) (18,5 мг, 0,0277 ммоль) та  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (88,2 мг, 0,832 ммоль) у толуолі (2 мл) перемішують при 105 °С впродовж 4 год. Суміші дають охолотитися до к.т. та розводять  $\text{H}_2\text{O}$ . Суміш екстрагують за допомогою  $\text{EtOAc}$ . Об'єднані орг. шари промивають соляним р-ном та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Biotage, 25 г силікагелю,  $\text{EtOAc}$ /гептан 2:8 $\rightarrow$ 8:2) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС:  $t_R=0,86$  хвил., (умови 3).

1-(4-(Вінілокси)бензил)-1Н-піразол-3-амін. Отримують у відповідності із загальною методикою 5 з  $\text{Zn}$  (порошок, 140 мг, 2,14 ммоль), 3-нітро-1-(4-(вінілокси)бензил)-1Н-піразолу (105 мг, 0,428 ммоль) у ацетоні (4 мл) та насич. водн. р-ну  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1 мл).

Отримують зазначений у заголовку продукт. РХ-МС:  $t_R=0,60$  хвил.,  $MH^+=316,31$  (умови 3).

2-(4-Ізопропілфеніл)-N-(1-(4-(вінілокси)бензил)-1H-піразол-3-іл)ацетамід. Отримують у відповідності із загальною методикою 3 з 2-(4-ізопропіл-феніл)оцтової кислоти (79 мг, 0,44 ммоль), 1-(4-(вінілокси)бензил)-1H-піразол-3-аміну (95 мг, 0,44 ммоль), НАТУ (252 мг, 0,662 ммоль) та DIPEA (0,227 мл, 1,32 ммоль) у ДМФА (4 мл). Реакцію завершують через 1 год. Очищення за допомогою ВЕРХ забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС:  $t_R=0,96$  хвил.,  $MH^+=376,33$  (умови 4).

Приклад 195. N-[1-(4-Циклопропоксибензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід. Р-н 2-(4-ізопропілфеніл)-N-(1-(4-(вінілокси)бензил)-1H-піразол-3-іл)ацетаміду (65 мг, 0,173 ммоль) у  $CH_2Cl_2$  (1,7 мл) при 0 °С обробляють  $CH_2Cl_2$  (0,0454 мл, 0,623 ммоль) та  $Et_2Zn$  (1,0 М у гексанах, 0,415 мл, 0,415 ммоль). Суміш перемішують при 0 °С впродовж 1 год. Потім, додають додаткову кількість  $CH_2Cl_2$  (0,0908 мл, 1,246 ммоль) та  $Et_2Zn$  (1,0 М у гексанах, 0,830 мл, 0,830 ммоль, 4,8 екв.). Суміші дають нагрітися до к.т. та перемішують впродовж 30 хвил. Додають водн. насич. р-н  $NH_4Cl$ , та суміш екстрагують за допомогою  $EtOAc$ . Об'єднані орг. шари промивають соляним р-ном, сушать над  $MgSO_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення за допомогою ВЕРХ дає Приклад 195. РХ-МС:  $t_R=0,97$  хвил.,  $MH^+=390,33$  (умови 4).

(рац.)-1-Бром-4-(1-метоксиетил)бензол. NaH (55% у маслі, 197 мг, приблизно 4,51 ммоль) додають до р-ну (рац.)-1-(4-бромфеніл)етанолу (605 мг, 3,01 ммоль) у ТГФ (10 мл) при 0 °С. Суміш перемішують впродовж 30 хвил. при 0 °С та додають MeI (0,94 мл, 15 ммоль). Суміш дають нагрітися до к.т. та перемішують впродовж 4 год. Додають невелику кількість води та розчинники видаляють при зниженому тиску. Залишок розводять за допомогою  $CH_2Cl_2$  та сушать над  $MgSO_4$ . Суміш фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення залишку за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi,  $EtOAc$ /гептан 1:99→3:97→5:95→8:92, 20 г силікагелю, потік 18 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту.

(рац.)-трет-Бутил 2-(4-(1-метоксиетил)феніл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з (рац.)-1-бром-4-(1-метоксиетил)бензолу (470 мг, 2,19 ммоль), хлориду 2-трет-бутоксид-2-оксоетилцинку (0,5М у  $Et_2O$ , 5,0 мл, 2,5 ммоль),  $Pd_2(dba)_3$  (100 мг, 0,109 ммоль) та Q-Phos (158 мг, 0,219 ммоль) у ТГФ (5 мл). Реакцію завершують через 30 хвил. при 90 °С. Очищення залишку за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi,  $EtOAc$ /гептан 2:98→4:96→10:90, 20 г силікагелю, потік 18 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,93$  хвил., (умови 3).

(рац.)-2-(4-(1-Метоксиетил)феніл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з (рац.)-трет-бутил 2-(4-(1-метоксиетил)феніл)ацетату (240 мг, 0,959 ммоль) та HCl (4М у діоксані, 5 мл) у  $CH_2Cl_2$  (10 мл). Реакцію завершують впродовж ночі при к.т. Розчинники видаляють при зниженому тиску з одержанням сирової зазначеної у заголовку сполуки, яку використовують без додаткового очищення. РХ-МС:  $t_R=0,65$  хвил. (умови 3).

Метил 2-(4-метил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл)ацетат. NaH (55% у маслі, 12 мг, 0,27 ммоль) додають до р-ну метил (3,4-дигідро-3-оксо-2H-1,4-бензоксазин-6-іл)ацетату (50 мг, 0,22 ммоль) у ТГФ (2 мл) при 0 °С. Суміш перемішують впродовж 15 хвил. та додають MeI (0,030 мл, 0,34 ммоль). Суміш перемішують впродовж 30 хвил. при 0 °С та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення за допомогою ВЕРХ забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,71$  хвил.,  $MH^+=277,12$  (умови 3).

2-(4-Метил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл)оцтова кислота. Суміш метил 2-(4-метил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл)ацетату (7,0 мг, 0,030 ммоль) у 2,5 М водн. р-ні NaOH (0,5 мл) та MeOH (1,5 мл) перемішують при к.т. впродовж 30 хвил. Розчинники частково видаляють при зниженому тиску, та рН доводять до 3 за допомогою 1М водн. HCl. Суміш екстрагують за допомогою  $CH_2Cl_2$ . Об'єднані орг. шари сушать над  $MgSO_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску з одержанням зазначеного у заголовку сирового продукту. РХ-МС:  $t_R=0,59$  хвил.,  $MH^+=263,00$  (умови 3).

Наступні приклади отримували у відповідності із загальною методикою 3 з підходящих карбонових кислот та амінопіразолів:

Приклад №	Назва	PX-МС (t <sub>R</sub> ; МН <sup>+</sup> ; умови)
196 <sup>1</sup>	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-циклобутоксифеніл)-ацетамід	0,84 хвил.; 387,73; умови 3
197 <sup>1</sup>	N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-циклобутоксифеніл)-ацетамід	0,89 хвил.; 386,71; умови 3
198 <sup>1</sup>	2-(4-Циклобутоксифеніл)-N-[1-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,92 хвил.; 380,01; умови 3
199 <sup>1</sup>	2-(4-Циклобутоксифеніл)-N-[1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,91 хвил.; 392,04; умови 3
200 <sup>1</sup>	2-(4-Циклобутоксифеніл)-N-[1-(5-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,84 хвил.; 380,87; умови 3
201	рац-N-[1-(4-Фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-метоксиетил)-феніл]-ацетамід	0,85 хвил.; 368,02; умови 3
202	рац-N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-метоксиетил)-феніл]-ацетамід	0,87 хвил.; 385,87; умови 3
203	рац-N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-метоксиетил)-феніл]-ацетамід	0,76 хвил.; 376,03; умови 3
204	N-[1-(4-Фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(2-оксопіролідін-1-іл)-феніл]-ацетамід	0,78 хвил.; 392,99; умови 3
205	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-хіноксалін-6-ілацетамід	0,80 хвил.; 379,95; умови 3
206	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-хінолін-7-ілацетамід	0,64 хвил.; 378,95; умови 3
207	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1H-індол-6-іл)-ацетамід	0,84 хвил.; 367,25; умови 3
208	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-7-іл)-ацетамід	0,76 хвил.; 398,97; умови 3
209	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-метил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-7-іл)-ацетамід	0,81 хвил.; 412,99; умови 3

<sup>1</sup> Для одержання карбонової кислоти див.: Page, D.; Balaux, E.; Boisvert, L.; Liu, Z.; Milburn, C.; Tremblay, M.; Wei, Zhongyong; W., Simon; L., Xuehong; Cheng, Y; та інш., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2008, 18, 3695.

5

5-Фтор-2-((3-(2-(4-ізопропілфеніл)ацетамідо)-1H-піразол-1-іл)метил)піридин 1-оксид. До розчину Прикладу 106 (350 мг, 0,993 ммоль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,5 мл) додають 3-хлорпербензойну кислоту (343 мг, 1,99 ммоль). Суміш перемішують впродовж ночі при к.т. Суміш розводять EtOAc, та орг. шар промивають насич. водн. р-ном Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, насич. водн. р-ном NaHCO<sub>3</sub> та соляним р-ном. Орг. шар сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Biotage, 50 г силікагелю, MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0:1000→15:985) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-МС: t<sub>R</sub>=0,70 хвил., МН<sup>+</sup>=369,21 (умови 4).

10

15 Приклад 210: N-[1-(6-Ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід. До р-ну 5-фтор-2-((3-(2-(4-ізопропілфеніл)ацетамідо)-1H-піразол-1-іл)метил)піридин 1-оксиду (175 мг, 0,475 ммоль) у CH<sub>3</sub>CN (10 мл) додають Me<sub>3</sub>SiCN (0,119 мл, 0,95 ммоль) при к.т. Суміш перемішують впродовж 5 хвил. та по краплям додають діетилкарбамілхлорид (0,0903 мл, 0,713 ммоль). Суміш перемішують при 85 °С впродовж ночі. Суміш розподіляють між насич. водн. р-ном NaHCO<sub>3</sub> та EtOAc. Об'єднані орг. шари промивають соляним р-ном, сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ дає Приклад 210. PX-МС: t<sub>R</sub>=0,82 хвил., МН<sup>+</sup>=378,31 (умови 4).

20

25 Приклад 211: N-[1-(6-Хлор-5-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід. 5-Фтор-2-((3-(2-(4-ізопропілфеніл)ацетамідо)-1H-піразол-1-іл)метил)піридин 1-оксид (37,7 мг, 0,102 ммоль) додають до POCl<sub>3</sub> (1 мл) при 0 °С, та суміш перемішують впродовж 10 хвил. при 0 °С, та потім впродовж 2,5 год. при к.т. Суміш нагрівають до 60 °С, та перемішують при цій температурі впродовж 2 год. Суміш повільно прикrapують до насич. водн. р-ну NaHCO<sub>3</sub> при 0 °С. Суміш екстрагують за допомогою EtOAc, та об'єднані орг. шари промивають соляним р-ном, сушать над

30

MgSO<sub>4</sub>, фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення за допомогою ВЕРХ дає Приклад 211. РХ-МС:  $t_R=0,86$  хвил.,  $MH^+=387,26$  (умови 4).

5-Бром-1-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин. NaN (55% суспензія у маслі, 95 мг, приблизно 213 ммоль) додають до р-ну 5-бром-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (350 мг, 1,78 ммоль) у ТГФ (2 мл) при 0 °С. Суміш перемішують впродовж 15 хвил. та додають MeI (0,17 мл, 2,7 ммоль). Суміш перемішують впродовж 30 хвил. при 0 °С та додають небагато води. Розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення залишку за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→3:97→5:95→8:92, 20 г силікагелю, потік 18 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,81$  хвил.,  $MH^+=211,02$  (умови 3).

трет-Бутил 2-(1-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 5-бром-1-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (100 мг, 0,474 ммоль), хлориду (2-(трет-бутокс)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М в Et<sub>2</sub>O, 1,90 мл, 0,95 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (22 мг, 0,024 ммоль) та Q-Phos (34 мг, 0,048 ммоль) у ТГФ (1 мл). Реакцію завершують через 90 хвил. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→3:97→5:95→8:92, 20 г силікагелю, потік 16 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,78$  хвил.,  $MH^+=247,15$  (умови 3).

2-(1-Метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(1-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)ацетату (235 мг, 0,954 ммоль) та HCl (4М у діоксані, 10 мл) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл). Реакцію завершують впродовж ночі. Видалення розчинників при зниженому тиску забезпечує одержання сирого зазначеного у заголовку продукту.

трет-Бутил 2-(3-метил-2-оксо-2,3-дигідробензо[*d*]оксазол-6-іл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 6-бром-3-метилбензо[*d*]оксазол-2(3Н)-ону (230 мг, 1,01 ммоль), хлориду (2-(трет-бутокс)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у Et<sub>2</sub>O, 4,00 мл, 2,00 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (46 мг, 0,051 ммоль) та Q-Phos (73 мг, 0,10 ммоль) у діоксані (5 мл). Реакцію завершують через 1 год. при 90 °С. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→3:97→5:95→8:92→15:85, 10 г силікагелю, потік 10 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,85$  хвил.,  $MH^+=305,12$  (умови 3).

2-(3-Метил-2-оксо-2,3-дигідробензо[*d*]оксазол-6-іл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(3-метил-2-оксо-2,3-дигідробензо[*d*]оксазол-6-іл)ацетату (198 мг, 0,752 ммоль) та HCl (4М у діоксані, 4 мл) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 мл). Реакцію завершують впродовж ночі. Видалення розчинників при зниженому тиску забезпечує одержання сирого зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,57$  хвил. (умови 3).

трет-Бутил 2-(2-оксо-2,3-дигідробензо[*d*]оксазол-6-іл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 6-бромбензо[*d*]оксазол-2(3Н)-ону (216 мг, 1,01 ммоль), хлориду (2-(трет-бутокс)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у Et<sub>2</sub>O, 4,00 мл, 2,00 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (46 мг, 0,051 ммоль) та Q-Phos (73 мг, 0,10 ммоль) у діоксані (5 мл). Реакцію завершують через 1 год. при 90 °С. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→3:97→5:95→8:92→15:85, 10 г силікагелю, потік 10 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,78$  хвил.,  $MH^+=291,18$  (умови 3).

2-(2-Оксо-2,3-дигідробензо[*d*]оксазол-6-іл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(2-оксо-2,3-дигідробензо[*d*]оксазол-6-іл)ацетату (100 мг, 0,401 ммоль) та HCl (4М у діоксані, 3 мл) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 мл). Реакцію завершують впродовж ночі. Видалення розчинників при зниженому тиску забезпечує одержання сирого зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,50$  хвил. (умови 3).

трет-Бутил 2-(1Н-індол-5-іл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 5-броміндолу (300 мг, 1,53 ммоль), хлориду (2-(трет-бутокс)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у Et<sub>2</sub>O, 6,00 мл, 3,00 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (70 мг, 0,077 ммоль) та Q-Phos (110 мг, 0,15 ммоль) у діоксані (5 мл). Реакцію завершують через 1 год. при 90 °С. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→3:97→5:95→8:92→15:85, 10 г силікагелю, потік 10 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,89$  хвил.,  $MH^+=232,19$  (умови 3).

2-(1Н-Індол-5-іл)оцтова кислота. Суміш трет-бутил 2-(1Н-індол-5-іл)ацетату (50 мг, 0,22 ммоль) та NaOH (11 мг, 0,26 ммоль) у MeOH (4 мл) нагрівають до 55 °С та перемішують при цій температурі впродовж 2 год. Суміші дають охолотитися до к.т. та

розчинники видаляють при зниженому тиску. Залишок розводять за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , та 1М водн.  $\text{HCl}$  додають до рН 2-3. Фази розділяють та орг. шар сушать над  $\text{MgSO}_4$ , та фільтрують. Розчинники видаляють при зниженому тиску з одержанням сирової зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС:  $t_R=0,89$  хвил. (умови 3).

5 трет-Бутил 2-(1-метил-1Н-індол-5-іл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 5-бром-1-метиліндолу (321 мг, 1,53 ммоль), хлориду (2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у  $\text{Et}_2\text{O}$ , 6,00 мл, 3,00 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (70 мг, 0,077 ммоль) та Q-Phos (110 мг, 0,15 ммоль) у діоксані (5 мл). Реакцію завершують через 1 год. при 90 °С. Очищення сирового продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→3:97→5:95→8:92→15:85, 10 г силікагелю, потік 10 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,94$  хвил.,  $\text{MH}^+=246,28$  (умови 3).

10 2-(1-Метил-1Н-індол-5-іл)оцтова кислота. Суміш трет-бутил 2-(1Н-індол-5-іл)ацетату (53 мг, 0,22 ммоль) та  $\text{NaOH}$  (11 мг, 0,26 ммоль) у  $\text{MeOH}$  (4 мл) нагрівають до 55 °С та перемішують при цій температурі впродовж 2 год. Суміші дають охолотитися до к.т. та розчинники видаляють при зниженому тиску. Залишок розводять за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , та 1М водн.  $\text{HCl}$  додають до рН 2-3. Фази розділяють, та орг. шар сушать над  $\text{MgSO}_4$ , та фільтрують. Розчинники видаляють при зниженому тиску з одержанням сирової зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС:  $t_R=0,69$  хвил. (умови 3).

20 трет-Бутил 2-(1-метил-1Н-індол-6-іл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 6-бром-1-метиліндолу (321 мг, 1,53 ммоль), хлориду (2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у  $\text{Et}_2\text{O}$ , 6,00 мл, 3,00 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (70 мг, 0,077 ммоль) та Q-Phos (110 мг, 0,15 ммоль) у діоксані (5 мл). Реакцію завершують через 1 год. при 90 °С. Очищення сирового продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→3:97→5:95→8:92→15:85, 10 г силікагелю, потік 10 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,95$  хвил.,  $\text{MH}^+=246,25$  (умови 3).

25 2-(1-Метил-1Н-індол-6-іл)оцтова кислота. Суміш трет-бутил 2-(1Н-індол-6-іл)ацетату (53 мг, 0,22 ммоль) та  $\text{NaOH}$  (11 мг, 0,26 ммоль) у  $\text{MeOH}$  (4 мл) нагрівають до 55 °С та перемішують при цій температурі впродовж 2 год. Суміші дають охолотитися до к.т. та розчинники видаляють при зниженому тиску. Залишок розводять за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , та 1М водн.  $\text{HCl}$  додають до рН 2-3. Фази розділяють та орг. шар сушать над  $\text{MgSO}_4$  та фільтрують. Розчинники видаляють при зниженому тиску з одержанням сирової зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС:  $t_R=0,69$  хвил. (умови 3).

30 трет-Бутил 2-(1-метил-1Н-бензо[d]імідазол-6-іл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 6-бром-1-метил-1Н-бензо[d]імідазолу (490 мг, 2,32 ммоль), хлориду (2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у  $\text{Et}_2\text{O}$ , 5,10 мл, 2,55 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (106 мг, 0,116 ммоль) та Q-Phos (167 мг, 0,232 ммоль) у діоксані (4 мл). Реакцію завершують через 1 год. при к.т. Очищення сирового продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→3:97→5:95→8:92→15:85, 10 г силікагелю, потік 10 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,59$  хвил.,  $\text{MH}^+=247,11$  (умови 3).

40 2-(1-Метил-1Н-бензо[d]імідазол-6-іл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(1-метил-1Н-бензо[d]імідазол-6-іл)ацетату (50 мг, 0,203 ммоль) та  $\text{HCl}$  (4М у діоксані, 2 мл) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 мл). Реакцію завершують через 90 хвил. Видалення розчинників при зниженому тиску забезпечує одержання сирового зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,36$  хвил. (умови 3).

45 трет-Бутил 2-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 5-бром-1-метил-1Н-індазолу (490 мг, 2,32 ммоль), хлориду (2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у  $\text{Et}_2\text{O}$ , 5,10 мл, 2,55 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (106 мг, 0,116 ммоль) та Q-Phos (167 мг, 0,232 ммоль) у діоксані (4 мл). Реакцію завершують через 1 год. при к.т. Очищення сирового продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→3:97→5:95→8:92→15:85, 10 г силікагелю, потік 10 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,88$  хвил.,  $\text{MH}^+=247,14$  (умови 3).

55 2-(1-Метил-1Н-індазол-5-іл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)ацетату (50 мг, 0,20 ммоль) та  $\text{HCl}$  (4М у діоксані, 2 мл) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 мл). Реакцію завершують через 4,5 год. Видалення розчинників при зниженому тиску забезпечує одержання сирового зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,60$  хвил. (умови 3).

60 трет-Бутил 2-(1-метил-1Н-індазол-6-іл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 6-бром-1-метил-1Н-індазолу (490 мг, 2,32 ммоль), хлориду (2-

(трет-бутокс)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5M у Et<sub>2</sub>O, 5,10 мл, 2,55 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (106 мг, 0,116 ммоль) та Q-Phos (167 мг, 0,232 ммоль) у діоксані (4 мл). Реакцію завершують через 1 год. при к.т. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→3:97→5:95→8:92→15:85, 10 г силікагелю, потік 10 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-МС: t<sub>R</sub>=0,88 хвил., MH<sup>+</sup>=247,14 (умови 3).

2-(1-Метил-1H-індазол-6-іл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(1-метил-1H-індазол-6-іл)ацетату (50 мг, 0,20 ммоль) та HCl (4M у діоксані, 2 мл) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 мл). Реакцію завершують через 6,5 год. Видалення розчинників при зниженому тиску забезпечує одержання сирого зазначеного у заголовку продукту. PX-МС: t<sub>R</sub>=0,60 хвил. (умови 3).

трет-Бутил 2-(4-(3-фтороксетан-3-іл)феніл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 3-(4-бромфеніл)-3-фтороксетану (WO2008156726, 150 мг, 0,649 ммоль), хлориду (2-(трет-бутокс)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5M у Et<sub>2</sub>O, 1,43 мл, 0,714 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (29,7 мг, 0,033 ммоль) та Q-Phos (46 мг, 0,065 ммоль) у ТГФ (4 мл). Реакцію завершують через 2 год. при 85 °С. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 10:90→30:70→50:50→75:25) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-МС: t<sub>R</sub>=0,90 хвил. (умови 3).

2-(4-(3-Фтороксетан-3-іл)феніл)оцтова кислота. Суміш трет-бутил 2-(4-(3-фтороксетан-3-іл)феніл)ацетату (10 мг, 0,038 ммоль) у HCOOH (1 мл) перемішують при к.т. впродовж 1 год. Розчинники видаляють при зниженому тиску. Залишок розчиняють в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, та суміш промивають 0,01M водн. р-ном HCl. Після розділення шарів у приладі Separator<sup>®</sup> (Biotage), орг. шар концентрують при зниженому тиску з одержанням сирого зазначеного у заголовку продукту. PX-МС: t<sub>R</sub>=0,63 хвил. (умови 3).

трет-Бутил 2-(4-(3-гідроксиоксетан-3-іл)феніл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 3-(4-бромфеніл)оксетан-3-олу (WO2008156726, 200 мг, 0,873 ммоль), хлориду (2-(трет-бутокс)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5M у Et<sub>2</sub>O, 3,66 мл, 1,83 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (40 мг, 0,044 ммоль) та Q-Phos (62 мг, 0,087 ммоль) у ТГФ (4 мл). Реакцію завершують через 2 год. при 85 °С. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 10:90→30:70→50:50→75:25) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-МС: t<sub>R</sub>=0,76 хвил. (умови 3).

2-(4-(3-Гідроксиоксетан-3-іл)феніл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(4-(3-гідроксиоксетан-3-іл)феніл)ацетату (20 мг, 0,076 ммоль) у HCOOH (1 мл). Реакцію завершують через 1 год. при к.т. Видалення розчинників при зниженому тиску забезпечує одержання сирого зазначеного у заголовку продукту. PX-МС: t<sub>R</sub>=0,48 хвил. (умови 3).

трет-Бутил 2-(4-(3-метилоксетан-3-іл)феніл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 3-(4-бромфеніл)-3-метилоксетану (105 мг, 0,462 ммоль), хлориду (2-(трет-бутокс)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5M у Et<sub>2</sub>O, 1,02 мл, 0,509 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (21 мг, 0,023 ммоль) та Q-Phos (33 мг, 0,046 ммоль) у ТГФ (2,5 мл). Реакцію завершують через 1,5 год. при 85 °С. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 10:90→30:70→50:50→75:25) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-МС: t<sub>R</sub>=0,91 хвил. (умови 3).

2-(4-(3-Метилоксетан-3-іл)феніл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(4-(3-метилоксетан-3-іл)феніл)ацетату (25 мг, 0,095 ммоль) у HCOOH (1 мл). Реакцію завершують через 1 год. при к.т. Видалення розчинників при зниженому тиску забезпечує одержання сирого зазначеного у заголовку продукту. PX-МС: t<sub>R</sub>=0,64 хвил. (умови 3).

трет-Бутил 2-(3,3-диметил-2-оксоіндолін-5-іл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 5-бром-3,3-диметиліндолін-2-ону (367 мг, 1,53 ммоль), хлориду (2-(трет-бутокс)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5M у Et<sub>2</sub>O, 6,0 мл, 3,0 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (70 мг, 0,077 ммоль) та Q-Phos (110 мг, 0,153 ммоль) у діоксані (5 мл). Реакцію завершують через 1,5 год. при 90 °С. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→3:97→5:95→10:90→25:75→50:50) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-МС: t<sub>R</sub>=0,83 хвил., MH<sup>+</sup>=276,28 (умови 3).

2-(3,3-Диметил-2-оксоіндолін-5-іл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(3,3-диметил-2-оксоіндолін-5-іл)ацетату (56 мг, 0,20 ммоль) у HCl (4M у діоксані, 2 мл) та CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 мл). Реакцію завершують впродовж ночі при к.т. Видалення розчинників при зниженому тиску забезпечує одержання сирого зазначеного у заголовку продукту.

трет-Бутил 2-(1,3,3-триметил-2-оксоіндолін-5-іл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 5-бром-1,3,3-триметиліндолін-2-ону (170 мг, 0,669 ммоль), хлориду (2-(трет-бутокс)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5M у Et<sub>2</sub>O, 2,6 мл, 1,3 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (31 мг, 0,033 ммоль) та Q-Phos (48 мг, 0,077 ммоль) у діоксані (4 мл). Реакцію завершують через 20 хвил. при 90 °C. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→3:97→5:95→10:90→25:75→50:50) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-MC: t<sub>R</sub>=0,89 хвил., MH<sup>+</sup>=290,01 (умови 3).

2-(1,3,3-Триметил-2-оксоіндолін-5-іл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(1,3,3-триметил-2-оксоіндолін-5-іл)ацетату (90 мг, 0,31 ммоль) у HCl (4M у діоксані, 2 мл) та CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 мл). Реакцію завершують впродовж ночі при к.т. Видалення розчинників при зниженому тиску забезпечує одержання сирого зазначеного у заголовку продукту. PX-MC: t<sub>R</sub>=0,63 хвил., MH<sup>+</sup>=275,23 (умови 3).

трет-Бутил 2-(1-метил-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 5-бром-1-метил-1H-бензо[d]імідазолу (490 мг, 2,32 ммоль), хлориду (2-(трет-бутокс)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5M у Et<sub>2</sub>O, 5,1 мл, 2,55 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (106 мг, 0,116 ммоль) та Q-Phos (167 мг, 0,232 ммоль) у діоксані (4 мл). Реакцію завершують через 2 год. при 90 °C. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→3:97→5:95→10:90→25:75→50:50) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-MC: t<sub>R</sub>=0,60 хвил., MH<sup>+</sup>=246,99 (умови 3).

2-(1-Метил-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(1-метил-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)ацетату (44 мг, 0,17 ммоль) у HCl (4M у діоксані, 2 мл) та CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 мл). Реакцію завершують через 3 год. при к.т. Видалення розчинників при зниженому тиску забезпечує одержання сирого зазначеного у заголовку продукту. PX-MC: t<sub>R</sub>=0,37 хвил., MH<sup>+</sup>=191,16 (умови 3).

3-(4-Бромфеніл)-3-метоксиоксетан. 3-(4-Бромфеніл)оксетан-3-ол (WO2008156726, 150 мг, 0,65 ммоль) розчиняють у ДМФА (2,00 мл). Суміш охолоджують до 0 °C та додають NaN (29 мг, 0,72 ммоль). Суміш перемішують впродовж 1 год. при 0 °C та додають MeI (0,05 мл, 0,79 ммоль). Суміш перемішують при к.т. впродовж 3 днів. Додають воду. Суміш екстрагують ефіром. Об'єднані орг. екстракти сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash, колонка 24 г, швидкість потоку 35 мл/хвил., EtOAc/гептан 0:100→10:90→30:70) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-MC: t<sub>R</sub>=0,80 хвил., MH<sup>+</sup>=205,30 (умови 3).

трет-Бутил 2-(4-(3-метоксиоксетан-3-іл)феніл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 3-(4-бромфеніл)-3-метоксиоксетану (100 мг, 0,41 ммоль), хлориду (2-(трет-бутокс)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5M у Et<sub>2</sub>O, 0,9 мл, 0,45 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (19 мг, 0,021 ммоль) та Q-Phos (29 мг, 0,041 ммоль) у діоксані (3 мл). Реакцію завершують через 2 год. при 90 °C. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→3:97→5:95→10:90→25:75→50:50) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-MC: t<sub>R</sub>=0,87 хвил., (умови 3).

2-(4-(3-Метоксиоксетан-3-іл)феніл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(4-(3-метоксиоксетан-3-іл)феніл)ацетату (40 мг, 0,14 ммоль) у HCOOH (1 мл). Реакцію завершують через 1 год. при к.т. Видалення розчинників при зниженому тиску забезпечує одержання сирого зазначеного у заголовку продукту. PX-MC: t<sub>R</sub>=0,59 хвил. (умови 3).

Наступні приклади отримували у відповідності із загальною методикою 3 з підходящих карбонових кислот та амінопіразолів:

Приклад №	Назва	PX-MC (t <sub>R</sub> ; MH <sup>+</sup> ; умови)
212	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-ацетамід	0,75 хвил.; 382,26; умови 3
213	N-[1-(4-Фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-ацетамід	0,73 хвил.; 364,22; умови 3
214	N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-ацетамід	0,70 хвил.; 371,25; умови 3

Приклад №	Назва	PX-МС (t <sub>R</sub> ; MH <sup>+</sup> ; умови)
215	N-[1-(4-Метоксибензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-ацетамід	0,73 хвил.; 376,29; умови 3
216	N-[1-(4-Ціано-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(6-циклопропілпіридин-3-іл)-ацетамід	0,51 хвил.; 376,33; умови 4
217	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(3-метил-2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-6-іл)-ацетамід	0,80 хвил.; 399,25; умови 3
218	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-6-іл)-ацетамід	0,75 хвил.; 385,18; умови 3
219	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1H-індол-5-іл)-ацетамід	0,83 хвил.; 367,23; умови 3
220	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індол-5-іл)-ацетамід	0,88 хвил.; 381,29; умови 3
221	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індол-6-іл)-ацетамід	0,88 хвил.; 381,27; умови 3
222	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(3-метил-3H-бензоімідазол-5-іл)-ацетамід	0,62 хвил.; 382,29; умови 3
223	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-ацетамід	0,83 хвил.; 382,30; умови 3
224	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індазол-6-іл)-ацетамід	0,83 хвил.; 382,28; умови 3
225	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3-фтороксетан-3-іл)-феніл]-ацетамід	0,85 хвил.; 402,82; умови 3
226	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3-гідроксиоксетан-3-іл)-феніл]-ацетамід	0,73 хвил.; 400,11; умови 3
227	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3-метилоксетан-3-іл)-феніл]-ацетамід	0,85 хвил.; 398,02; умови 3
228	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)-ацетамід	0,78 хвил.; 411,29; умови 3
229	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)-ацетамід	0,83 хвил.; 425,27; умови 3
230	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-бензоімідазол-5-іл)-ацетамід	0,62 хвил.; 382,29; умови 3
231	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3-метоксиоксетан-3-іл)-феніл]-ацетамід	0,82 хвил.; 414,28; умови 3

Приклади 232 та 233: N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-((R)-1-метоксиетил)-феніл]-ацетамід та N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-((S)-1-метоксиетил)-феніл]-ацетамід

5 Розділення енантіомерів з Прикладу 202 за допомогою хіральної ВЕРХ дає Приклади 232 та 233. Абсолютну конфігурацію кожного енантіомеру приписували довільно.

4-Ціанофенетилацетат. Піридин (1,1 мл, 13,6 ммоль) та Ac<sub>2</sub>O (0,51 мл, 5,44 ммоль) додають до р-ну 4-(2-гідроксиетил)бензонітрилу (200 мг, 1,36 ммоль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 мл). Суміш перемішують при к.т. впродовж ночі. Розчинники видаляють при зниженому тиску та залишок розподіляють між Et<sub>2</sub>O та 1М водн. HCl. Орг. шар промивають 1М водн. HCl, 10% водн. р-ном Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> та соляним р-ном. Орг. шар сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску з одержанням сирого зазначеного у заголовку продукту. PX-МС: t<sub>R</sub>=0,77 хвил. (умови 3).

15 4-(N-Гідроксикарбамімідоїл)фенетилацетат. H<sub>2</sub>NOH·HCl (97,2 мг, 1,4 ммоль) додають до р-ну 4-ціанофенетилацетату (241 мг, 1,27 ммоль) у MeOH (4,2 мл). Р-н перемішують при 45 °С впродовж 45 год. та дають охолотитися до к.т. Розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash, 24 г силікагелю, MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0:100→5:95) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-МС: t<sub>R</sub>=0,45 хвил., MH<sup>+</sup>=223,08 (умови 3).

20 4-(5-Метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)фенетилацетат. Суміш 4-(N-гідроксикарбамімідоїл)фенетилацетату (50 мг, 0,225 ммоль) у Ac<sub>2</sub>O (0,225 мл) перемішують при 100 °С впродовж 2 год. Суміші дають охолотитися до к.т. та розчинники видаляють при зниженому тиску. Залишок сушать у печі Кугельнора. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash, 4 г силікагелю, MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

0:100→0,5:99,5) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-MC:  $t_R=0,81$  хвил.,  $MH^+=247,22$  (умови 3).

2-(4-(5-Метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)феніл)етан-1-ол. Суміш 4-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)фенетилацетату (38,5 мг, 0,156 ммоль),  $K_2CO_3$  (216 мг, 1,56 ммоль) у MeOH (1,35 мл) та воді (0,15 мл) перемішують при к.т. впродовж ночі. Суміш вносять у EtOAc та двічі промивають водою. Орг. шар сушать над  $Na_2SO_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. PX-MC:  $t_R=0,65$  хвил. (умови 3).

2-(4-(5-Метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)феніл)оцтова кислота. 2М р-н  $CrO_3$  у  $H_2SO_4$ , 0,288 мл, 0,575 ммоль) додають при к.т. до р-ну 2-(4-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)феніл)етан-1-олу (23,5 мг, 0,115 ммоль) у ацетоні (1,5 мл). Отриману у результаті суміш перемішують при к.т. впродовж 6 хвил. та додають воду. Суміш екстрагують за допомогою  $CH_2Cl_2$  (5х). Об'єднані орг. шари сушать над  $Na_2SO_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. PX-MC:  $t_R=0,65$  хвил.,  $MH^+=260,23$  (умови 3).

4-(1,2,4-Оксадіазол-3-іл)фенетилацетат. Суміш 4-(N-гідроксикарбамімідоїл)-фенетилацетату (50 мг, 0,225 ммоль) у  $HC(OEt)_3$  (0,225 мл) перемішують при 100 °C впродовж 5 год. Суміші дають охолотитися до к.т. та розчинники видаляють при зниженому тиску. Залишок сушать у печі Кугельрора з одержанням сирого зазначеного у заголовку продукту. PX-MC:  $t_R=0,80$  хвил. (умови 3).

2-(4-(1,2,4-Оксадіазол-3-іл)феніл)етан-1-ол. Суміш 4-(1,2,4-оксадіазол-3-іл)фенетилацетату (52,2 мг, 0,225 ммоль),  $K_2CO_3$  (311 мг, 2,25 ммоль) у MeOH (1,94 мл) та воді (0,22 мл) перемішують при к.т. впродовж ночі. Суміш вносять у EtOAc та двічі промивають водою. Орг. шар сушать над  $Na_2SO_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. PX-MC:  $t_R=0,59$  хвил. (умови 3).

2-(4-(1,2,4-Оксадіазол-3-іл)феніл)оцтова кислота. 2М р-н  $CrO_3$  у  $H_2SO_4$ , 0,585 мл, 1,17 ммоль) додають при к.т. до р-ну 2-(4-(1,2,4-оксадіазол-3-іл)феніл)етан-1-олу (44,5 мг, 0,234 ммоль) у ацетоні (3 мл). Отриману у результаті суміш перемішують при к.т. впродовж 20 хвил. та додають воду. Суміш екстрагують за допомогою  $CH_2Cl_2$  (5х). Об'єднані орг. шари сушать над  $Na_2SO_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. PX-MC:  $t_R=0,62$  хвил. (умови 3).

трет-Бутил 2-(4-(3,3-дифторциклобутил)феніл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 1-бром-4-(3,3-дифтор-циклобутил)бензолу (US 20100197591, 22 мг, 0,089 ммоль), хлориду (2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у  $Et_2O$ , 0,2 мл, 0,1 ммоль),  $Pd_2(dba)_3$  (4,1 мг, 0,045 ммоль) та Q-Phos (6,3 мг, 0,089 ммоль) у діоксані (1 мл). Реакцію завершують через 3 год. при 60 °C. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash, EtOAc/гептан 0:100 80:20) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-MC:  $t_R=1,00$  хвил., (умови 3).

2-(4-(3,3-Дифторциклобутил)феніл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(4-(3,3-дифторциклобутил)феніл)ацетату (12 мг, 0,050 ммоль) у  $HCOOH$  (0,55 мл). Реакцію завершують через 2 год. при к.т. Видалення розчинників при зниженому тиску забезпечує одержання сирого зазначеного у заголовку продукту. PX-MC:  $t_R=0,78$  хвил. (умови 3).

трет-Бутил 2-(4-(оксетан-3-ілокси)феніл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 3-(4-бромфеноксид)оксетану (WO 2012120397, 68 мг, 0,30 ммоль), хлориду (2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у  $Et_2O$ , 0,70 мл, 0,35 ммоль),  $Pd_2(dba)_3$  (14 мг, 0,015 ммоль) та X-Phos (7,1 мг, 0,015 ммоль) у ТГФ (1,85 мл). Реакцію завершують впродовж ночі при 50 °C. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash, MeOH/ $CH_2Cl_2$  0:100 2:98) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-MC:  $t_R=0,88$  хвил., (умови 3).

2-(4-(Оксетан-3-ілокси)феніл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(4-(оксетан-3-ілокси)феніл)ацетату (40 мг, 0,15 ммоль) у  $HCOOH$  (1,5 мл). Реакцію завершують через 2,5 год. при к.т. Видалення розчинників при зниженому тиску забезпечує одержання сирого зазначеного у заголовку продукту. PX-MC:  $t_R=0,60$  хвил. (умови 3).

1-Бром-4-(3,3-дифторциклобутоксид)бензол.  $PPh_3$  (267 мг, 1,02 ммоль) розчиняють у сухому толуолі (2 мл) та охолоджують до 0 °C. По краплям додають діетилазодикарбоксилат (0,165 мл, 1,02 ммоль) та світло-жовтий р-н перемішують при 0 °C впродовж 10 хвил. Додають р-н 3,3-дифторциклобутанолу (100 мг, 0,925 ммоль) у толуолі (0,8 мл). Після перемішування впродовж ще 10 хвил. при к.т., додають 4-бромфенол (160 мг, 0,925 ммоль) та р-н перемішують при 100°C впродовж ночі. Суміші

дають охолотитися до к.т. та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash, 40 г силікагелю, EtOAc/гептан 0:100→5:95) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,94$  хвил. (умови 3).

5 трет-Бутил 2-(4-(3,3-дифторциклобутокси)феніл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 1-бром-4-(3,3-дифторциклобутокси)бензолу (78 мг, 0,30 ммоль), хлориду (2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у Et<sub>2</sub>O, 0,74 мл, 0,37 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (14 мг, 0,015 ммоль) та X-Phos (7,1 мг, 0,015 ммоль) у ТГФ (1,85 мл). Реакцію завершують впродовж ночі при 50 °С. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash, MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0:100 2:98) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,98$  хвил., (умови 3).

10 2-(4-(3,3-Дифторциклобутокси)феніл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(4-(3,3-дифторциклобутокси)феніл)ацетату (66 мг, 0,22 ммоль) у HCOOH (2,2 мл). Реакцію завершують через 40 хвил. при к.т. Видалення розчинників при зниженому тиску забезпечує одержання сирого зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,77$  хвил. (умови 3).

15 (3-Метилуксетан-3-іл)метил 4-метилбензолсульфонат. п-Толуолсульфоніл-хлорид (2,17 г, 11,4 ммоль) розчиняють у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9,5 мл) при к.т. Додають піридин (1,53 мл, 19 ммоль) з наступним додаванням 3-метил-3-уксетанметанолу (0,977 мл, 9,5 ммоль). Р-н перемішують при к.т. впродовж 4 год. Р-н розводять за допомогою CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> та промивають 0,1М водн. р-ном HCl та насич. водн. р-ном NaHCO<sub>3</sub>. Орг. шар сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash, EtOAc/гептан 0:100→60:40) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,80$  хвил.,  $MH^+=257,17$  (умови 3).

25 3-((4-Бромфеноксид)метил)-3-метилуксетан. Суміш (3-метилуксетан-3-іл)метил 4-метилбензолсульфонату (500 мг, 1,95 ммоль), 4-бромфенолу (371 мг, 2,15 ммоль), KI (139 мг, 0,839 ммоль) та K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (539 мг, 3,9 ммоль) у ДМФА (2,8 мл) перемішують при 130 °С впродовж 1,5 год. Суміші дають охолотитися до к.т. та розподіляють між EtOAc та водою. Орг. шар промивають водою (3х), сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою ФХ (Combiflash, 12 г картридж, EtOAc/гептан 0:100→30:70) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,87$  хвил. (умови 3).

30 трет-Бутил 2-(4-((3-метилуксетан-3-іл)метокси)феніл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 3-((4-бромфеноксид)метил)-3-метилуксетану (200 мг, 0,778 ммоль), хлориду (2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у Et<sub>2</sub>O, 2,34 мл, 1,17 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (36 мг, 0,039 ммоль) та X-Phos (19 мг, 0,039 ммоль) у ТГФ (4,9 мл). Реакцію завершують через 1,5 год. при к.т. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash, MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0:100 2:98) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,93$  хвил., (умови 3).

40 2-(4-((3-Метилуксетан-3-іл)метокси)феніл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(4-((3-метилуксетан-3-іл)метокси)феніл)ацетату (105 мг, 0,36 ммоль) у HCOOH (3,4 мл). Реакцію завершують через 1,5 год. при к.т. Видалення розчинників при зниженому тиску забезпечує одержання сирого зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,68$  хвил. (умови 3).

45 Оксетан-3-ілметил 4-метилбензолсульфонат. п-Толуолсульфонілхлорид (370 мг, 1,94 ммоль) розчиняють у піридині (1,62 мл, 20 ммоль). Додають 3-уксетанметанол (150 мг, 1,62 ммоль). Р-н перемішують при к.т. впродовж 3 год. Р-н розводять EtOAc та промивають 0,1М водн. HCl та насич. водн. р-ном NaHCO<sub>3</sub>. Орг. шар сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash, EtOAc/гептан 0:100→50:50) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,75$  хвил.,  $MH^+=243,12$  (умови 3).

50 3-((4-Бромфеноксид)метил)-3-уксетан. Суміш уксетан-3-ілметил 4-метилбензолсульфонату (300 мг, 1,24 ммоль), 4-бромфенолу (236 мг, 1,36 ммоль), KI (88 мг, 0,43 ммоль) та K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (342 мг, 2,48 ммоль) у ДМФА (1,8 мл) перемішують при 130 °С впродовж 1,5 год. Суміші дають охолотитися до к.т. та розподіляють між EtOAc та водою. Орг. шар промивають водою (3х), сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою ФХ (Combiflash, 12 г силікагелю, EtOAc/гептан 0:100→30:70) забезпечує одержання

зазначеного у заголовку продукту. PX-MC:  $t_R=0,82$  хвил. (умови 3).

5 трет-Бутил 2-(4-(оксетан-3-ілметокси)феніл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 3-((4-бромфеноксид)метил)-3-оксетану (182 мг, 0,749 ммоль), хлориду (2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у  $\text{Et}_2\text{O}$ , 2,2 мл, 1,1 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (34 мг, 0,037 ммоль) та X-Phos (18 мг, 0,037 ммоль) у ТГФ (4,7 мл). Реакцію завершують через 2,5 год. при к.т. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash,  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  0:100 2:98) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-MC:  $t_R=0,89$  хвил., (умови 3).

10 2-(4-(Оксетан-3-ілметокси)феніл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(4-(оксетан-3-ілметокси)феніл)ацетату (95 мг, 0,34 ммоль) у  $\text{HCOOH}$  (1,3 мл). Реакцію завершують через 2 год. при к.т. Видалення розчинників при зниженому тиску забезпечує одержання сирого зазначеного у заголовку продукту. PX-MC:  $t_R=0,62$  хвил. (умови 3).

15 (3,3-Дифтор-1-метилциклобутил)метил 4-метилбензолсульфонат. п-Толуолсульфонілхлорид (252 мг, 1,32 ммоль) розчиняють у піридині (1,1 мл). Додають (3,3-дифтор-1-метилциклобутил)метанол (150 мг, 1,10 ммоль). Р-н перемішують при к.т. впродовж ночі. Р-н розводять  $\text{EtOAc}$ , та промивають 0,1М водн.  $\text{HCl}$  та насич. водн. р-ном  $\text{NaHCO}_3$ . Орг. шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску з одержанням сирого зазначеного у заголовку продукту. PX-MC:  $t_R=0,93$  хвил.,  $\text{MN}^+=243,12$  (умови 3).

20 1-Бром-4-((3,3-дифтор-1-метилциклобутил)метокси)бензол. Суміш (3,3-дифтор-1-метилциклобутил)метил 4-метилбензолсульфонату (232 мг, 0,799 ммоль), 4-бромфенолу (152 мг, 0,879 ммоль),  $\text{KI}$  (57 мг, 0,34 ммоль) та  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (221 мг, 1,60 ммоль) у ДМФА (1,2 мл) перемішують при 130 °С впродовж 2,5 год. Суміші дають охолотитися до к.т. та розподіляють між  $\text{EtOAc}$  та водою. Орг. шар промивають водою (3х), сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою ФХ (Combiflash, 12 г силікагелю,  $\text{EtOAc}/\text{гептан}$  0:100→30:70) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-MC:  $t_R=1,01$  хвил. (умови 3).

30 трет-Бутил 2-(4-((3,3-дифтор-1-метилциклобутил)метокси)феніл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 1-бром-4-((3,3-дифтор-1-метилциклобутил)метокси)бензолу (152 мг, 0,522 ммоль), хлориду (2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у  $\text{Et}_2\text{O}$ , 1,57 мл, 0,78 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (24 мг, 0,026 ммоль) та X-Phos (12,4 мг, 0,026 ммоль) у ТГФ (3,3 мл). Реакцію завершують через 2,5 год. при к.т. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash,  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  0:100 2:98) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-MC:  $t_R=1,04$  хвил., (умови 3).

40 2-(4-((3,3-Дифтор-1-метилциклобутил)метокси)феніл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(4-((3,3-дифтор-1-метилциклобутил)метокси)феніл)ацетату (100 мг, 0,306 ммоль) у  $\text{HCOOH}$  (1,2 мл). Реакцію завершують через 2 год. при к.т. Видалення розчинників при зниженому тиску забезпечує одержання сирого зазначеного у заголовку продукту. PX-MC:  $t_R=0,85$  хвил. (умови 3).

45 (3,3-Дифторциклобутил)метил 4-метилбензолсульфонат. п-Толуолсульфоніл-хлорид (281 мг, 1,47 ммоль) розчиняють у піридині (1,23 мл). Додають (3,3-дифторциклобутил)метанол (150 мг, 1,23 ммоль). Р-н перемішують при к.т. впродовж ночі. Р-н розводять  $\text{EtOAc}$ , та промивають водн. 0,1М  $\text{HCl}$  та насич. водн. р-ном  $\text{NaHCO}_3$ . Орг. шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску з одержанням сирого зазначеного у заголовку продукту. PX-MC:  $t_R=0,90$  хвил. (умови 3).

50 1-Бром-4-((3,3-дифторциклобутил)метокси)бензол. Суміш (3,3-дифторциклобутил)метил 4-метилбензолсульфонату (227 мг, 0,822 ммоль), 4-бромфенолу (156 мг, 0,904 ммоль),  $\text{KI}$  (59 мг, 0,35 ммоль) та  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (227 мг, 1,64 ммоль) у ДМФА (1,2 мл) перемішують при 130 °С впродовж 2,5 год. Суміші дають охолотитися до к.т. та розподіляють між  $\text{EtOAc}$  та водою. Орг. шар промивають водою (3х), сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою ФХ (Combiflash, 12 г силікагелю,  $\text{EtOAc}/\text{гептан}$  0:100→30:70) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-MC:  $t_R=0,97$  хвил. (умови 3).

60 трет-Бутил 2-(4-((3,3-дифторциклобутил)метокси)феніл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 1-бром-4-((3,3-дифторциклобутил)метокси)бензолу (102 мг, 0,368 ммоль), хлориду (2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у  $\text{Et}_2\text{O}$ , 1,52 мл, 0,76 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (17 мг, 0,018 ммоль) та X-Phos (8,8 мг,

0,018 ммоль) у ТГФ (2,3 мл). Реакцію завершують через 2,5 год. при к.т. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash, EtOAc/гептан 0:100 10:90) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=1,00$  хвил., (умови 3).

2-(4-((3,3-Дифторциклобутил)метокси)феніл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(4-((3,3-дифторциклобутил)метокси)феніл)ацетату (72 мг, 0,231 ммоль) у HCOOH (0,87 мл). Реакцію завершують через 2 год. при к.т. Видалення розчинників при зниженому тиску забезпечує одержання сирого зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,80$  хвил. (умови 3).

(3-Фтороксетан-3-іл)метил 4-метилбензолсульфонат. п-Толуолсульфоніл-хлорид (216 мг, 1,13 ммоль) розчиняють у  $CH_2Cl_2$  (0,95 мл). Додають піридин (0,152 мл, 1,89 ммоль) та (3-фтороксетан-3-іл)метанол (WO 2011084402, 100 мг, 0,943 ммоль). Р-н перемішують при к.т. впродовж 6 год. Р-н розводять за допомогою  $CH_2Cl_2$ , та промивають 0,1М водн. HCl та насич. водн. р-ном  $NaHCO_3$ . Орг. шар сушать над  $Na_2SO_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску з одержанням сирого зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,80$  хвил.,  $MH^+=261,13$  (умови 3).

3-((4-Бромфенокс)метил)-3-фтороксетан. Суміш (3-фтороксетан-3-іл)метил 4-метилбензолсульфонату (138 мг, 0,530 ммоль), 4-бромфенолу (101 мг, 0,583 ммоль), KI (38 мг, 0,23 ммоль) та  $K_2CO_3$  (147 мг, 1,06 ммоль) у ДМФА (0,75 мл) перемішують при 130 °C впродовж 1,5 год. Суміші дають охолотитися до к.т. та розподіляють між EtOAc та водою. Орг. шар промивають водою (3х), сушать над  $Na_2SO_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою ФХ (Combiflash, 12 г силікагелю, EtOAc/гептан 0:100→30:70) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,84$  хвил. (умови 3).

трет-Бутил 2-(4-((3-фтороксетан-3-іл)метокси)феніл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 3-((4-бромфенокс)метил)-3-фтороксетану (84 мг, 0,32 ммоль), хлориду (2-(трет-бутокс)и)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у  $Et_2O$ , 1,28 мл, 0,64 ммоль),  $Pd_2(dba)_3$  (15 мг, 0,016 ммоль) та X-Phos (7,6 мг, 0,016 ммоль) у ТГФ (2,0 мл). Реакцію завершують через 3 год. при к.т. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash, MeOH /  $CH_2Cl_2$  0:100→2:98) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,91$  хвил., (умови 3).

2-(4-((3-Фтороксетан-3-іл)метокси)феніл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(4-((3-фтороксетан-3-іл)метокси)феніл)ацетату (63 мг, 0,21 ммоль) у HCOOH (0,80 мл). Реакцію завершують через 3 год. при к.т. Видалення розчинників при зниженому тиску забезпечує одержання сирого зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,65$  хвил. (умови 3).

5-Бром-2-(3-метоксиоксетан-3-іл)піридин. До охолодженого льодом розчину 3-(5-бромпіридин-2-іл)оксетан-3-олу (US 14/018,993, 1,34 г, 5,82 ммоль) у ДМФА (30 мл) додають NaH (60% у маслі, 303 мг, 7,57 ммоль), та суміш перемішують при 0 °C впродовж 30 хвил. Додають MeI (0,44 мл, 6,99 ммоль) та суміш перемішують при к.т. впродовж ночі. Суміш розводять водою (100 мл) та EtOAc (100 мл). Шари розділяють. Водн. фазу екстрагують за допомогою EtOAc (2х 50 мл). Об'єднані орг. шари промивають водою та соляним р-ном, сушать над  $MgSO_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Flash master, колонка 100 г, потік: 45 мл/хвил., EtOAc/гептан 0:100→50:50) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,66$  хвил.,  $MH^+=244,06$  (умови 3).

трет-Бутил 2-(6-(3-метоксиоксетан-3-іл)піридин-3-іл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 5-бром-2-(3-метоксиоксетан-3-іл)піридину (366 мг, 1,50 ммоль), хлориду (2-(трет-бутокс)и)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у  $Et_2O$ , 6,0 мл, 3,0 ммоль),  $Pd_2(dba)_3$  (69 мг, 0,075 ммоль) та X-Phos (37 мг, 0,075 ммоль) у ТГФ (20 мл). Реакцію завершують впродовж ночі при 45 °C. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,71$  хвил.,  $MH^+=280,29$  (умови 3).

2-(6-(3-Метоксиоксетан-3-іл)піридин-3-іл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(6-(3-метоксиоксетан-3-іл)піридин-3-іл)ацетату (50 мг, 0,18 ммоль) у HCOOH (2,0 мл). Реакцію завершують впродовж ночі при к.т. Видалення розчинників при зниженому тиску забезпечує одержання сирого зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,40$  хвил.,  $MH^+=224,20$  (умови 3).

6-Бром-1,3-диметил-1H-індол. До охолоджуваного льодом розчину 6-бром-3-метиліндолу (1,00 г, 4,76 ммоль) у ДМФА (20 мл) додають NaN (60% у маслі, 381 мг, 9,52 ммоль) та суміш перемішують при 0 °C впродовж 30 хвил. Додають MeI (0,449 мл, 7,14 ммоль) та суміш перемішують при к.т. впродовж 2 год. Суміш розводять водою (100 мл) та EtOAc (100 мл). Шари розділяють. Водн. фазу екстрагують за допомогою EtOAc (2x 50 мл). Об'єдн. орг. шари промивають водою та соляним р-ном, сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску з одержанням сирого зазначеного у заголовку продукту. PX-MC: t<sub>R</sub>=0,95 хвил. (умови 3).

трет-Бутил 2-(1,3-диметил-1H-індол-6-іл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 6-бром-1,3-диметил-1H-індолу (300 мг, 1,34 ммоль), хлориду (2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5M у Et<sub>2</sub>O, 5,4 мл, 2,7 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (61 мг, 0,067 ммоль) та X-Phos (33 мг, 0,067 ммоль) у ТГФ (20 мл). Реакцію завершують впродовж ночі при 45 °C. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-MC: t<sub>R</sub>=0,98 хвил., MH<sup>+</sup>=260,29 (умови 3).

2-(1,3-Диметил-1H-індол-6-іл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(1,3-диметил-1H-індол-6-іл)ацетату (50 мг, 0,19 ммоль) у HCOOH (2,0 мл). Реакцію завершують через 3 год. при к.т. Видалення розчинників при зниженому тиску забезпечує одержання сирого зазначеного у заголовку продукту. PX-MC: t<sub>R</sub>=0,75 хвил., MH<sup>+</sup>=204,28 (умови 3).

трет-Бутил 2-(1,3-диметил-1H-індол-5-іл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 5-бром-1,3-диметил-1H-індолу (Repka, L. M.; Ni, J.; Reisman, S. E. J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 14418, 300 мг, 1,34 ммоль), хлориду (2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5M у Et<sub>2</sub>O, 5,4 мл, 2,7 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (61 мг, 0,067 ммоль) та X-Phos (33 мг, 0,067 ммоль) у ТГФ (20 мл). Реакцію завершують впродовж ночі при 45 °C. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-MC: t<sub>R</sub>=0,98 хвил., MH<sup>+</sup>=260,30 (умови 3).

2-(1,3-Диметил-1H-індол-5-іл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(1,3-диметил-1H-індол-5-іл)ацетату (50 мг, 0,19 ммоль) у HCOOH (2,0 мл). Реакцію завершують через 3 год. при к.т. Видалення розчинників при зниженому тиску забезпечує одержання сирого зазначеного у заголовку продукту. PX-MC: t<sub>R</sub>=0,75 хвил., MH<sup>+</sup>=204,30 (умови 3).

трет-Бутил 2-(4-(1-(трифторметил)циклопропіл)феніл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 1-бром-4-(1-(трифторметил)циклопропіл)бензолу (1,00 г, 3,77 ммоль), хлориду (2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5M у Et<sub>2</sub>O, 10,6 мл, 5,3 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (69 мг, 0,076 ммоль) та X-Phos (37 мг, 0,076 ммоль) у ТГФ (20 мл). Реакцію завершують впродовж ночі при к.т. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash, EtOAc/гептан від 0:100 до 45:55) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-MC: t<sub>R</sub>=1,02 хвил., (умови 3).

2-(4-(1-(Трифторметил)циклопропіл)феніл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(4-(1-(трифторметил)циклопропіл)феніл)ацетату (100 мг, 0,33 ммоль) у HCOOH (2,3 мл). Реакцію завершують через 2,5 год. при к.т. Видалення розчинників при зниженому тиску забезпечує одержання сирого зазначеного у заголовку продукту. PX-MC: t<sub>R</sub>=0,82 хвил. (умови 3).

5-Бром-2-(3-фтороксетан-3-іл)піридин. До р-ну 3-(5-бромпіридин-2-іл)оксетан-3-олу (2,50 г, 10,9 ммоль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 мл), охолоджуваного при -78 °C, по краплям додають трифторид (діетиламіно)сірки (1,72 мл, 13 ммоль). Отриману у результаті суміш перемішують при -78 °C впродовж 90 хвил. та додатково при 0 °C впродовж 20 хвил. Суміш обережно гасять насич. водн. р-ном NaHCO<sub>3</sub> (100 мл). Шари розділяють та водн. фазу екстрагують за допомогою CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x 100 мл). Об'єдн. орг. шари промивають соляним р-ном (1x100 мл), сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення залишку за допомогою автоматизованої ФХ (Flash master, колонка 100 г, потік 45 мл/хвил., EtOAc/гептан 0:100→25:75) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-MC: t<sub>R</sub>=0,72 хвил., MH<sup>+</sup>=232,04 (умови 3).

трет-Бутил 2-(6-(3-фтороксетан-3-іл)піридин-3-іл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 5-бром-2-(3-фтороксетан-3-іл)піридину (600 мг, 2,59 ммоль), хлориду (2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5M у Et<sub>2</sub>O, 10,4 мл, 5,2 ммоль),

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (118 мг, 0,129 ммоль) та X-Phos (64 мг, 0,129 ммоль) у ТГФ (20 мл). Реакцію завершують впродовж ночі при 45 °С. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash, EtOAc/гептан 0:100 20:80) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,80$  хвил.,  $MH^+=268,20$  (умови 3).

5 2-(6-(3-Фтороксетан-3-іл)піридин-3-іл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(6-(3-фтороксетан-3-іл)піридин-3-іл)ацетату (200 мг, 0,748 ммоль) у  $\text{HCOOH}$  (5,0 мл). Реакцію завершують впродовж ночі при к.т. Видалення розчинників при зниженому тиску забезпечує одержання сирого зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,50$  хвил.,  $MH^+=212,12$  (умови 3).

10 5-Бром-1,3-диметил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин.  $\text{NaNH}$  (60 у маслі, 284 мг, 7,11 ммоль) додають до охолодженого льодом р-ну 5-бром-3-метил-7-азаіндолу (1,0 г, 4,74 ммоль) у ТГФ (12 мл). Суміш перемішують при к.т. впродовж 15 хвил., потім знову охолоджують до 0 °С. Додають  $\text{MeI}$  (1,19 мл, 19 ммоль) та отриману у результаті суміш перемішують при 0 °С впродовж 10 хвил. та потім при к.т. впродовж ночі. Повільно додають воду з наступним додаванням  $\text{MgSO}_4$ . Суміш фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення залишку за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash, колонка 40 г, потік 40 мл/хвил., EtOAc/гептан 0:100→20:80) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,87$  хвил.,  $MH^+=226,94$  (умови 3).

20 трет-Бутил 2-(1,3-диметил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 5-бром-1,3-диметил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (450 мг, 1,98 ммоль), хлориду (2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у  $\text{Et}_2\text{O}$ , 8,00 мл, 4,00 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (91 мг, 0,099 ммоль) та X-Phos (49 мг, 0,099 ммоль) у ТГФ (30 мл). Реакцію завершують впродовж ночі при 75 °С. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash, EtOAc/гептан 0:100 30:70) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,76$  хвил.,  $MH^+=261,16$  (умови 3).

25 2-(1,3-Диметил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(1,3-диметил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)ацетату (375 мг, 1,41 ммоль) у  $\text{HCOOH}$  (9,3 мл). Реакцію завершують впродовж ночі при к.т. Видалення розчинників при зниженому тиску забезпечує одержання сирого зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,50$  хвил.,  $MH^+=205,18$  (умови 3).

30 5-Бром-3-циклобутил-1Н-індол. До р-ну  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (2,45 мл, 15 ммоль) та трихлороцтової кислоти (0,75 мл, 7,36 ммоль) у толуолі (5 мл) по краплям додають р-н 5-броміндолу (990 мг, 5 ммоль) та циклобутанону (0,374 мл, 5 ммоль) у толуолі (2,5 мл) при 70 °С. Отриману у результаті суміш перемішують при такій температурі впродовж ночі. Суміші дають охолотитися до к.т. та додають 10% водн. р-н  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Додають  $\text{Et}_2\text{O}$  та шари розділяють. Водн. шар екстрагують за допомогою  $\text{Et}_2\text{O}$  (2х) та об'єднані орг. шари сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash, колонка 24 г, потік 35 мл/хвил., EtOAc/гептан 0:100→20:80) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,96$  хвил.,  $MH^+=250,07$  (умови 3).

40 5-Бром-3-циклобутил-1-метил-1Н-індол.  $\text{NaNH}$  (60% у маслі, 175 мг, 4,38 ммоль) додають до охолодженого льодом р-ну 5-бром-3-циклобутил-1Н-індолу (820 мг, 2,92 ммоль) у ТГФ (7,1 мл). Реакційну суміш перемішують при к.т. впродовж 15 хвил. та знову охолоджують до 0 °С. Додають  $\text{MeI}$  (0,734 мл, 11,7 ммоль) та отриману у результаті суміш перемішують при 0 °С впродовж 10 хвил. та потім при к.т. впродовж ночі. Повільно додають воду з наступним додаванням EtOAc. Шари розділяють та водн. шар екстрагують за допомогою EtOAc (2х). Об'єднані орг. шари промивають соляним р-ном, сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення залишку за допомогою ФХ (Combiflash, колонка 24 г, потік 35 мл/хвил., EtOAc/гептан 0:100→15:85) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=1,02$  хвил.,  $MH^+=264,08$  (умови 3).

50 трет-Бутил 2-(3-циклобутил-1-метил-1Н-індол-5-іл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 5-бром-3-циклобутил-1-метил-1Н-індолу (790 мг, 2,39 ммоль), хлориду (2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у  $\text{Et}_2\text{O}$ , 9,7 мл, 4,85 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (94 мг, 0,102 ммоль) та X-Phos (59 мг, 0,119 ммоль) у ТГФ (36 мл). Реакцію завершують впродовж ночі при 45 °С. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash, EtOAc/гептан 0:100 15:85) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=1,04$  хвил.,  $MH^+=300,14$  (умови 3).

2-(3-Циклобутил-1-метил-1H-індол-5-іл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(3-циклобутил-1-метил-1H-індол-5-іл)ацетату (538 мг, 1,41 ммоль) у HCOOH (9,3 мл). Реакцію завершують через 3 год. при к.т. Видалення розчинників при зниженому тиску забезпечує одержання сирого зазначеного у заголовку

5 продукту. PX-MC:  $t_R=0,84$  хвил.,  $MH^+=244,21$  (умови 3).

5-Бром-3-ізопропіл-1H-індол. До р-ну  $Et_3SiH$  (2,45 мл, 15 ммоль) та трихлороцтової кислоти (0,75 мл, 7,36 ммоль) у толуолі (5 мл) по краплям додають при 70 °C р-н 5-броміндолу (990 мг, 5 ммоль) та ацетону (0,532 мл, 7,25 ммоль) у толуолі (2,5 мл). Отриману у результаті суміш перемішують при такій температурі впродовж ночі. Суміші дають охолотитися до к.т. та додають 10% водн. р-н  $Na_2CO_3$ . Додають  $Et_2O$  та шари розділяють. Водн. шар екстрагують за допомогою  $Et_2O$  (2х) та об'єднані орг. шари сушать над  $MgSO_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash, колонка 24 г, потік 35 мл/хвил., EtOAc/гептан 0:100→35:65) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-MC:  $t_R=0,94$  хвил.,  $MH^+=238,11$  (умови 3).

5-Бром-3-ізопропіл-1-метил-1H-індол.  $NaN$  (60% у маслі, 782 мг, 7,06 ммоль) додають до охолоджуваного льодом р-ну 5-бром-3-ізопропіл-1H-індолу (1,12 г, 4,70 ммоль) у ТГФ (11,5 мл). Реакційну суміш перемішують при к.т. впродовж 15 хвил. та знову охолоджують до 0°C. Додають  $MeI$  (1,18 мл, 18,8 ммоль) та отриману у результаті суміш перемішують при 0 °C впродовж 10 хвил. та потім при к.т. впродовж ночі. Повільно додають воду з наступним додаванням EtOAc. Шари розділяють та водн. шар екстрагують за допомогою EtOAc (2х). Об'єднані орг. шари промивають соляним р-ном, сушать над  $MgSO_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення залишку за допомогою ФХ (Combiflash, колонка 24 г, потік 35 мл/хвил., EtOAc/гептан 0:100→30:70) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-MC:  $t_R=1,00$  хвил.,  $MH^+=252,14$  (умови 3).

трет-Бутил 2-(3-ізопропіл-1-метил-1H-індол-5-іл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 5-бром-3-ізопропіл-1-метил-1H-індолу (570 мг, 2,05 ммоль), хлориду (2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5M у  $Et_2O$ , 8,3 мл, 4,15 ммоль),  $Pd_2(dba)_3$  (94 мг, 0,102 ммоль) та X-Phos (59 мг, 0,119 ммоль) у ТГФ (31 мл). Реакцію завершують впродовж ночі при 45 °C. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash, EtOAc/гептан від 0:100 до 20:80) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-MC:  $t_R=1,02$  хвил.,  $MH^+=288,20$  (умови 3).

2-(3-Ізопропіл-1-метил-1H-індол-5-іл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(3-ізопропіл-1-метил-1H-індол-5-іл)ацетату (423 мг, 1,41 ммоль) у HCOOH (9,3 мл). Реакцію завершують через 3 год. при к.т. Видалення розчинників при зниженому тиску забезпечує одержання сирого зазначеного у заголовку продукту. PX-MC:  $t_R=0,82$  хвил.,  $MH^+=232,23$  (умови 3).

5-Бром-1-метил-1H-індол-3-карбонітрил.  $NaN$  (60% у маслі, 600 мг, 15 ммоль) додають до охолоджуваного льодом р-ну 5-бром-1H-індол-3-карбонітрилу (2,26 г, 10,0 ммоль) у ТГФ (24 мл). Реакційну суміш перемішують при к.т. впродовж 15 хвил. та знову охолоджують до 0°C. Додають  $MeI$  (2,52 мл, 40,0 ммоль) та отриману у результаті суміш перемішують при 0 °C впродовж 10 хвил. та потім при к.т. впродовж ночі. Повільно додають воду з наступним додаванням EtOAc. Шари розділяють та водн. шар екстрагують за допомогою EtOAc (2х). Об'єднані орг. шари промивають соляним р-ном, сушать над  $MgSO_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення залишку за допомогою ФХ (Combiflash, колонка 24 г, потік 35 мл/хвил., EtOAc/гептан 0:100→40:60) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-MC:  $t_R=0,86$  хвил.,  $MH^+=276,06$  (умови 3).

трет-Бутил 2-(3-ціано-1-метил-1H-індол-5-іл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 5-бром-1-метил-1H-індол-3-карбонітрилу (2,13 г, 8,87 ммоль), хлориду (2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5M у  $Et_2O$ , 36 мл, 18 ммоль),  $Pd_2(dba)_3$  (218 мг, 0,443 ммоль) та X-Phos (406 мг, 0,443 ммоль) у ТГФ (104 мл). Реакцію завершують впродовж ночі при 45 °C. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash, EtOAc/гептан від 0:100 до 35:65) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-MC:  $t_R=0,91$  хвил.,  $MH^+=271,19$  (умови 3).

2-(3-Ціано-1-метил-1H-індол-5-іл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(3-ціано-1-метил-1H-індол-5-іл)ацетату (200 мг, 0,654 ммоль) у ТФОК (0,75 мл) та  $CH_2Cl_2$  (0,77 мл). Реакцію завершують через 1 год. при к.т. Очищення за допомогою ВЕРХ забезпечує одержання зазначеного у заголовку

продукту. PX-MC:  $t_R=0,67$  хвил.,  $MN^+=215,19$  (умови 3).

(рац.)-5-Бром-3-гідрокси-1-метил-3-(трифторметил)індолін-2-он. До р-ну 5-бром-1-метил-1Н-індол-2,3-діону (3,60 г, 15,0 ммоль) у ТГФ (100 мл) послідовно додають при к.т. (трифторметил)триметилсилан (4,43 мл, 30,0 ммоль) та CsF (91,1 мг, 0,60 ммоль).

5 Отриманий у результаті р-н перемішують при к.т. впродовж ночі. Суміш гасять холодною водою (100 мл). Суміш екстрагують за допомогою EtOAc (3х 100 мл). Об'єдн. орг. шари промивають соляним р-ном (100 мл), сушать над  $MgSO_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення залишку за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash, колонка 80 г, потік 60 мл/хвил., EtOAc/гептан 0:100→20:80) дає

10 триметилсиліл-захищений продукт. До р-ну цієї виділеної сполуки у MeOH (50 мл) додають 2М водн. р-н HCl (40 мл). Отриманий у результаті р-н перемішують при к.т. впродовж 2 год. Реакційну суміш розводять за допомогою  $CH_2Cl_2$  (100 мл). Шари розділяють та водн. фазу екстрагують за допомогою  $CH_2Cl_2$  (2х 50 мл). Об'єдн. орг. шари промивають соляним р-ном (1х50 мл), сушать над  $MgSO_4$ , фільтрують та розчинники

15 видаляють при зниженому тиску з одержанням сирого зазначеного у заголовку продукту. PX-MC:  $t_R=0,79$  хвил. (умови 3).

(рац.)-5-Бром-1-метил-3-(трифторметил)індолін-3-ол. До охолоджуваного льодом р-ну (рац.)-5-бром-3-гідрокси-1-метил-3-(трифторметил)індолін-2-ону (2,42 г, 7,80 ммоль) у ТГФ (100 мл) по краплям додають  $NH_3$  (1М у ТГФ, 24 мл, 24 ммоль). Р-ну дають нагрітися

20 до к.т. впродовж ночі. Обережно по краплям додають 2М водн. HCl (40 мл) при 0°C. Двофазну систему перемішують при к.т. впродовж 5 хвил. По краплям додають 2М водн. NaOH (40 мл) при 0°C. Отриману у результаті суміш розводять EtOAc (100 мл). Шари розділяють та водн. шар екстрагують за допомогою EtOAc (2х50 мл). Об'єдн. орг. шари промивають насич. водн. р-ном  $NaHCO_3$  (1х100 мл), соляним р-ном (1х100 мл), сушать

25 над  $MgSO_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску з одержанням сирого зазначеного у заголовку продукту. PX-MC:  $t_R=0,85$  хвил. (умови 3).

5-Бром-1-метил-3-(трифторметил)-1Н-індол. До охолоджуваного льодом розчину (рац.)-5-бром-1-метил-3-(трифторметил)індолін-3-олу (3,32 г, 11,2 ммоль) у піридині (40 мл) по краплям додають  $SOCl_2$  (1,22 мл, 16,8 ммоль, 1,5 екв.). Р-ну дають нагрітися до

30 к.т. впродовж ночі. Обережно додають 2М водн. HCl (40 мл) при 0°C. Двофазну систему перемішують при к.т. впродовж 5 хвил. Отриману у результаті суміш розводять EtOAc (100 мл). Шари розділяють та водн. шар екстрагують за допомогою EtOAc (2х50 мл). Об'єдн. орг. шари промивають насич. водн. р-ном  $NaHCO_3$  (1х100 мл), соляним р-ном (1х100 мл), сушать над  $MgSO_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому

35 тиску. Очищення залишку за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash, колонка 80 г, потік 60 мл/хвил., EtOAc/гептан 0:100→20:80) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-MC:  $t_R=0,96$  хвил. (умови 3).

трет-Бутил 2-(1-метил-3-(трифторметил)-1Н-індол-5-іл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 5-бром-1-метил-3-(трифторметил)-1Н-індолу (850 мг, 3,06 ммоль), хлориду (2-(трет-бутокс)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у  $Et_2O$ , 6,0 мл, 3,0 ммоль),  $Pd_2(dba)_3$  (140 мг, 0,153 ммоль) та X-Phos (75,1 мг, 0,153 ммоль) у ТГФ (50 мл). Реакцію завершують впродовж ночі при 45 °C. Очищення сирого продукту за

40 допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash, EtOAc/гептан від 0:100 до 25:75) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-MC:  $t_R=0,99$  хвил. (умови 3).

2-(1-Метил-3-(трифторметил)-1Н-індол-5-іл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(1-метил-3-(трифторметил)-1Н-індол-5-іл)ацетату (200 мг, 0,638 ммоль) у HCl (4М у діоксані, 5 мл). Реакцію завершують

45 впродовж ночі при к.т. Очищення за допомогою ВЕРХ забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-MC:  $t_R=0,79$  хвил. (умови 3).

трет-Бутил 2-(4-фтор-2-(2,2,2-трифторетокси)феніл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 1-бром-4-фтор-2-(2,2,2-трифторетокси)бензолу (2,40 г, 8,79 ммоль), хлориду (2-(трет-бутокс)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у  $Et_2O$ , 35,2 мл, 17,6 ммоль),  $Pd_2(dba)_3$  (402 мг, 0,44 ммоль) та X-Phos (216 мг, 0,44 ммоль) у ТГФ (110 мл). Реакцію завершують впродовж ночі при 45 °C. Очищення сирого продукту за

50 допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash, EtOAc/гептан від 0:100 до 25:75) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-MC:  $t_R=0,98$  хвил. (умови 3).

2-(4-Фтор-2-(2,2,2-трифторетокси)феніл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(4-фтор-2-(2,2,2-трифторетокси)феніл)ацетату (2,60 г, 8,43 ммоль) у HCl (4М у діоксані, 15 мл). Реакцію завершують впродовж ночі при

60 к.т. Очищення за допомогою ВЕРХ забезпечує одержання зазначеного у заголовку

продукту. PX-МС:  $t_R=0,76$  хвил. (умови 3).

трет-Бутил 2-(4-(пентафтор- $\lambda^6$ -сульфаніл)феніл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з пентафтор(4-йодфеніл)- $\lambda^6$ -сульфану (660 мг, 2,00 ммоль), хлориду (2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у  $\text{Et}_2\text{O}$ , 8,0 мл, 4,0 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (92 мг, 0,10 ммоль) та X-Phos (49 мг, 0,10 ммоль) у ТГФ (30 мл). Реакцію завершують впродовж ночі при 45 °С. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-МС:  $t_R=0,89$  хвил. (умови 3).

2-(4-(Пентафтор- $\lambda^6$ -сульфаніл)феніл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(4-(пентафтор- $\lambda^6$ -сульфаніл)феніл)ацетату (103 мг, 0,30 ммоль) у  $\text{HCOOH}$  (3,0 мл). Реакцію завершують через 30 хвил. при к.т. Видалення розчинників при зниженому тиску забезпечує одержання сирого зазначеного у заголовку продукту. PX-МС:  $t_R=0,79$  хвил. (умови 3).

трет-Бутил 2-(4-(2-ціанопропан-2-іл)феніл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 2-(4-бромфеніл)-2-метилпропаннітрилу (462 мг, 2,00 ммоль), хлориду (2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у  $\text{Et}_2\text{O}$ , 8,0 мл, 4,0 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (92 мг, 0,10 ммоль) та X-Phos (49 мг, 0,10 ммоль) у ТГФ (30 мл). Реакцію завершують впродовж ночі при 45 °С. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-МС:  $t_R=0,94$  хвил.,  $MN^+=260,25$  (умови 3).

2-(4-(2-Ціанопропан-2-іл)феніл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(4-(2-ціанопропан-2-іл)феніл)ацетату (77,8 мг, 0,30 ммоль) у ТФОК (0,34 мл) та  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,35 мл). Реакцію завершують впродовж ночі при к.т. Видалення розчинників при зниженому тиску забезпечує одержання сирого зазначеного у заголовку продукту. PX-МС:  $t_R=0,70$  хвил. (умови 3).

Метил 2-(3-метил-4-(2,2,2-трифторетокси)феніл)ацетат. До охолоджуваного льодом р-ну метил 4-гідрокси-3-метилфенілацетату (0,33 мл, 2 ммоль) та  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,30 г, 4,00 ммоль) у ДМФА (5,3 мл) по краплям додають 2,2,2-трифторетил трифторметансульфонат (0,46 мл, 3,0 ммоль). Суміш перемішують впродовж 3 днів при нагріванні до к.т. Суміш розподіляють між водою (10 мл) та  $\text{EtOAc}$  (10 мл). Шари розділяють. Водн. шар екстрагують за допомогою  $\text{EtOAc}$  (2 x 5 мл). Об'єдн. орг. шари промивають водою (2x10 мл) та соляним р-ном (1x10 мл), сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску з одержанням сирого зазначеного у заголовку продукту. PX-МС:  $t_R=0,90$  хвил. (умови 3).

2-(3-Метил-4-(2,2,2-трифторетокси)феніл)оцтова кислота. До р-ну метил 2-(3-метил-4-(2,2,2-трифторетокси)феніл)ацетату (710 мг, 2,59 ммоль) у ТГФ (8,2 мл) та  $\text{MeOH}$  (2 мл), додають 1М водн. р-н  $\text{NaOH}$  (2,8 мл). Р-н перемішують при к.т. впродовж 1 год. Розчинники видаляють при зниженому тиску. Залишок розводять водою та промивають  $\text{EtOAc}$  (1 x). Водн. фазу підкисляють 1М водн.  $\text{HCl}$ . Суміш екстрагують за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x). Об'єдн. орг. шари сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску з одержанням сирого зазначеного у заголовку продукту. PX-МС:  $t_R=0,80$  хвил. (умови 3).

5-Бром-3-фтор-2-(піролідін-1-іл)піридин. До р-ну 5-бром-2,3-дифтор-піридину (680 мг, 3,51 ммоль) у ДМСО (20 мл) додають піролідін (0,307 мл, 3,68 ммоль) та потім DBU (1,10 мл, 7,36 ммоль). Суміш нагрівають до 80 °С та перемішують при цій температурі впродовж одного дня. Суміші дають охолотитися до к.т. Суміш розводять насич. водн. р-ном  $\text{NaHCO}_3$  (200 мл) та  $\text{EtOAc}$  (200 мл). Шари розділяють та водн. шар екстрагують за допомогою  $\text{EtOAc}$  (1x 100 мл). Об'єдн. орг. шари промивають насич. водн. р-ном  $\text{NaHCO}_3$  (2x200 мл) та соляним р-ном (1 x 100 мл), сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску з одержанням сирого зазначеного у заголовку продукту. PX-МС:  $t_R=0,85$  хвил.,  $MN^+=245,09$  (умови 3).

трет-Бутил 2-(5-фтор-6-(піролідін-1-іл)піридин-3-іл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 5-бром-3-фтор-2-(піролідін-1-іл)піридину (504 мг, 2,06 ммоль), хлориду (2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у  $\text{Et}_2\text{O}$ , 8,22 мл, 4,11 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (94 мг, 0,10 ммоль) та X-Phos (50 мг, 0,10 ммоль) у ТГФ (20 мл). Реакцію завершують через 1 год. при 50 °С. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-МС:  $t_R=0,66$  хвил.,  $MN^+=281,22$  (умови 3).

2-(5-Фтор-6-(піролідін-1-іл)піридин-3-іл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(5-фтор-6-(піролідін-1-іл)піридин-3-іл)ацетату (200 мг, 0,713 ммоль) у  $\text{HCl}$  (4М у діоксані, 10 мл). Реакцію завершують впродовж ночі

при к.т. Очищення за допомогою ВЕРХ забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,44$  хвил.,  $MH^+=225,16$  (умови 3).

4-Бромметил-2,6-дифторбензонітрил. 2,6-Дифтор-4-(гідроксиметил)-бензонітрил (WO 2003101423, 2,97 г, 17,6 ммоль) розчиняють у ТГФ (80 мл). Додають  $PPh_3$  (5,07 г, 19,3 ммоль) та суміш охолоджують до 0 °С. Порціями додають  $CBr_4$  (7,28 г, 22,0 ммоль). Суміш перемішують впродовж 20 год. при нагріванні до к.т. Суміш фільтрують та фільтрат розподіляють між EtOAc та насич. водн. р-ном  $NH_4Cl$ . Орг. шар сушать над  $MgSO_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення залишку за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, 50 г силікагелю, потік 26 мл/хвил., EtOAc/гептан 1:99→3:97→8:92→15:85) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,85$  хвил. (умови 3).

2,6-Дифтор-4-((3-нітро-1Н-піразол-1-іл)метил)бензонітрил. Отримують у відповідності із загальною методикою 4 з  $K_2CO_3$  (2,13 г, 15,4 ммоль), 4-бромметил-2,6-дифторбензонітрилу (716 мг, 3,09 ммоль), 5-нітро-1Н-піразолу (349 мг, 3,09 ммоль) та  $Bu_4NBr$  (114 мг, 0,309 ммоль) у ацетоні (7 мл). Реакцію завершують через 1 год. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Büchi, EtOAc/гептан 1:99→10:90→20:80→50:50→80:20, 24 г силікагелю, потік 35 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,81$  хвил.,  $MH^+=242,22$  (умови 3).

4-((3-Аміно-1Н-піразол-1-іл)метил)-2,6-дифторбензонітрил. Отримують у відповідності із загальною методикою 5 з Fe (порошок, 358 мг, 6,42 ммоль), 2,6-дифтор-4-((3-нітро-1Н-піразол-1-іл)метил)бензонітрилу (565 мг, 2,14 ммоль) та  $NH_4Cl$  (572 мг, 10,7 ммоль) в суміші 2:1 EtOH та води (21 мл). Реакцію завершують через 45 хвил. при 85 °С. Це забезпечує одержання сирової зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС:  $t_R=0,60$  хвил.,  $MH^+=276,16$  (умови 3).

трет-Бутил 2-(4-(1-ціаноциклопропіл)феніл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 1-(4-бромфеніл)циклопропан-1-карбонітрилу (227 мг, 1,00 ммоль), хлориду (2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у  $Et_2O$ , 4,00 мл, 2,00 ммоль),  $Pd_2(dba)_3$  (46 мг, 0,05 ммоль) та X-Phos (25 мг, 0,05 ммоль) у ТГФ (15 мл). Реакцію завершують через 2 дні при 45 °С. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,92$  хвил.,  $MH^+=258,14$  (умови 3).

2-(4-(1-Ціаноциклопропіл)феніл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(4-(1-ціаноциклопропіл)феніл)ацетату (77,4 мг, 0,030 ммоль) у ТФОК (0,34 мл) та  $CH_2Cl_2$  (0,35 мл). Реакцію завершують через 2,5 год. при 0 °С. Очищення за допомогою ВЕРХ забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,68$  хвил. (умови 3).

трет-Бутил 2-(4-(1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)циклопропіл)-феніл)-ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з (1-(4-бромфеніл)циклопропокси)(трет-бутил)диметилсилану (Isabel, E.; Bateman, K. P.; Chauret, N.; Cromlish, W.; Desmarais, S.; Duong, Le T.; Falguyret, J.-P.; Gauthier, J. Y.; Lamontagne, S.; Lau, C. K.; та інш., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010, 20, 887, 200 мг, 0,601 ммоль), хлориду (2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у  $Et_2O$ , 2,40 мл, 1,20 ммоль),  $Pd_2(dba)_3$  (28 мг, 0,030 ммоль) та X-Phos (15 мг, 0,030 ммоль) у ТГФ (15 мл). Реакцію завершують через 2 дні при 45 °С. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=1,13$  хвил., (умови 3).

трет-Бутил 2-(4-(1-гідроксициклопропіл)феніл)ацетат. До охолодженого льодом р-ну трет-бутил 2-(4-(1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)циклопропіл)-феніл)ацетату (200 мг, 0,534 ммоль) у ТГФ (12 мл) додають фторид тетрабутиламонію (1,0 М у ТГФ, 1,7 мл, 1,7 ммоль). Отриманий у результаті р-н перемішують при 0 °С впродовж 30 хвил. Р-н розводять EtOAc (10 мл) та додають насич. водн. р-н  $NH_4Cl$  (25 мл). Суміш екстрагують за допомогою EtOAc (3x30 мл). Об'єдн. орг. шари сушать над  $MgSO_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення залишку за допомогою автоматизованої ФХ (Flash Master, 25 г силікагелю, потік 30 мл/хвил., EtOAc/гептан 0:100→20:80) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,83$  хвил., (умови 3).

2-(4-(1-Гідроксициклопропіл)феніл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(4-(1-гідрокси-циклопропіл)-феніл)ацетату (75 мг, 0,030 ммоль) у ТФОК (0,34 мл) та  $CH_2Cl_2$  (0,35 мл). Реакцію завершують через 2,5 год.

при 0 °С. Очищення за допомогою ВЕРХ забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,55$  хвил. (умови 3).

(6-Ціано-5-метилпіридин-2-іл)метилацетат. До  $As_2O$  (8,08 мл, 84,7 ммоль) при 120 °С додають 2-ціано-3,6-диметилпіридин 1-оксид (WO 2006066968, 2,27 г, 14,9 ммоль).  
 5 Отриманий у результаті р-н перемішують при 120 °С впродовж 5 хвил., та нагрівають із зворотним холодильником впродовж 1 год. Суміші дають охолотитися до к.т. та виливають у лід (63 г). Суміш потім нейтралізують  $NaHCO_3$ . Додають  $Et_2O$  (70 мл) та шари розділяють. Водн. фазу екстрагують за допомогою  $Et_2O$  (2 x 35 мл) та об'єднані орг. шари промивають соляним р-ном, сушать над  $MgSO_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення залишку за допомогою автоматизованої ФХ (Flash Master, колонка 100 г, потік 45 мл/хвил.,  $EtOAc$ /гептан 0:100→40:60) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,69$  хвил.,  $MN^+=191,95$  (умови 3).

6-(Гідроксиметил)-3-метилпіколінонітрил.  $K_2CO_3$  (41,7 мг, 0,302 ммоль) додають до р-ну (6-ціано-5-метилпіридин-2-іл)метилацетату (1,79 г, 9,37 ммоль) у  $MeOH$  (12,6 мл).  
 15 Отриману у результаті суміш перемішують при к.т. впродовж ночі. Додають воду (25 мл) та суміш нейтралізують 5% водн.  $AcOH$ . Додають  $CH_2Cl_2$  та фази розділяють. Водн. шар екстрагують за допомогою  $CH_2Cl_2$  (2 x). Об'єднані орг. шари промивають соляним р-ном, сушать над  $MgSO_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску з одержанням сирової зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС:  $t_R=0,51$  хвил.,  $MN^+=149,18$  (умови 3).

6-(Хлорметил)-3-метилпіколінонітрил. Р-н 6-(гідроксиметил)-3-метил-піколінонітрилу (1,49 г, 9,35 ммоль) та  $SOCl_2$  (1,61 мл, 9,35 ммоль) у  $CH_2Cl_2$  (35,2 мл) перемішують при к.т. впродовж 6 год. Розчинники видаляють при зниженому тиску. Додають толуол (20  
 25 мл) та розчинники видаляють при зниженому тиску з одержанням сирової зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,74$  хвил.,  $MN^+=167,09$  (умови 3).

3-Метил-6-((3-нітро-1Н-піразол-1-іл)метил)піколінонітрил. Отримують у відповідності із загальною методикою 4 з  $K_2CO_3$  (1,26 г, 9,13 ммоль), 6-(хлорметил)-3-метилпіколінонітрилу (1,64 г, 9,19 ммоль) та 5-нітро-1Н-піразолу (859 мг, 7,60 ммоль) у ДМФА (6 мл). Реакцію завершують впродовж ночі. Очищення сирового продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash,  $EtOAc$ /гептан 0:100→40:60, 40 г силікагелю, потік 40 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,75$  хвил.,  $MN^+=244,18$  (умови 3).

6-((3-Аміно-1Н-піразол-1-іл)метил)-3-метилпіколінонітрил. Отримують у відповідності із загальною методикою 5 з  $Fe$  (порошок, 1,03 г, 18,3 ммоль), 3-метил-6-((3-нітро-1Н-піразол-1-іл)метил)піколінонітрилу (1,90 г, 6,09 ммоль) та  $NH_4Cl$  (1,23 г, 30,4 ммоль) у суміші 2:1  $EtOH$  та води (43 мл). Реакцію завершують впродовж ночі при 100 °С. Це забезпечує одержання сирової зазначеної у заголовку сполуки.

трет-Бутил 2-(4-(1-метилциклопропіл)феніл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 1-бром-4-(1-метилциклопропіл)бензолу (500 мг, 2,37 ммоль), хлориду (2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у  $Et_2O$ , 9,50 мл, 4,75 ммоль),  $Pd_2(dba)_3$  (108 мг, 0,118 ммоль) та X-Phos (58 мг, 0,12 ммоль) у ТГФ (20 мл). Реакцію завершують через 2 год. при 50 °С. Очищення сирового продукту за допомогою ВЕРХ забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=1,01$  (умови 3).

2-(4-(1-Метилциклопропіл)феніл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(4-(1-метилциклопропіл)феніл)ацетату (500 мг, 2,03 ммоль) у  $HCOOH$  (17 мл). Реакцію завершують через 2,5 год. при 0 °С. Очищення за допомогою ВЕРХ забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,79$  хвил. (умови 3).

трет-Бутил 2-(4-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-іл)феніл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 1-бром-4-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-іл)бензолу (WO 2013011033, 575 мг, 2,11 ммоль), хлориду (2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у  $Et_2O$ , 8,40 мл, 4,20 ммоль),  $Pd_2(dba)_3$  (97 мг, 0,105 ммоль) та X-Phos (52 мг, 0,105 ммоль) у ТГФ (32 мл). Реакцію завершують впродовж ночі при 45  
 55 °С. Очищення сирового продукту за допомогою ВЕРХ забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=1,02$  (умови 3).

2-(4-(1,1,1-Трифтор-2-метилпропан-2-іл)феніл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(4-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-іл)феніл)ацетату (63 мг, 0,20 ммоль) у ТФОК (0,23 мл) та  $CH_2Cl_2$  (0,23 мл). Реакцію завершують через 2,5 год. при 0 °С. Очищення за допомогою ВЕРХ забезпечує

одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,82$  хвил. (умови 3).

5 трет-Бутил 2-(2,2-диметил-2,3-дигідробензофуран-5-іл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 5-бром-2,2-диметил-2,3-дигідробензофурану (468 мг, 2,06 ммоль), хлориду (2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у Et<sub>2</sub>O, 8,24 мл, 4,12 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (94 мг, 0,103 ммоль) та X-Phos (51 мг, 0,103 ммоль) у ТГФ (20 мл). Реакцію завершують впродовж ночі при 50 °С. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,96$ ,  $MH^+=263,28$  (умови 3).

10 2-(2,2-Диметил-2,3-дигідробензофуран-5-іл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(2,2-диметил-2,3-дигідробензофуран-5-іл)ацетату (300 мг, 1,14 ммоль) у HCl (4М у діоксані, 5,0 мл). Реакцію завершують впродовж ночі при к.т. Очищення за допомогою ВЕРХ забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,71$  хвил.,  $MH^+=207,20$  (умови 3).

15 трет-Бутил 2-(3,3-диметил-2,3-дигідробензофуран-5-іл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 5-бром-3,3-диметил-2,3-дигідробензофурану (468 мг, 2,06 ммоль), хлориду (2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у Et<sub>2</sub>O, 8,24 мл, 4,12 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (94 мг, 0,103 ммоль) та X-Phos (51 мг, 0,103 ммоль) у ТГФ (20 мл). Реакцію завершують впродовж ночі при 50 °С. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,96$  (умови 3).

20 2-(3,3-Диметил-2,3-дигідробензофуран-5-іл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(3,3-диметил-2,3-дигідробензофуран-5-іл)ацетату (300 мг, 1,14 ммоль) у HCl (4М у діоксані, 5,0 мл). Реакцію завершують впродовж ночі при к.т. Очищення за допомогою ВЕРХ забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,72$  хвил.,  $MH^+=207,20$  (умови 3).

30 трет-Бутил 2-(2,2-диметил-2,3-дигідробензофуран-6-іл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 6-бром-2,2-диметил-2,3-дигідробензофурану (Wang, X.; Lu, Y.; Dai, H.-X.; Yu, J.-Q., J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 12203, 480 мг, 2,11 ммоль), хлориду (2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у Et<sub>2</sub>O, 8,46 мл, 4,23 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (97 мг, 0,106 ммоль) та X-Phos (52 мг, 0,106 ммоль) у ТГФ (30 мл). Реакцію завершують через 2 год. при 50 °С. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,96$  (умови 3).

35 2-(2,2-Диметил-2,3-дигідробензофуран-6-іл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(2,2-диметил-2,3-дигідробензофуран-6-іл)ацетату (300 мг, 1,14 ммоль) у HCl (4М у діоксані, 5,0 мл). Реакцію завершують впродовж ночі при к.т. Очищення за допомогою ВЕРХ забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,72$  хвил.,  $MH^+=207,19$  (умови 3).

40 4-Бром-1-метил-2-(2,2,2-трифторетокси)бензол. До охолоджуваного льодом р-ну 5-бром-2-метилфенолу (1,87 г, 10 ммоль) та Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,23 г, 13 ммоль) у ДМФА (20 мл) по краплям додають 2,2,2-трифторетил трифторметансульфонат (1,67 мл, 11 ммоль). Суміш перемішують впродовж ночі при нагріванні до к.т. Суміш розподіляють між водою (100 мл) та EtOAc (100 мл). Шари розділяють. Водн. фазу екстрагують за допомогою EtOAc (2 x 50 мл). Об'єдн. орг. шари промивають водою (3 x 100 мл) та соляним р-ном (1x 100 мл), сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску з одержанням сирого зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,96$  хвил. (умови 3).

50 трет-Бутил 2-(4-метил-3-(2,2,2-трифторетокси)феніл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 4-бром-1-метил-2-(2,2,2-трифторетокси)бензолу (800 мг, 2,97 ммоль), хлориду (2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у Et<sub>2</sub>O, 12,0 мл, 6,00 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (136 мг, 0,150 ммоль) та X-Phos (73 мг, 0,150 ммоль) у ТГФ (20 мл). Реакцію завершують через 2 год. при 50 °С. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=1,00$  (умови 3).

60 2-(4-Метил-3-(2,2,2-трифторетокси)феніл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(4-метил-3-(2,2,2-трифторетокси)феніл)ацетату (300 мг, 0,986 ммоль) у HCl (4М у діоксані, 5,0 мл). Реакцію завершують впродовж ночі

при к.т. PX-MC:  $t_R=0,81$  хвил. (умови 3).

Етил 2-(3-фтор-4-(2,2,2-трифторетокси)феніл)ацетат. До охолодженого льодом р-ну етил 2-(3-фтор-4-гідроксифеніл)ацетату (Cho, Y.; Kim, M. S.; Kim, Ho S.; Ann, J.; Lee, J.; Pearce, L. V.; Pavlyukovets, V. A.; Morgan, M. A.; Blumberg, P. M.; Lee, J., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2012, 22, 5227, 2,87 г, 14,5 ммоль) та  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (6,13 г, 18,8 ммоль) у ДМФА (20 мл) по краплям додають 2,2,2-трифторетил трифторметансульфонат (2,42 мл, 15,9 ммоль). Суміш перемішують впродовж ночі при нагріванні до к.т. Суміш розподіляють між водою (100 мл) та EtOAc (100 мл). Шари розділяють. Водн. фазу екстрагують за допомогою EtOAc (2 x 50 мл). Об'єдн. орг. шари промивають водою (3 x 100 мл) та соляним р-ном (1x 100 мл), сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують, розчинники видаляють при зниженому тиску з одержанням сирого зазначеного у заголовку продукту. PX-MC:  $t_R=0,91$  хвил. (умови 3).

2-(3-Фтор-4-(2,2,2-трифторетокси)феніл)оцтова кислота. До р-ну етил 2-(3-фтор-4-(2,2,2-трифторетокси)феніл)ацетату (2,00 г, 7,14 ммоль) у ТГФ (50 мл) та MeOH (10 мл) додають 1М водн. NaOH (10 мл). Р-н перемішують при к.т. впродовж 1 год. Розчинники видаляють при зниженому тиску. Залишок розводять водою та промивають EtOAc (1x). Водн. фазу підкисляють 2М водн. HCl. Суміш екстрагують за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x). Об'єдн. орг. шари промивають соляним р-ном, сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску з одержанням сирого зазначеного у заголовку продукту. PX-MC:  $t_R=0,77$  хвил. (умови 3).

рац-трет-Бутил 2-(4-((1R\*,2R\*)-2-(трифторметил)циклопропіл)феніл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з рац-1-бром-4-((1R\*,2R\*)-2-(трифторметил)циклопропіл)бензолу (0,156 мл, 0,896 ммоль), хлориду (2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у  $\text{Et}_2\text{O}$ , 3,20 мл, 1,60 ммоль) та біс(три-трет-бутилфосфін)паладію(0) (45,8 мг, 0,0896 ммоль) у діоксані (7,7 мл). Реакцію завершують впродовж ночі при к.т. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-MC:  $t_R=1,01$  (умови 3).

рац-2-(4-((1R\*,2R\*)-2-(Трифторметил)циклопропіл)феніл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з рац-трет-бутил 2-(4-((1R\*,2R\*)-2-(трифторметил)циклопропіл)феніл)ацетату (61 мг, 0,20 ммоль) у ТФОК (0,23 мл) та  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,23 мл) Реакцію завершують через 3 год. при 0 °C. PX-MC:  $t_R=0,82$  хвил. (умови 3).

Загальна методика 10 одержання похідних арилоцтових кислот. Р-н бромарилу/бромгетероарилу (1 екв.), хлориду (2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)-цинку(II) (0,5М у  $\text{Et}_2\text{O}$ , 1,2 екв.),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,05 екв.) та Q-Phos або X-Phos (0,1 екв.) у діоксані (0,5М) перемішують між к.т. та 90 °C до вичерпання вихідних речовин (0,33-18 год.). Суміші дають охолотитися до к.т. та розчинники видаляють при зниженому тиску. Хроматографічне очищення дає трет-бутил арилацетат.

Р-н трет-бутил арилацетату у кислоті (HCl/діоксан, або HCOOH), необов'язково з використанням  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , готують при 0 °C. Цю суміш перемішують при 0 °C, необов'язково нагріваючи до к.т., до вичерпування вихідної речовини. Розчинники видаляють при зниженому тиску з одержанням сирогої цільової похідної арилоцтової кислоти.

Слідуючи загальній методиці 10 були отримані наступні приклади

Назва продукту	PX-MC, трет-бутил арилацетат $t_R$ (хвил.), $\text{MH}^+$ , умови	PX-MC, кінцевий продукт $t_R$ (хвил.), $\text{MH}^+$ , умови	Кислота, що використовується для гідролізу складного ефіру
2-(1-етил-1H-індазол-5-іл)оцтова кислота	0,90, -, умов. 3	0,64, 205,21, умов. 3	4М HCl/діоксан
2-(1,3-диметил-1H-індазол-5-іл)оцтова кислота	0,90, 261,23, умов. 3	0,63, 205,20, умов. 3	4М HCl/діоксан
2-(3-циклопропіл-1H-індазол-5-іл)оцтова кислота	0,87, 273,32, умов. 3	0,64, 217,13, умов. 1	4М HCl/діоксан
2-(1-бутил-1H-індазол-5-іл)оцтова кислота	0,89, 289,26, умов. 3	0,82, 233,15, умов. 1	4М HCl/діоксан
2-(2-метил-1H-індол-5-іл)оцтова кислота	0,91, 246,19, умов. 3	-	4М HCl/діоксан
2-(3-бутил-1H-індазол-5-іл)оцтова кислота	0,93, 289,26, умов. 3	-	4М HCl/діоксан

Назва продукту	PX-МС, трет-бутил арилацетат $t_R$ (хвил.), $MH^+$ , умови	PX-МС, кінцевий продукт $t_R$ (хвил.), $MH^+$ , умови	Кислота, що використовується для гідролізу складного ефіру
2-(1-ізопропіл-1H-індазол-5-іл)оцтова кислота	0,94, 275,30, умов. 3	-	4М HCl/діоксан
2-(1-пропіл-1H-індазол-5-іл)оцтова кислота	0,94, 275,14, умов. 3	-	4М HCl/діоксан
2-(3-циклопропіл-1-метил-1H-індазол-5-іл)оцтова кислота	0,93, 287,18, умов. 3	-	4М HCl/діоксан
2-(бензофуран-5-іл)оцтова кислота	0,94, -, умов. 3	-	4М HCl/діоксан
2-(бензо[b]тіофен-5-іл)оцтова кислота	0,97, -, умов. 3	-	4М HCl/діоксан
2-(1-метил-1H-піразоло[3,4-b]піридин-5-іл)оцтова кислота	0,83, 248,28, умов. 3	-	4М HCl/діоксан
2-(3-(трифторметил)-1H-індазол-5-іл)оцтова кислота	-	-	4М HCl/діоксан

трет-Бутил 2-(4-(1-метоксициклопропіл)феніл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 1-бром-4-(1-метокси-циклопропіл)бензолу (790 мг, 2,92 ммоль), хлориду (2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у Et<sub>2</sub>O, 11,7 мл, 5,80 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (133 мг, 0,146 ммоль) та X-Phos (72 мг, 0,15 ммоль) у ТГФ (44 мл). Реакцію завершують через 2,5 год. при 45 °С. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash, ацетон / гептан 0:100→85:15, 40 г силікагелю, потік 40 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-МС:  $t_R$ =0,94 хвил.,  $MH^+$ =263,25 (умови 3).

2-(4-(1-Метоксициклопропіл)феніл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(4-(1-метоксициклопропіл)феніл)ацетату (84 мг, 0,30 ммоль) у ТФОК (0,34 мл) та CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,35 мл). Реакцію завершують через 2,5 год. при 0 °С. PX-МС:  $t_R$ =0,70 хвил. (умови 3).

Наступні приклади отримували у відповідності із загальною методикою 3 з підходящих карбонових кислот та амінопіразолів:

Приклад №	Назва	PX-МС ( $t_R$ ; $MH^+$ ; умови)
234	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід	0,94 хвил.; 370,33; умови 3
235	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-феніл]-ацетамід	0,85 хвил.; 410,21; умови 3
236	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-[1,2,4]оксадіазол-3-ілфеніл)-ацетамід	0,83 хвил.; 396,09; умови 3
237	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутил)-феніл]-ацетамід	0,93 хвил.; 418,00; умови 3
238	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(оксетан-3-ілокси)-феніл]-ацетамід	0,82 хвил.; 400,18; умови 3
239	N-[1-(4-Бромбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-диметиламінофеніл)-ацетамід	0,66 хвил.; 413,11; умови 3
240	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутоксид)-феніл]-ацетамід	0,92 хвил.; 434,05; умови 3
241	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3-метилоксетан-3-ілметокси)-феніл]-ацетамід	0,86 хвил.; 428,16; умови 3
242	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(оксетан-3-ілметокси)-феніл]-ацетамід	0,83 хвил.; 414,18; умови 3
243	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифтор-1-метилциклобутилметокси)-феніл]-ацетамід	0,97 хвил.; 462,08; умови 3
244	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутилметокси)-феніл]-ацетамід	0,94 хвил.; 448,01; умови 3

Приклад №	Назва	PX-МС ( $t_R$ ; $MH^+$ ; умови)
245	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3-фтороксетан-3-ілметокси)-феніл]-ацетамід	0,85 хвил.; 432,07; умови 3
246	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3-фтороксетан-3-іл)-феніл]-ацетамід	0,74 хвил.; 392,14; умови 3
247	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(оксетан-3-ілокси)-феніл]-ацетамід	0,71 хвил.; 390,07; умови 3
248	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3-фтороксетан-3-ілметокси)-феніл]-ацетамід	0,75 хвил.; 422,16; умови 3
249	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-ацетамід	0,71 хвил.; 372,22; умови 3
250	N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3-фтороксетан-3-іл)-феніл]-ацетамід	0,80 хвил.; 391,18; умови 3
251	N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(оксетан-3-ілокси)-феніл]-ацетамід	0,78 хвил.; 389,19; умови 3
252	N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-ацетамід	0,78 хвил.; 371,11; умови 3
253	N-[1-(4-Ціано-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3-фтороксетан-3-іл)-феніл]-ацетамід	0,82 хвил.; 409,16; умови 3
254	N-[1-(4-Ціано-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(оксетан-3-ілокси)-феніл]-ацетамід	0,80 хвил.; 407,13; умови 3
255	N-[1-(4-Ціано-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-ацетамід	0,80 хвил.; 389,16; умови 3
256	N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3-фтороксетан-3-ілметокси)-феніл]-ацетамід	0,81 хвил.; 421,17; умови 3
257	N-[1-(4-Ціано-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3-фтороксетан-3-ілметокси)-феніл]-ацетамід	0,83 хвил.; 439,12; умови 3
258	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-(3-метоксиоксетан-3-іл)-піридин-3-іл]-ацетамід	0,70 хвил.; 415,10; умови 3
259	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1,3-диметил-1H-індол-6-іл)-ацетамід	0,91 хвил.; 395,10; умови 3
260	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1,3-диметил-1H-індол-5-іл)-ацетамід	0,91 хвил.; 395,11; умови 3
261	N-[1-(4-Ціано-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутокси)-феніл]-ацетамід	0,90 хвил.; 441,05; умови 3
262	N-[1-(4-Ціано-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(оксетан-3-ілметокси)-феніл]-ацетамід	0,80 хвил.; 421,07; умови 3
263	N-[1-(4-Ціано-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3-метилоксетан-3-ілметокси)-феніл]-ацетамід	0,84 хвил.; 435,03; умови 3
264	2-(4-трет-Бутилфеніл)-N-[1-(4-ціано-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,94 хвил.; 391,14; умови 3
265	N-[1-(4-Ціано-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметилциклопропіл)-феніл]-ацетамід	0,93 хвил.; 443,05; умови 3
266	N-[1-(4-Ціано-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід	0,91 хвил.; 377,09; умови 3
267	N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3-фтороксетан-3-ілметокси)-феніл]-ацетамід	0,82 хвил.; 439,07; умови 4
268	N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-ацетамід	0,78 хвил.; 388,49; умови 4
269	N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(оксетан-3-ілокси)-феніл]-ацетамід	0,80 хвил.; 406,92; умови 4
270	N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3-фтороксетан-3-іл)-феніл]-ацетамід	0,82 хвил.; 408,48; умови 4
271	2-(4-трет-Бутилфеніл)-N-[1-(4-ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,92 хвил.; 373,15; умови 3
272	2-(4-трет-Бутилфеніл)-N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,87 хвил.; 374,20; умови 3

Приклад №	Назва	PX-МС ( $t_R$ ; $MH^+$ ; умови)
273	N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутокси)-феніл]-ацетамід	0,88 хвил.; 423,00; умови 3
274	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутокси)-феніл]-ацетамід	0,83 хвил.; 424,10; умови 3
275	N-[1-(4-Ціано-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(6-піролідин-1-ілпіридин-3-іл)-ацетамід	0,64 хвил.; 405,12; умови 3
276	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(6-піролідин-1-ілпіридин-3-іл)-ацетамід	0,56 хвил.; 388,12; умови 3
277	N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметилциклопропіл)-феніл]-ацетамід	0,92 хвил.; 425,10; умови 3
278	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметилциклопропіл)-феніл]-ацетамід	0,87 хвил.; 426,14; умови 3
279	N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(оксетан-3-ілметокси)-феніл]-ацетамід	0,80 хвил.; 421,10; умови 3
280	N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3-метилоксетан-3-ілметокси)-феніл]-ацетамід	0,84 хвил.; 435,09; умови 3
281	N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутокси)-феніл]-ацетамід	0,90 хвил.; 441,06; умови 3
282	N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід	0,91 хвил.; 377,17; умови 3
283	2-(4-трет-Бутилфеніл)-N-[1-(3-ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,94 хвил.; 391,14; умови 3
284	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3-метилоксетан-3-ілметокси)-феніл]-ацетамід	0,76 хвил.; 418,00; умови 3
285	N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3-метилоксетан-3-ілметокси)-феніл]-ацетамід	0,82 хвил.; 417,07; умови 3
286	N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(оксетан-3-ілметокси)-феніл]-ацетамід	0,78 хвил.; 403,07; умови 3
287	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(оксетан-3-ілметокси)-феніл]-ацетамід	0,72 хвил.; 404,10; умови 3
288	N-[1-(4-Ціано-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутил)-феніл]-ацетамід	0,91 хвил.; 425,11; умови 3
289	N-[1-(4-Ціано-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутилметокси)-феніл]-ацетамід	0,92 хвил.; 455,02; умови 3
290	N-[1-(4-Ціано-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифтор-1-метилциклобутилметокси)-феніл]-ацетамід	0,95 хвил.; 468,76; умови 3
291	N-[1-(4-Ціано-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індазол-6-іл)-ацетамід	0,80 хвил.; 389,06; умови 3
292	N-[1-(4-Ціано-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індол-5-іл)-ацетамід	0,85 хвил.; 387,99; умови 3
293	N-[1-(4-Ціано-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індол-6-іл)-ацетамід	0,86 хвил.; 388,02; умови 3
294	N-[1-(4-Ціано-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-піридин-3-іл]-ацетамід	0,66 хвил.; 441,07; умови 3
295	N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індазол-6-іл)-ацетамід	0,78 хвил.; 371,11; умови 3
296	N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індол-5-іл)-ацетамід	0,83 хвил.; 370,11; умови 3
297	N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індол-6-іл)-ацетамід	0,84 хвил.; 369,98; умови 3
298	N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифтор-1-метилциклобутилметокси)-феніл]-ацетамід	0,94 хвил.; 451,06; умови 3
299	N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутилметокси)-феніл]-ацетамід	0,90 хвил.; 437,07; умови 3
300	N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутил)-феніл]-ацетамід	0,89 хвил.; 406,97; умови 3

Приклад №	Назва	PX-МС ( $t_R$ ; $MH^+$ ; умови)
301	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індол-5-іл)-ацетамід	0,78 хвил.; 371,07; умови 3
302	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індол-6-іл)-ацетамід	0,77 хвил.; 371,08; умови 3
303	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифтор-1-метилциклобутилметокси)-феніл]-ацетамід	0,89 хвил.; 452,06; умови 3
304	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутилметокси)-феніл]-ацетамід	0,86 хвил.; 438,07; умови 3
305	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутил)-феніл]-ацетамід	0,85 хвил.; 408,13; умови 3
306	N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-піридин-3-іл]-ацетамід	0,66 хвил.; 441,06; умови 3
307	N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(6-піролідін-1-ілпіридин-3-іл)-ацетамід	0,64 хвил.; 405,14; умови 3
308	N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індазол-6-іл)-ацетамід	0,80 хвил.; 389,09; умови 3
309	N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індол-6-іл)-ацетамід	0,85 хвил.; 388,09; умови 3
310	N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індол-5-іл)-ацетамід	0,85 хвил.; 388,07; умови 3
311	N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифтор-1-метилциклобутилметокси)-феніл]-ацетамід	0,95 хвил.; 468,93; умови 3
312	N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутил)-феніл]-ацетамід	0,91 хвил.; 425,10; умови 3
313	N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутилметокси)-феніл]-ацетамід	0,92 хвил.; 455,02; умови 3
314	N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметилциклопропіл)-феніл]-ацетамід	0,93 хвил.; 443,05; умови 3
315	N-[1-(3,4-Дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-(3-фтороксетан-3-іл)-піридин-3-іл]-ацетамід	0,77 хвил.; 403,05; умови 3
316	N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3-метилоксетан-3-іл)-феніл]-ацетамід	0,82 хвил.; 405,12; умови 3
317	N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3-метилоксетан-3-іл)-феніл]-ацетамід	0,80 хвил.; 387,15; умови 3
318	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3-метилоксетан-3-іл)-феніл]-ацетамід	0,73 хвил.; 388,15; умови 3
319	рац-N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-метоксиетил)-феніл]-ацетамід	0,83 хвил.; 393,14; умови 3
320	рац-N-[1-(4-Ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-метоксиетил)-феніл]-ацетамід	0,82 хвил.; 375,16; умови 3
321	N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1,3-диметил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-ацетамід	0,72 хвил.; 403,12; умови 3
322	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1,3-диметил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-ацетамід	0,63 хвил.; 386,05; умови 3
323	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(3-циклобутил-1-метил-1H-індол-5-іл)-ацетамід	0,89 хвил.; 425,19; умови 3
324	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(3-ізопропіл-1-метил-1H-індол-5-іл)-ацетамід	0,88 хвил.; 413,19; умови 3
325	2-(3-Ціано-1-метил-1H-індол-5-іл)-N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,75 хвил.; 396,14; умови 3
326	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-3-трифторметил-1H-індол-5-іл)-ацетамід	0,85 хвил.; 439,09; умови 3
327	N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(3-циклобутил-1-метил-1H-індол-5-іл)-ацетамід	0,95 хвил.; 442,11; умови 3
328	N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(3-ізопропіл-1-метил-1H-індол-5-іл)-ацетамід	0,94 хвил.; 430,14; умови 3

Приклад №	Назва	PX-МС ( $t_R$ ; $MH^+$ ; умови)
329	N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(3-ціано-1-метил-1H-індол-5-іл)-ацетамід	0,83 хвил.; 413,15; умови 3
330	N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1,3-диметил-1H-індол-6-іл)-ацетамід	0,89 хвил.; 402,05; умови 3
331	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1,3-диметил-1H-індол-6-іл)-ацетамід	0,82 хвил.; 385,09; умови 3
332	N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-фтор-2-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетамід	0,89 хвил.; 451,04; умови 3
333	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-фтор-2-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетамід	0,82 хвил.; 433,94; умови 3
334	N-(1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл)-2-(4-(пентафтор- $\lambda^6$ -сульфаніл)феніл)ацетамід	0,91 хвил.; 460,87; умови 3
335	2-[4-(Ціанодиметилметил)-феніл]-N-[1-(3-ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,86 хвил.; 402,05; умови 3
336	N-(1-((5-Ціанопіридин-2-іл)метил)-1H-піразол-3-іл)-2-(4-(пентафтор- $\lambda^6$ -сульфаніл)феніл)ацетамід	0,85 хвил.; 444,02; умови 3
337	2-[4-(Ціанодиметилметил)-феніл]-N-[1-(5-ціано-піридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,78 хвил.; 385,09; умови 3
338	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-трифторметилфеніл)-ацетамід	0,82 хвил.; 386,01; умови 3
339	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[3-метил-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетамід	0,86 хвил.; 430,11; умови 3
340	N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(5-фтор-6-піролідін-1-ілпіридин-3-іл)-ацетамід	0,67 хвил.; 423,17; умови 3
341	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(5-фтор-6-піролідін-1-ілпіридин-3-іл)-ацетамід	0,58 хвил.; 406,18; умови 3
342	N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-трифторметилфеніл)-ацетамід	0,89 хвил.; 403,01; умови 3
343	N-[1-(3-Ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[3-метил-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетамід	0,91 хвил.; 447,08; умови 3
344	N-[1-(4-Ціано-3,5-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-ацетамід	0,82 хвил.; 407,15; умови 3
345	N-[1-(4-Ціано-3,5-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутокси)-феніл]-ацетамід	0,91 хвил.; 449,04; умови 3
346	N-[1-(4-Ціано-3,5-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індазол-6-іл)-ацетамід	0,82 хвил.; 407,14; умови 3
347	N-[1-(4-Ціано-3,5-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3-фтороксетан-3-іл)-феніл]-ацетамід	0,83 хвил.; 427,11; умови 3
348	N-[1-(4-Ціано-3,5-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1,3-диметил-1H-індазол-5-іл)-ацетамід	0,83 хвил.; 421,15; умови 3
349	N-[1-(4-Ціано-3,5-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-піридин-3-іл]-ацетамід	0,67 хвил.; 459,03; умови 3
350	N-[1-(4-Ціано-3,5-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметилциклопропіл)-феніл]-ацетамід	0,94 хвил.; 461,03; умови 3
351	N-[1-(4-Ціано-3,5-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(6-піролідін-1-ілпіридин-3-іл)-ацетамід	0,66 хвил.; 423,16; умови 3
352	2-(4-трет-Бутилфеніл)-N-[1-(4-ціано-3,5-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,95 хвил.; 409,18; умови 3
353	N-[1-(4-Ціано-3,5-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід	0,93 хвил.; 395,18; умови 3
354	2-[4-(1-Ціаноциклопропіл)-феніл]-N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,77 хвил.; 383,17; умови 3
355	2-[4-(1-Ціаноциклопропіл)-феніл]-N-[1-(3-ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,84 хвил.; 400,17; умови 3
356	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-гідроксициклопропіл)-феніл]-ацетамід	0,55 хвил.; 374,19; умови 3

Приклад №	Назва	PX-МС ( $t_R$ ; $MH^+$ ; умови)
357	N-[1-(4-Ціано-3,5-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-етил-1H-індазол-5-іл)-ацетамід	0,84 хвил.; 421,14; умови 3
358	N-[1-(4-Ціано-3,5-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1,3-диметил-1H-індол-5-іл)-ацетамід	0,90 хвил.; 420,14; умови 3
359	N-[1-(4-Ціано-3,5-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3-метоксиоксетан-3-іл)-феніл]-ацетамід	0,81 хвил.; 439,10; умови 3
360	N-[1-(4-Ціано-3,5-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(оксетан-3-ілметокси)-феніл]-ацетамід	0,82 хвил.; 439,10; умови 3
361	N-[1-(4-Ціано-3,5-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3-фтороксетан-3-ілметокси)-феніл]-ацетамід	0,84 хвил.; 457,04; умови 3
362	N-[1-(4-Ціано-3,5-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3-метилоксетан-3-ілметокси)-феніл]-ацетамід	0,86 хвил.; 453,07; умови 3
363	N-[1-(4-Ціано-3,5-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутилметокси)-феніл]-ацетамід	0,93 хвил.; 473,10; умови 3
364	N-[1-(4-Ціано-3,5-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифтор-1-метилциклобутилметокси)-феніл]-ацетамід	0,96 хвил.; 487,01; умови 3
365	N-[1-(6-Ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметилциклопропіл)-феніл]-ацетамід	0,91 хвил.; 444,08; умови 3
366	N-[1-(6-Ціано-5-метилпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-піридин-3-іл]-ацетамід	0,63 хвил.; 438,14; умови 3
367	N-[1-(6-Ціано-5-метилпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[3-метил-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетамід	1,40 хвил.; 444,07; умови 1
368	N-[1-(6-Ціано-5-метилпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1,3-диметил-1H-індазол-5-іл)-ацетамід	1,03 хвил.; 400,13; умови 1
369	N-[1-(6-Ціано-5-метилпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1,3-диметил-1H-індол-5-іл)-ацетамід	1,28 хвил.; 399,09; умови 1
370	N-[1-(6-Ціано-5-метилпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-етил-1H-індазол-5-іл)-ацетамід	1,07 хвил.; 400,01; умови 1
371	2-(4-трет-Бутилфеніл)-N-[1-(6-ціано-5-метилпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	1,47 хвил.; 388,16; умови 1
372	N-[1-(6-Ціано-5-метилпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметилциклопропіл)-феніл]-ацетамід	1,44 хвил.; 440,01; умови 1
373	N-[1-(6-Ціано-5-метилпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(6-піролідін-1-ілпіридин-3-іл)-ацетамід	1,10 хвил.; 402,14; умови 1
374	N-[1-(6-Ціано-5-метилпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутокси)-феніл]-ацетамід	1,33 хвил.; 438,05; умови 1
375	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-метилциклопропіл)-феніл]-ацетамід	0,85 хвил.; 472,20; умови 3
376	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилетил)-феніл]-ацетамід	0,87 хвил.; 428,17; умови 3
377	N-[1-(6-Ціано-5-метилпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-метилциклопропіл)-феніл]-ацетамід	0,89 хвил.; 386,12; умови 3
378	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(2,2-диметил-2,3-дигідробензофуран-5-іл)-ацетамід	0,80 хвил.; 388,18; умови 3
379	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(3,3-диметил-2,3-дигідробензофуран-5-іл)-ацетамід	0,80 хвил.; 388,19; умови 3
380	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(2,2-диметил-2,3-дигідробензофуран-6-іл)-ацетамід	0,80 хвил.; 388,19; умови 3
381	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-метил-3-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетамід	0,86 хвил.; 430,13; умови 3
382	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[3-фтор-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетамід	0,83 хвил.; 433,98; умови 3
383	рац-N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-((1R*,2R*)-2-трифторметилциклопропіл)-феніл]-ацетамід	0,87 хвил.; 426,17; умови 3
384	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-метоксициклопропіл)-феніл]-ацетамід	0,78 хвил.; 388,19; умови 3

Приклад 385: N-[1-(5-ціано-6-дифторметилпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід та Приклад 386: N-[1-(5-ціано-4-дифторметилпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід. До р-ну Прикладу 71 (205 мг, 0,57 ммоль) та дифторметансульфінату цинку (355 мг, 1,14 ммоль) у ДМСО (3,2 мл), додають трифтороцтову кислоту (0,0446 мл, 0,57 ммоль) при к.т. Повільно при енергійному перемішуванні додають Luperox® ТВН70Х (трет-бутилгідропероксид; 70 мас.% р-н у воді, 0,23 мл, 1,71 ммоль). Суміш перемішують при к.т. впродовж ночі. Цинк дифторметансульфінат (355 мг, 1,14 ммоль) та Luperox® ТВН70Х додають знову. Суміш перемішують при к.т. впродовж 4 ночей. Реакційну суміш розподіляють між  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) та насич. водн. р-ном  $\text{NaHCO}_3$  (5 мл). Шари розділяють та водн. фазу екстрагують за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3х5 мл). Об'єднані орг. шари сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення залишку за допомогою преп. ВЕРХ (колонка: Waters XBridge, 30х75 мм, 10 мкм, УФ/МС, основні умови) дає зазначені у заголовку продукти. РХ-МС:  $t_R=0,90$  хвил.,  $MH^+=410,18$  та  $t_R=0,89$  хвил.,  $MH^+=410,19$  відповідно (умови 3).

2-(1λ4-Діазеніліден)-1-(3,3-диметил-2,3-дигідробензофуран-6-іл)етан-1-он та (рац.)-2-(1λ4-діазеніліден)-1-(3-метилхроман-7-іл)етан-1-он. До суміші 3,3-диметил-2,3-дигідробензофуран-6-карбонової кислоти (710 мг, 3,69 ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) при -5 °С, додають оксалілхлорид, (0,474 мл, 5,54 ммоль) та 4 краплі ДМФА. Суміші дають нагрітися до к.т. впродовж 2 год. Суміш концентрують у вакуумі (ємкість заповнюють  $\text{N}_2$ ). Отримане у результаті масло розчиняють у ТГФ (20 мл) та охолоджують до -5 °С. Додають (триметилсиліл)діазометан (2,0 М у гексанах, 4,15 мл, 8,31 ммоль) та суміші дають нагрітися до к.т. впродовж ночі. Розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення залишку за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash, гептан→EtOAc/гептан 1:3, колонка: 80 г, потік: 60 мл/хвил.) дає суміш двох зазначених у заголовку продуктів. РХ-МС:  $t_R=0,80$  хвил.,  $MH^+=217,20$  для суміші (умови 3).

Етил 2-(3,3-диметил-2,3-дигідробензофуран-6-іл)ацетат та (рац.)-етил 2-(3-метилхроман-7-іл)ацетат. До р-ну попередньої суміші (280 мг, 1,29 ммоль) у EtOH (30 мл) по краплям додають р-н бензоату срібла (178 мг, 0,777 ммоль) у  $\text{Et}_3\text{N}$  (5,0 мл). Отриманий у результаті чорний р-н перемішують при к.т. впродовж 19 год. Чорну суспензію фільтрують через целіт. Набивку промивають EtOAc. Фільтрат концентрують у вакуумі. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ дає два окремі зазначені у заголовку продукти. РХ-МС:  $t_R=0,90$  хвил.,  $MH^+=235,22$  та  $t_R=0,90$  хвил., відповідно (умови 3).

(рац.)-2-(3-Метилхроман-7-іл)оцтова кислота. До р-ну (рац.)-етил 2-(3-метилхроман-7-іл)ацетату (38 мг, 0,162 ммоль) у ДМФА (1,00 мл) додають водн. р-н NaOH (1М, 0,5 мл). Отриманий у результаті р-н перемішують при к.т. впродовж 4 год. Р-н нейтралізують мурашиною кислотою (0,5 мл), фільтрують та потім очищують за допомогою преп. ВЕРХ з одержанням сирого зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,74$  хвил. (умови 3).

5-Бром-3-фтор-2-((3-нітро-1H-піразол-1-іл)метил)піридин. Отримують у відповідності із загальною методикою 4, використовуючи  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,87 г, 13,6 ммоль), 5-бром-2-(бромметил)-3-фторпіридин (760 мг, 2,71 ммоль) та 5-нітро-1H-піразол (313 мг, 2,71 ммоль) у ацетоні (25 мл). Реакцію завершують через 2 год. Сирий продукт не очищають. РХ-МС:  $t_R=0,78$  хвил.,  $MH^+=302,98$  (умови 3).

5-Фтор-6-((3-нітро-1H-піразол-1-іл)метил)нікотинонітрил. До р-ну 5-бром-3-фтор-2-((3-нітро-1H-піразол-1-іл)метил)піридину (1,02 г, 3,04 ммоль) у N,N-диметилацетаміді (6,2 мл) послідовно додають  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (196 мг, 1,67 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (60,7 мг, 0,066 ммоль), 1,1'-біс-(дифенілфосфіно)-фероцен (45,5 мг, 0,082 ммоль) та полі(метилгідросилоксан) (PMHS) (0,067 мл). Отриману у результаті суміш перемішують при 150°C у мікрохвильовій печі впродовж 40 хвил. Суміші дають охолотитися до к.т., фільтрують через целіт, та фільтрат концентрують у вакуумі. Очищення залишку за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash, EtOAc/гептан 0:100→40:60, колонка 24 г, потік 35 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,70$  хвил.,  $MH^+=248,17$  (умови 3).

6-((3-Аміно-1H-піразол-1-іл)метил)-5-фторнікотинонітрил. До р-ну 5-фтор-6-((3-нітро-1H-піразол-1-іл)метил)нікотинонітрилу (260 мг, 0,899 ммоль) у EtOAc (9,22 мл) під  $\text{N}_2$  додають Pd (10 мас. % на активованому вугіллі, 52 мг, 0,489 ммоль). Колбу ретельно вакуумують та заповнюють  $\text{H}_2$  (3х). Чорну суспензію перемішують при к.т. у атмосфері  $\text{H}_2$  впродовж 30 год. Чорну суспензію фільтрують через целіт, та целіт промивають EtOAc.

Фільтрат концентрують у вакуумі. До р-ну попереднього залишку у ТГФ (9,22 мл) під  $N_2$  додають Pd (10 мас. % на активованому вугіллі, 52 мг, 0,49 ммоль). Колбу ретельно вакуумують та заповнюють  $H_2$  (3х). Чорну суспензію перемішують при к.т. у атмосфері  $H_2$  впродовж ночі. Очищення залишку за допомогою ВЕРХ забезпечує одержання

5 зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,40$  хвил.,  $MH^+=218,16$  (умови 3).

трет-Бутил 2-(4-(1-ціано-3,3-дифторциклобутил)феніл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 1-(4-бромфеніл)-3,3-дифторциклобутан-1-карбонітрилу (WO2012027322, 92,7 мг, 0,337 ммоль), хлориду (2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5M у  $Et_2O$ , 1,4 мл, 0,70 ммоль),  $Pd_2(dba)_3$  (15,4 мг, 0,017 ммоль) та

10 X-Phos (8,3 мг, 0,017 ммоль) у ТГФ (2,9 мл). Реакцію завершують впродовж ночі при 45 °C. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,95$  хвил.,  $MH^+=308,13$  (умови 3).

2-(4-(1-Ціано-3,3-дифторциклобутил)феніл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(4-(1-ціано-3,3-дифторциклобутил)феніл)ацетату (42 мг, 0,13 ммоль) у ТФОК (0,15 мл) та  $CH_2Cl_2$  (0,15

15 мл) Реакцію завершують через 3 год. при 0 °C. РХ-МС:  $t_R=0,74$  хвил. (умови 3).

2-Бром-3-фтор-6-((3-нітро-1H-піразол-1-іл)метил)піридин. Отримують у відповідності із загальною методикою 4, використовуючи  $K_2CO_3$  (2,01 г, 14,6 ммоль), 2-бром-6-(бромметил)-3-фторпіридин (799 мг, 2,91 ммоль) та 5-нітро-1H-піразол (336 мг, 2,91

20 ммоль) у ацетоні (26 мл). Реакцію завершують через 2 год. Сирий продукт не очищують. РХ-МС:  $t_R=0,80$  (умови 3).

3-Фтор-6-((3-нітро-1H-піразол-1-іл)метил)піколінонітрил. До р-ну 2-бром-3-фтор-6-((3-нітро-1H-піразол-1-іл)метил)піридину (1,13 г, 3,51 ммоль) у N,N-диметилацетаміді (7,2 мл), послідовно додають  $Zn(CN)_2$  (226 мг, 1,93 ммоль),  $Pd_2(dba)_3$  (70,1 мг, 0,0766 ммоль),

25 1,1'-біс-(дифенілфосфіно)-фероцен (52,6 мг, 0,0948 ммоль) та полі(метилгідроксилосан) (PMHS) (0,077 мл). Суміш перемішують при 150°C у мікрохвильовій печі впродовж 40 хвил. Суміш фільтрують через целіт, та целіт промивають  $EtOAc$ . Фільтрат концентрують у вакуумі. Очищення залишку за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash,

30  $EtOAc$ /гептан 0:100→30:70, колонка 24 г, потік 35 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,74$ ,  $MH^+=248,20$  (умови 3).

6-((3-Аміно-1H-піразол-1-іл)метил)-3-фторпіколінонітрил. До р-ну 3-фтор-6-((3-нітро-1H-піразол-1-іл)метил)піколінонітрилу (320 мг, 1,08 ммоль) у  $EtOAc$  (11,1 мл) під  $N_2$  додають Pd (10 мас. % на активованому вугіллі, 64 мг, 0,56 ммоль). Колбу ретельно вакуумують та заповнюють  $H_2$  (3х). Чорну суспензію перемішують при к.т. у атмосфері  $H_2$

35 впродовж ночі. Чорну суспензію фільтрують через целіт, та целіт промивають  $EtOAc$ . Фільтрат концентрують у вакуумі. Очищення залишку за допомогою ВЕРХ забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,48$  хвил.,  $MH^+=218,18$  (умови 3).

трет-Бутил 2-(3-ціано-4-ізобутилфеніл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 5-бром-2-ізобутилбензонітрилу (136 мг, 0,57 ммоль), хлориду (2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5M у  $Et_2O$ , 1,24 мл, 0,62 ммоль),  $Pd_2(dba)_3$  (26,2

40 мг, 0,0286 ммоль) та Q-Phos (41,1 мг, 0,0571 ммоль) у діоксані (1,5 мл). Реакцію завершують через 30 хвил. при 85 °C. Очищення за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash,  $EtOAc$ /гептан 0:100→60:40) забезпечує одержання зазначеного у заголовку

45 продукту. РХ-МС:  $t_R=1,00$  хвил.,  $MH^+=273,97$  (умови 4).

2-(3-Ціано-4-ізобутилфеніл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(3-ціано-4-ізобутилфеніл)ацетату (33 мг, 0,12 ммоль) у HCl (4M у діоксані, 7 мл) та  $CH_2Cl_2$  (1,4 мл) Реакцію завершують впродовж ночі при к.т. РХ-МС:  $t_R=0,73$  хвил. (умови 3).

50 Наступні приклади отримували у відповідності із загальною методикою 3 з підходящих карбонових кислот та амінопіразолів:

Приклад №	Назва	PX-МС ( $t_R$ ; $MH^+$ ; умови)
387	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(3,3-диметил-2,3-дигідробензофуран-6-іл)-ацетамід	0,81 хвил.; 388,19; умови 3
388	рац-N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(3-метилхроман-7-іл)-ацетамід	0,81 хвил.; 388,17; умови 3
389	N-[1-(5-Ціано-3-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметилциклопропіл)-феніл]-ацетамід	0,89 хвил.; 444,07; умови 3
390	2-[4-(1-Ціано-3,3-дифторциклобутил)-феніл]-N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,81 хвил.; 433,01; умови 3
391	N-[1-(6-Ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[3-метил-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетамід	0,89 хвил.; 448,08; умови 3
392	2-(3-Ціано-4-ізобутилфеніл)-N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,86 хвил.; 399,17; умови 3
393	2-(3-Ціано-4-ізобутилфеніл)-N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід	0,94 хвил.; 409,16; умови 3

Приклад 394: N-[1-(5-Азетидин-1-ілпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід. До дегазованої суміші Прикладу 94 (80 мг, 0,192 ммоль),  $Pd_2(dba)_3$  (17,5 мг, 0,02 ммоль), RuPhos (17,9 мг, 0,04 ммоль), NaOtBu (37 мг, 0,38 ммоль) та молекулярного сита (4A порошок, 100 мг) у толуолі (2,00 мл) додають азетидин (0,04 мл, 0,57 ммоль). Реакційну суміш перемішують у закритій посудині при 95 °C впродовж 17 год. Суміші дають охолотитися до к.т. та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-МС:  $t_R=0,74$  хвил.,  $MH^+=390,20$  (умови 3).

Приклад 395: 2-(4-Ізопропілфеніл)-N-[1-(5-піролідин-1-ілпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід. До дегазованої суміші Прикладу 94 (80 мг, 0,192 ммоль),  $Pd_2(dba)_3$  (17,5 мг, 0,02 ммоль), RuPhos (17,9 мг, 0,04 ммоль), NaOtBu (37 мг, 0,38 ммоль) та молекулярного сита (4A порошок, 100 мг) у толуолі (2,00 мл) додають піролідин (0,05 мл, 0,57 ммоль). Реакційну суміш перемішують у закритій посудині при 110 °C впродовж 17 год. Суміші дають охолотитися до к.т. та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-МС:  $t_R=0,75$  хвил.,  $MH^+=404,23$  (умови 3).

Приклад 396: N-[1-[5-(3,3-Дифторпіролідин-1-іл)-піридин-2-ілметил]-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід. До дегазованої суміші Прикладу 94 (80 мг, 0,192 ммоль),  $Pd_2(dba)_3$  (17,5 мг, 0,02 ммоль), RuPhos (17,9 мг, 0,04 ммоль), NaOtBu (37 мг, 0,38 ммоль) та молекулярного сита (4A порошок, 100 мг) у толуолі (2,00 мл) додають гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (57,6 мг, 0,57 ммоль). Реакційну суміш перемішують у закритій посудині при 110 °C впродовж 17 год. Суміші дають охолотитися до к.т. та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою ВЕРХ забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-МС:  $t_R=0,78$  хвил.,  $MH^+=440,17$  (умови 3).

трет-Бутил 2-(4-(циклопропілметокси)-3-(трифторметокси)феніл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 4-бром-1-(циклопропілметокси)-2-(трифторметокси)бензолу (146 мг, 0,47 ммоль), хлориду (2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5M у  $Et_2O$ , 1,04 мл, 0,52 ммоль),  $Pd_2(dba)_3$  (22 мг, 0,020 ммоль) та Q-Phos (34 мг, 0,050 ммоль) у діоксані (1,5 мл). Реакцію завершують через 1 год. при 85 °C. Очищення за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash, EtOAc/гептан 0:100 → 60:40) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-МС:  $t_R=1,04$  хвил.,  $MH^+=223,23$  (умови 4).

2-(4-(Циклопропілметокси)-3-(трифторметокси)феніл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(4-(циклопропілметокси)-3-(трифторметокси)феніл)ацетату (30 мг, 0,087 ммоль) у  $HCOOH$  (0,60 мл). Реакцію завершують через 2 год. при к.т.

4-Бром-5-фтор-2-метилпіридин 1-оксид. До перемішуваного розчину ацетилброміду (10,7 мл, 143 ммоль) у  $AcOH$  (22,3 мл), порціями додають 5-фтор-2-метил-4-нітропіридин 1-оксид (2500 мг, 14,5 ммоль). Суміш перемішують впродовж 2,5 год. при к.т. Суміш обережно виливають на лід, та обережно порціями додають твердий  $K_2CO_3$ . Водн. шар екстрагують за допомогою  $EtOAc$  (95 мл) та орг. шар промивають соляним р-ном (20 мл).

Об'єднані водн. шари насичують NaCl та додають  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / iPrOH 3/1 (100 мл). Суміш перемішують при к.т. впродовж 2 год. Шари розділяють та водн. фазу екстрагують за допомогою суміші  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /iPrOH 3/1 (2x100 мл) та  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1x200 мл). Об'єднані орг. шари сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску з одержанням сирого зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,51$  хвил.,  $MH^+=206,06$  (умови 3).

(4-Бром-5-фторпіридин-2-іл)метилацетат. До  $\text{As}_2\text{O}$  (7,39 мл, 77,5 ммоль) при  $120^\circ\text{C}$  додають 4-бром-5-фтор-2-метилпіридин 1-оксид (2,98 г, 13,6 ммоль). Отриманий у результаті р-н перемішують при  $120^\circ\text{C}$  впродовж 5 хвил., та при нагріванні із зворотним холодильником впродовж 30 хвил. Суміші дають охолодитися до к.т. та виливають на лід (57 г). Суміш нейтралізують  $\text{NaHCO}_3$ . Додають  $\text{Et}_2\text{O}$  (60 мл) та шари розділяють. Водн. фазу екстрагують за допомогою  $\text{Et}_2\text{O}$  (2x30 мл) та об'єднані орг. шари промивають соляним р-ном, сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash, EtOAc/гептан 0:100→30:70, колонка 80 г, потік 60 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,73$  хвил.,  $MH^+=248,08$  (умови 3).

(4-Бром-5-фторпіридин-2-іл)метанол.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (25,9 мг, 0,187 ммоль) додають до р-ну (4-бром-5-фторпіридин-2-іл)метилацетату (1680 мг, 5,82 ммоль) у MeOH (7,8 мл). Отриману у результаті суміш перемішують впродовж ночі при к.т. знову додають  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1674 мг, 12,1 ммоль, 2,082 екв.), та суміш перемішують при к.т. впродовж 1 год. Додають воду (16 мл), та суміш нейтралізують 5% водн.  $\text{AsOH}$ . Додають  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , та шари розділяють. Водн. фазу екстрагують за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x) та об'єднані орг. шари промивають соляним р-ном, сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску з одержанням сирого зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,55$  хвил.,  $MH^+=206,06$  (умови 3).

4-Бром-2-(бромметил)-5-фторпіридин. До нагрітої ( $50^\circ\text{C}$ ) суміші (4-бром-5-фторпіридин-2-іл)метанолу (810 мг, 3,76 ммоль) у ДМФА (4,8 мл) додають  $\text{PBr}_3$  (0,389 мл, 4,14 ммоль). Суміш перемішують при  $50^\circ\text{C}$  впродовж 1,5 год. Суміші дають охолодитися до к.т., розводять водою (240 мл) та підлужують насич. водн. розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Додають EtOAc та шари розділяють. Водн. шар екстрагують за допомогою EtOAc (2x) та об'єднані орг. шари промивають соляним р-ном, сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують та концентрують у вакуумі з одержанням сирого зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,78$  хвил.,  $MH^+=269,97$  (умови 3).

4-Бром-5-фтор-2-((3-нітро-1H-піразол-1-іл)метил)піридин. Отримують у відповідності із загальною методикою 4, використовуючи  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,38 г, 17,3 ммоль), 4-бром-2-(бромметил)-5-фторпіридин (952 мг, 3,45 ммоль) та 5-нітро-1H-піразол (399 мг, 3,45 ммоль) у ацетоні (31 мл). Реакцію завершують через 3 год. Сирий продукт не очищують. РХ-МС:  $t_R=0,78$ ,  $MH^+=301,02$  (умови 3).

5-Фтор-2-((3-нітро-1H-піразол-1-іл)метил)ізонікотинонітрил. До р-ну 4-бром-5-фтор-2-((3-нітро-1H-піразол-1-іл)метил)піридину (1,38 г, 4,15 ммоль) у N,N-диметилацетаміді (8,5 мл), послідовно додають  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (268 мг, 2,28 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (83 мг, 0,091 ммоль), 1,1'-біс-(дифенілфосфіно)-фероцен (62,3 мг, 0,112 ммоль) та полі(метилгідросилоксан) (0,091 мл). Суміш перемішують при  $150^\circ\text{C}$  у мікрохвильовій печі впродовж 40 хвил. Суміш фільтрують через целіт, та целіт промивають EtOAc. Фільтрат концентрують у вакуумі. Очищення залишку за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash, EtOAc/гептан 0:100→70:30, колонка 24 г, потік 35 мл/хвил.) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,72$  (умови 3).

2-((3-Аміно-1H-піразол-1-іл)метил)-5-фторізонікотинонітрил. До р-ну 5-фтор-2-((3-нітро-1H-піразол-1-іл)метил)ізонікотинонітрилу (815 мг, 2,35 ммоль) у EtOAc (24 мл) додають Pd на вугіллі (10 мас. %, 163 мг, 1,53 ммоль). Колбу ретельно вакуумують та заповнюють  $\text{H}_2$  (3x). Чорну суспензію перемішують при к.т. у атмосфері  $\text{H}_2$  впродовж ночі. Чорну суспензію фільтрують через целіт. Целіт промивають EtOAc. Фільтрат концентрують у вакуумі. Прибл. 300 мг залишку очищують за допомогою ВЕРХ. Отримані у результаті фракції об'єднують та додають  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Шари розділяють та водн. фазу екстрагують за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x). Об'єднані орг. шари сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують та розчинники упарюють у вакуумі з одержанням сирого зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС:  $t_R=0,45$ ,  $MH^+=218,18$  (умови 3).

трет-Бутил 2-(4-(1-ціаноциклопропіл)-3-(трифторметил)феніл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 1-(4-бром-2-(трифторметил)феніл)циклопропан-1-карбонітрилу (WO2006018725, 170 мг, 0,59 ммоль),

хлориду (2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у Et<sub>2</sub>O, 1,28 мл, 0,64 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (27 мг, 0,029 ммоль) та Q-Phos (42 мг, 0,059 ммоль) у діоксані (1,5 мл). Реакцію завершують через 1 год. при 85 °С. Очищення за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash, EtOAc/гептан 0:100→50:50) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС: t<sub>R</sub>=0,91 хвил., МН<sup>+</sup>=326,04 (умови 4).

2-(4-(1-ціаноциклопропіл)-3-(трифторметил)феніл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(4-(1-ціаноциклопропіл)-3-(трифторметил)феніл)ацетату (36 мг, 0,11 ммоль) у ТФОК (0,36 мл) та СН<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,35 мл). Реакцію завершують через 2,5 год. при 0 °С. РХ-МС: t<sub>R</sub>=0,65 (умови 4).

Метил 2-(3-метил-4-(3,3,3-трифторпропокси)феніл)ацетат. До р-ну складного метилового ефіру 2-(4-гідрокси-3-метилфеніл)оцтової кислоти (200 мг, 1,11 ммоль) у ДМФА (3 мл) додають Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (470 мг, 1,44 ммоль). Суміш охолоджують до 0 °С, та по краплям додають 3,3,3-трифторпропіл метансульфонат (853 мг, 4,44 ммоль). Суміш перемішують впродовж ночі при нагріванні до к.т. знову додають Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,88 г, 5,76 ммоль) та 3,3,3-трифторпропіл метансульфонат (853 мг, 4,44 ммоль). Суміш перемішують впродовж ночі. Додають воду, та суміш екстрагують за допомогою EtOAc (2 х). Розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення залишку за допомогою ФХ (EtOAc/гептан 10:90→20:80→25:75→50:50→75:25→100:0) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту.

2-(3-Метил-4-(3,3,3-трифторпропокси)феніл)оцтова кислота. До р-ну метил 2-(3-метил-4-(3,3,3-трифторпропокси)феніл)ацетату (50,0 мг, 0,18 ммоль) у ТГФ (1,00 мл) та MeOH (0,15 мл), додають 1М водн. NaOH (0,23 мл). Суміш перемішують впродовж ночі при к.т. та леткі органічні компоненти видаляють у вакуумі. Залишок розводять водою та промивають EtOAc (1х). Водн. шар підкисляють 1М водн. HCl. Суміш екстрагують за допомогою СН<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3х). Об'єдн. орг. шари сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску з одержанням сирого зазначеного у заголовку продукту.

4-Бром-2-циклопропіл-1-(2,2,2-трифторетокси)бензол. До р-ну 4-бром-2-циклопропілфенолу (240 мг, 1,13 ммоль) у ДМФА (5 мл) додають Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (550 мг, 1,69 ммоль) та 1,1,1-трифтор-2-йодетан (0,555 мл, 5,63 ммоль). Суміш перемішують впродовж 2 год. при 90 °С та дають охолотитися до к.т. Додають воду, та суміш екстрагують за допомогою EtOAc (3 х). Об'єднані орг. шари промивають водою та соляним р-ном, сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash, EtOAc/гептан 1:1) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту.

трет-Бутил 2-(3-циклопропіл-4-(2,2,2-трифторетокси)феніл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 4-бром-2-циклопропіл-1-(2,2,2-трифторетокси)бензолу (144 мг, 0,488 ммоль), хлориду (2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у Et<sub>2</sub>O, 2,20 мл, 1,10 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (22 мг, 0,024 ммоль) та Q-Phos (23 мг, 0,049 ммоль) у діоксані (3,0 мл). Реакцію завершують впродовж ночі при 85 °С. Очищення за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash, EtOAc/гептан 0:100→50:50) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту.

2-(3-Циклопропіл-4-(2,2,2-трифторетокси)феніл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(3-циклопропіл-4-(2,2,2-трифторетокси)феніл)ацетату (30 мг, 0,091 ммоль) у НСООН (0,80 мл). Реакцію завершують через 2,5 год. при к.т. РХ-МС: t<sub>R</sub>=0,77 (умови 4).

трет-Бутил 2-(3-метил-4-(трифторметокси)феніл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 4-бром-2-метил-1-(трифторметокси)-бензолу (300 мг, 1,18 ммоль), хлориду (2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у Et<sub>2</sub>O, 3,40 мл, 1,70 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (54 мг, 0,059 ммоль) та Q-Phos (56 мг, 0,118 ммоль) у діоксані (3,0 мл). Реакцію завершують впродовж ночі при 85 °С. Очищення за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash, EtOAc/гептан 0:100→100:0) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. РХ-МС: t<sub>R</sub>=1,02 (умови 4).

2-(3-Метил-4-(трифторметокси)феніл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(3-метил-4-(трифторметокси)феніл)ацетату (32 мг, 0,11 ммоль) у НСООН (0,80 мл). Реакцію завершують через 2,5 год. при к.т. РХ-МС: t<sub>R</sub>=0,77 (умови 4).

4-Бром-2-етил-1-(2,2,2-трифторетокси)бензол. До р-ну 4-бром-2-етилфенолу (300 мг, 1,49 ммоль) у ДМФА (3 мл) додають Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (632 мг, 1,94 ммоль). Суміш охолоджують до 0 °С та додають 2,2,2-трифторетил трифторметансульфонат (0,215 мл, 1,49 ммоль). Суміш перемішують впродовж 90 хвил. при нагріванні до к.т. Додають воду та суміш

екстрагують за допомогою EtOAc (3 х). Об'єднані орг. шари промивають водою та соляним р-ном, сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску з одержанням сирого зазначеного у заголовку продукту. PX-МС: t<sub>R</sub>=0,99 (умови 3).

5 трет-Бутил 2-(3-етил-4-(2,2,2-трифторетокси)феніл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 4-бром-2-етил-1-(2,2,2-трифторетокси)бензолу (100 мг, 0,353 ммоль), хлориду (2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у Et<sub>2</sub>O, 1,40 мл, 0,70 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (16 мг, 0,018 ммоль) та X-Phos (17 мг, 0,035 ммоль) у діоксані (3,0 мл). Реакцію завершують впродовж ночі при 85 °С. Очищення за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash, EtOAc/гептан 0:100→80:20) забезпечує одержання

10 зазначеного у заголовку продукту. PX-МС: t<sub>R</sub>=1,02 (умови 4).  
2-(3-Етил-4-(2,2,2-трифторетокси)феніл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(3-етил-4-(трифторметокси)феніл)ацетату (86 мг, 0,27 ммоль) у HCOOH (2,0 мл). Реакцію завершують через 2,5 год. при к.т. PX-МС: t<sub>R</sub>=0,77 (умови 4).

15 5-Бром-1,3-диметил-2-(2,2,2-трифторетокси)бензол. До р-ну 4-бром-2,6-ксиленола (300 мг, 1,49 ммоль, 1 екв.) у ДМФА (3 мл) додають Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (632 мг, 1,94 ммоль). Суміш охолоджують до 0 °С та додають 2,2,2-трифторетил трифторметансульфонат (0,215 мл, 1,49 ммоль). Суміш перемішують впродовж ночі при нагріванні до к.т. Додають воду, та суміш екстрагують за допомогою EtOAc (3 х). Об'єднані орг. шари промивають водою та соляним р-ном, сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують та розчинники видаляють при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash, EtOAc/гептан 0:100→100:0) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту.

20 трет-Бутил 2-(3,5-диметил-4-(2,2,2-трифторетокси)феніл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 5-бром-1,3-диметил-2-(2,2,2-трифторетокси)бензолу (100 мг, 0,353 ммоль), хлориду (2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у Et<sub>2</sub>O, 1,40 мл, 0,70 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (16 мг, 0,018 ммоль) та X-Phos (17 мг, 0,035 ммоль) у діоксані (3,0 мл). Реакцію завершують впродовж ночі при 85 °С. Очищення за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash, EtOAc/гептан 0:100→80:20) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-МС: t<sub>R</sub>=1,01 (умови 4).

25 2-(3,5-Диметил-4-(2,2,2-трифторетокси)феніл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(3,5-диметил-4-(2,2,2-трифторетокси)феніл)ацетату (96 мг, 0,30 ммоль) у HCOOH (2,2 мл). Реакцію завершують через 2,5 год. при к.т. PX-МС: t<sub>R</sub>=0,76 (умови 4).

30 трет-Бутил 2-(5-метил-6-(2,2,2-трифторетокси)піридин-3-іл)ацетат. Отримують у відповідності із загальною методикою 6 з 5-бром-3-метил-2-(2,2,2-трифторетокси)піридину (334 мг, 1,17 ммоль), хлориду (2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)цинку(II) (0,5М у Et<sub>2</sub>O, 3,40 мл, 1,70 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (54 мг, 0,058 ммоль) та X-Phos (56 мг, 0,117 ммоль) у діоксані (3,0 мл). Реакцію завершують впродовж ночі при 85 °С. Очищення за допомогою автоматизованої ФХ (Combiflash, EtOAc/гептан 0:100→80:20) забезпечує одержання зазначеного у заголовку продукту. PX-МС: t<sub>R</sub>=0,97 (умови 4).

35 2-(5-Метил-6-(2,2,2-трифторетокси)піридин-3-іл)оцтова кислота. Отримують у відповідності із загальною методикою 7 з трет-бутил 2-(5-метил-6-(2,2,2-трифторетокси)піридин-3-іл)ацетату (92 мг, 0,30 ммоль) у HCOOH (2,2 мл). Реакцію завершують через 2,5 год. при к.т. PX-МС: t<sub>R</sub>=0,70 (умови 4).

40 Наступні приклади отримували у відповідності із загальною методикою 3 з підходящих карбонових кислот та амінопіразолів:

Приклад №	Назва	PX-МС (t <sub>R</sub> ; МН <sup>+</sup> ; умови)
397	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(4-циклопропілметокси-3-трифторметоксифеніл)-ацетамід	0,90 хвил.; 472,01; умови 3
398	2-(4-Циклопропілметокси-3-трифторметоксифеніл)-N-[1-(3,4-дифторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-ацетамід	0,97 хвил.; 481,76; умови 3
399	N-[1-(4-Ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[3-метил-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетамід	0,88 хвил.; 448,06; умови 3
400	2-(4-трет-Бутилфеніл)-N-[1-(4-ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-ацетамід	0,90 хвил.; 392,18; умови 3

Приклад №	Назва	PX-МС (t <sub>R</sub> ; МН <sup>+</sup> ; умови)
401	N-[1-(4-Ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід	0,88 хвил.; 378,16; умови 3
402	N-[1-(4-Ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметилциклопропіл)-феніл]-ацетамід	0,90 хвил.; 444,07; умови 3
403	2-[4-(1-Ціаноциклопропіл)-3-трифторметилфеніл]-N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-ацетамід	0,71 хвил.; 451,04; умови 4
404	2-[4-(1-Ціаноциклопропіл)-3-трифторметилфеніл]-N-[1-(3,4-дифторбензил)-1Н-піразол-3-іл]-ацетамід	0,82 хвил.; 460,99; умови 4
405	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[3-метил-4-(3,3,3-трифторпропокси)-феніл]-ацетамід	0,78 хвил.; 444,10; умови 4
406	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[3-циклопропіл-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетамід	0,80 хвил.; 456,01; умови 4
407	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(3-метил-4-трифторметоксифеніл)-ацетамід	0,78 хвил.; 416,10; умови 4
408	N-[1-(6-Ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[3-циклопропіл-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетамід	0,84 хвил.; 473,76; умови 4
409	N-[1-(4-Ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[3-циклопропіл-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетамід	0,83 хвил.; 473,89; умови 4
410	N-[1-(6-Ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-(3-метил-4-трифторметоксифеніл)-ацетамід	0,83 хвил.; 433,94; умови 4
411	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[3-етил-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетамід	0,80 хвил.; 444,07; умови 4
412	N-[1-(6-Ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[3-етил-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетамід	0,85 хвил.; 462,03; умови 4
413	N-[1-(4-Ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[3-етил-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетамід	0,84 хвил.; 461,97; умови 4
414	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[3,5-диметил-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетамід	0,79 хвил.; 444,05; умови 4
415	N-[1-(6-Ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[3,5-диметил-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетамід	0,84 хвил.; 462,05; умови 4
416	N-[1-(4-Ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[3,5-диметил-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетамід	0,82 хвил.; 461,94; умови 4
417	N-[1-(5-Ціанопіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[5-метил-6-(2,2,2-трифторетокси)-піридин-3-іл]-ацетамід	0,75 хвил.; 431,04; умови 4
418	N-[1-(6-Ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[5-метил-6-(2,2,2-трифторетокси)-піридин-3-іл]-ацетамід	0,80 хвил.; 448,93; умови 4
419	N-[1-(4-Ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[5-метил-6-(2,2,2-трифторетокси)-піридин-3-іл]-ацетамід	0,79 хвил.; 449,01; умови 4
420	N-[1-(6-Ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[3-метил-4-(3,3,3-трифторпропокси)-феніл]-ацетамід	0,82 хвил.; 461,98; умови 4
421	N-[1-(4-Ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-2-[3-метил-4-(3,3,3-трифторпропокси)-феніл]-ацетамід	0,81 хвил.; 462,03; умови 4

Методи *in vitro* – вимірювання струму кальцієвого каналу за допомогою FLIPR аналізів.

- 5 НЕК293 клітини, які рекомбінантно експресують або субодиницю потенціалзалежного кальцієвого каналу Т-типу альфа-1G (Cav3.2), або субодиницю потенціалзалежного кальцієвого каналу L-типу альфа-1C (Cav1.2), аналізують на кальцієвий струм, використовуючи індикаторний барвник на кальцій Fluo-4-AM (Molecular Devices) та технологію FLIPR (спектрофотометр для читання планшетів для візуалізації флуоресценції, Molecular Devices) (Xie X, Van Deusen AL, Vitko I, Babu DA, Davies LA, Huynh N, Cheng H, Yang N, Barrett PQ, Perez-Reyes E. Validation of high throughput screening assays against three subtypes of Ca(v)3 T-type channels using molecular та
- 10

pharmacologic approaches. Assay and Drug Development Technologies 2007, 5(2), 191-203). HEK293 клітини, які рекомбінантно експресують Cav3.2, витримують у середовищі для вирощування DMEM (Life Technologies), доповненому 10 % фетальною бичачою сироваткою (FBS), 100 Од/мл пеніциліну (Life Technologies), 100 мкг/мл стрептоміцину (Life Technologies) та 1 мг/мл G418 (Life Technologies). HEK293 клітини, які рекомбінантно експресують Cav1.2, витримують у середовищі для вирощування DMEM (Life technologies), доповненому 10 % FBS, 0,1 мг/мл G418 (Life Technologies), 0,1 мг/мл гіпромідину (Life Technologies) та 40 мкг/мл зеоцину (Life Technologies).

Клітини один раз промивають PBS, потім дисоціюють у 0,25 % розчині трипсин/ЕДТК (Life Technologies) та висівають у покриті полі-D-лізином 384-лункові чорні планшети із прозорі дном (BD Biosciences) при щільності 30000 клітин/лунку. Засіяні планшети інкубують протягом ночі при 37°C.

Безпосередньо перед виконанням аналізу середовище видаляють та клітини обробляють протягом 1 години при 37°C завантажувальним буфером, що містить HBSS 1X (137 mM NaCl; 5,4 mM KCl; 0,25 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>; 1,3 mM CaCl<sub>2</sub>; 0,4 mM MgSO<sub>4</sub>; 0,5 mM MgCl<sub>2</sub>; 0,4 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH 7,4), 0,375 г/л NaHCO<sub>3</sub>, 20 mM Hepes, доповненим 3 мкМ Fluo-4-AM та 0,15 % Pluronic (Life Technologies). Клітини потім три рази промивають аналітичним буфером (HBSS 1X; 0,375 г/л NaHCO<sub>3</sub>; 20 mM Hepes; 1 % FBS; pH 7,4) та залишають у 50 мкл промивного буферу на 30 хвилин.

Готують основні розчини тестуємих сполук з концентрацією 10 мМ у ДМСО. Для Cav3.2 аналізу серійні розведення сполук готують у TEAC буфері (100 мМ хлориду тетраетиламонію; 20 mM Hepes; 2,5 mM CaCl<sub>2</sub>; 5 mM KCl; 1 mM MgCl<sub>2</sub>; 1 % FBS; pH 7,2), для Cav1.2 аналізу серійні розведення готують у аналітичному буфері. Тестуємі сполуки додають до клітин з одержанням діапазону 3-разових розведень від 10 мкМ до 0,05 нМ. Сполуки інкубують із клітинами протягом 3 хвилин та вхід Ca<sup>2+</sup> стимулюють або шляхом додавання CaCl<sub>2</sub> до кінцевої концентрації 10 мМ (Cav3.2 аналіз), або шляхом додавання KCl до кінцевої концентрації 20 мМ (Cav1.2 аналіз). Кінетику збільшення флуоресценції реєструють для кожної лунки та площу під лінією флуоресценції для кожної концентрації сполук використовують для побудови кривих інгібування, використовуючи нелінійний регресійний аналіз сигмоїдальної кривої концентрація-відповідь та внутрішньофірмове програмне забезпечення. Обчислюють значення IC<sub>50</sub>, що являють собою концентрацію сполуки, необхідну для 50%-вого інгібування сигналу, який одержують у присутності носія замість тестуємої сполуки. За аналогією, антагоністичні активності (значення IC<sub>50</sub>) усіх ілюстративних сполук вимірюють для Cav3.1- та Cav3.3-каналу. Антагоністичні активності (значення IC<sub>50</sub>) усіх ілюстративних сполук перебувають у діапазоні від 0,3 до 1210 нМ у відношенні Cav3.1; та у діапазоні від 0,8 до 1280 нМ у відношенні Cav3.3.

У наступній таблиці представлені значення IC<sub>50</sub>, отримані для Cav3.2-каналу.

Приклад	IC <sub>50</sub> (нМ)	Приклад	IC <sub>50</sub> (нМ)	Приклад	IC <sub>50</sub> (нМ)	Приклад	IC <sub>50</sub> (нМ)
1	14	107	338	213	31	319	66
2	4,1	108	322	214	164	320	99
3	12	109	22	215	599	321	91
4	82	110	14	216	269	322	856
5	20	111	1330	217	15	323	36
6	6,6	112	21	218	79	324	31
7	7,9	113	4,8	219	14	325	893
8	47	114	14	220	3,1	326	33
9	12	115	57	221	5,0	327	37
10	10	116	75	222	117	328	33
11	5,4	117	332	223	8,4	329	80
12	20	118	97	224	21	330	4,8
13	133	119	137	225	13	331	9,6
14	650	120	6,7	226	25	332	600
15	374	121	68	227	4,3	333	2790
16	10	122	19	228	44	334	21
17	12	123	1270	229	3,8	335	20
18	25	124	9,9	230	255	336	34
19	10	125	64	231	21	337	168
20	5,1	126	3,4	232	5,8	338	61

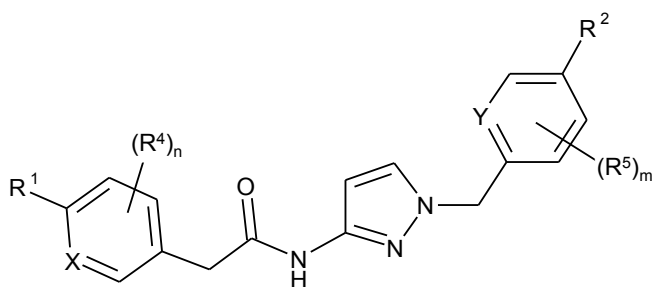
Приклад	IC <sub>50</sub> (нМ)	Приклад	IC <sub>50</sub> (нМ)	Приклад	IC <sub>50</sub> (нМ)	Приклад	IC <sub>50</sub> (нМ)
21	3,4	127	27	233	8,1	339	7,0
22	5,0	128	9,7	234	6	340	8,5
23	6,4	129	128	235	42	341	64
24	13	130	293	236	18	342	40
25	64	131	88	237	6,1	343	4,5
26	5,4	132	51	238	32	344	52
27	61	133	191	239	2,4	345	34
28	8,0	134	428	240	11	346	159
29	25	135	247	241	34	347	85
30	8,6	136	1570	242	39	348	29
31	4,0	137	313	243	37	349	23
32	7,6	138	756	244	33	350	69
33	101	139	36	245	30	351	65
34	91	140	176	246	705	352	22
35	43	141	35	247	2590	353	30
36	160	142	185	248	1810	354	248
37	29	143	19	249	295	355	26
38	39	144	160	250	127	356	327
39	49	145	44	251	303	357	34
40	16	146	136	252	56	358	20
41	38	147	13	253	57	359	212
42	19	148	7,6	254	100	360	360
43	82	149	85	255	52	361	80
44	372	150	682	256	251	362	117
45	33	151	649	257	76	363	51
46	26	152	1160	258	934	364	62
47	37	153	21	259	4,1	365	18
48	138	154	78	260	3,1	366	147
49	9,2	155	70	261	15	367	10
50	11	156	179	262	155	368	301
51	16	157	34	263	97	369	64
52	2,6	158	11	264	5,4	370	578
53	6,7	159	1180	265	15	371	13
54	28	160	29	266	6,6	372	38
55	33	161	258	267	90	373	349
56	46	162	64	268	35	374	107
57	14	163	345	269	162	375	9,9
58	285	164	568	270	51	376	20
59	136	165	13	271	3,4	377	25
60	4,7	166	86	272	7,5	378	249
61	3,4	167	21	273	35	379	658
62	3,8	168	113	274	133	380	214
63	38	169	104	275	14	381	54
64	80	170	191	276	188	382	114
65	74	171	980	277	15	383	36
66	19	172	15	278	18	384	128
67	3,4	173	188	279	275	385	44
68	4,8	174	319	280	138	386	69
69	16	175	17	281	21	387	122
70	11	176	67	282	12	388	30
71	60	177	18	283	9,5	389	506
72	46	178	99	284	3070	390	47
73	7,9	179	2500	285	208	391	2,1
74	14	180	33	286	393	392	101
75	5,2	181	272	287	9480	393	51
76	6,1	182	65	288	4,7	394	126
77	9,1	183	530	289	23	395	315

Приклад	IC <sub>50</sub> (нМ)	Приклад	IC <sub>50</sub> (нМ)	Приклад	IC <sub>50</sub> (нМ)	Приклад	IC <sub>50</sub> (нМ)
78	275	184	490	290	39	396	369
79	218	185	7,7	291	80	397	44
80	92	186	41	292	6,5	398	39
81	131	187	15	293	6,6	399	60
82	33	188	60	294	22	400	49
83	26	189	88	295	308	401	126
84	18	190	21	296	17	402	106
85	301	191	93	297	20	403	97
86	140	192	133	298	43	404	14
87	157	193	78	299	37	405	18
88	109	194	61	300	7,5	406	15
89	61	195	47	301	71	407	25
90	75	196	176	302	39	408	8,5
91	23	197	54	303	51	409	43
92	48	198	16	304	118	410	17
93	39	199	74	305	29	411	7,8
94	8,3	200	67	306	17	412	5,3
95	99	201	30	307	42	413	30
96	53	202	16	308	263	414	6,4
97	31	203	1260	309	27	415	4,9
98	38	204	79	310	13	416	17
99	48	205	288	311	81	417	37
100	60	206	50	312	10	418	94
101	925	207	5,3	313	45	419	9430
102	7050	208	88	314	32	420	8,7
103	145	209	53	315	240	421	41
104	4520	210	8,0	316	36		
105	31	211	3,1	317	56		
106	15	212	35	318	378		

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

## 1. Сполука формули (I)

5



, формула (I)

де

X являє собою кільцевий атом вуглецю або азоту;

10

R¹ являє собою (C<sub>2-6</sub>)алкіл;(C<sub>2-4</sub>)алкіл, монозаміщений за допомогою ціано або (C<sub>1-3</sub>)алкокси;(C<sub>1-4</sub>)фторалкіл;(C<sub>1-3</sub>)фторалкокси;

пентафторсульфаніл;

15

(C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл-L¹, дезгаданий (C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл необов'язково містить один кільцевий атом кисню; де згаданий (C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл незаміщений або монозаміщений фтором, (C<sub>1-3</sub>)алкілом, (C<sub>1-3</sub>)алкокси, гідрокси, ціано або (C<sub>1-3</sub>)фторалкілом або дизаміщений фтором, або тризаміщений двома фторзамісниками та замісником, вибраним з (C<sub>1-3</sub>)алкілу та ціано; та

20

лінкер L¹ являє собою прямий зв'язок, (C<sub>1-2</sub>)алкілен, кисень або (C<sub>1-2</sub>)алкіленокси;

- 5- або 6-членний гетероарил, незалежно необов'язково монозаміщений ( $C_{1-3}$ )алкілом;  
 $-NR^{11}R^{12}$ , де  
 $R^{11}$  та  $R^{12}$  незалежно являють собою водень, ( $C_{1-3}$ )алкіл, ( $C_{2-3}$ )фторалкіл, ( $C_{3-6}$ )циклоалкіл, ( $C_{3-6}$ )циклоалкіл, моно- або дизаміщений фтором, ( $C_{3-6}$ )циклоалкіл-( $C_{1-3}$ )алкіл, ( $C_{1-3}$ )алкокси-( $C_{2-3}$ )алкіл;  
 або  $R^{11}$  та  $R^{12}$ , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-6-членне кільце, необов'язково моно- або дизаміщене фтором; 2-оксопіролідинільну групу або морфолінільну групу;  
 та ( $R^4$ )<sub>n</sub> являє собою один або два необов'язкові замісники, незалежно вибрані з ( $C_{1-4}$ )алкілу, ( $C_{3-6}$ )циклоалкілу, ( $C_{1-4}$ )алкокси, ( $C_{1-3}$ )фторалкілу, ( $C_{1-3}$ )фторалкокси, галогену та ціаногрупи;  
 або  $R^1$  разом з ( $R^4$ )<sub>n</sub> утворюють неароматичне 5- або 6-членне кільце, яке конденсоване з фенільним/піридиновим кільцем; де згадане 5- або 6-членне кільце необов'язково містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з кисню та азоту; де згадане конденсоване 5- або 6-членне неароматичне кільце незалежно необов'язково додатково монозаміщене оксо або ( $C_{1-3}$ )алкілом; дизаміщене ( $C_{1-3}$ )алкілом або ди-, три- або тетразаміщене, де одним замісником є оксо та рештою є групи ( $C_{1-3}$ )алкіл;  
 або  $R^1$  разом з ( $R^4$ )<sub>n</sub> утворюють ароматичне 5- або 6-членне кільце, яке конденсоване з фенільним/піридиновим кільцем; де згадане 5- або 6-членне кільце необов'язково містить один або два гетероатоми, вибрані з азоту, де згадане конденсоване 5- або 6-членне ароматичне кільце незалежно необов'язково додатково моно- або дизаміщене, де замісники незалежно вибирають з ( $C_{1-3}$ )алкілу, ( $C_{3-6}$ )циклоалкілу, ( $C_1$ )фторалкілу або ціано;  
 або  $R^1$  являє собою метил або галоген; та ( $R^4$ )<sub>n</sub> являє собою один замісник, вибраний з ( $C_{1-3}$ )фторалкокси, який приєднаний до фенільного/піридинільного кільця у орто- або мета-положенні відносно місця приєднання групи  $-CH_2-CO-NH-$ ;  
 Y являє собою кільцевий атом вуглецю або азоту; та  
 $R^2$  являє собою ( $C_{1-4}$ )алкіл; ( $C_{3-6}$ )циклоалкіл; ( $C_{1-4}$ )алкокси; ( $C_{3-6}$ )циклоалкілокси; ( $C_{1-3}$ )фторалкіл; ( $C_{1-3}$ )фторалкокси; ( $C_{1-3}$ )алкокси-( $C_{2-3}$ )алкокси; галоген; ціано або  $-NR^{21}R^{22}$ , де  $R^{21}$  та  $R^{22}$  незалежно являють собою водень або ( $C_{1-3}$ )алкіл, або  $R^{21}$  та  $R^{22}$ , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-6-членне кільце, необов'язково моно- або дизаміщене фтором, або морфолінільну групу; та  
 $(R^5)_m$  являє собою один або два необов'язкові замісники, незалежно вибрані з ( $C_{1-4}$ )алкілу; ( $C_{3-6}$ )циклоалкілу; ( $C_{1-4}$ )алкокси; галогену; ціано; ( $C_{1-3}$ )фторалкілу та ( $C_{1-3}$ )фторалкокси;  
 або сіль такої сполуки.  
 2. Сполука за п. 1, де X являє собою кільцевий атом вуглецю; або сіль такої сполуки.  
 3. Сполука за п. 1 або 2, де  $R^1$  являє собою  
 ( $C_{2-6}$ )алкіл;  
 ( $C_{2-4}$ )алкіл, монозаміщений за допомогою ціано або ( $C_{1-3}$ )алкокси;  
 ( $C_{1-4}$ )фторалкіл;  
 ( $C_{1-3}$ )фторалкокси;  
 пентафторсульфаніл;  
 ( $C_{3-6}$ )циклоалкіл- $L^1$ -, де  
 згаданий ( $C_{3-6}$ )циклоалкіл необов'язково містить один кільцевий атом кисню; де згаданий ( $C_{3-6}$ )циклоалкіл незаміщений або монозаміщений фтором, ( $C_{1-3}$ )алкілом, ( $C_{1-3}$ )алкокси, гідрокси, ціано або ( $C_{1-3}$ )фторалкілом або дизаміщений фтором, або тризаміщений двома фторзамісниками та ( $C_{1-3}$ )алкільним замісником; та  
 лінкер  $L^1$  являє собою прямий зв'язок, ( $C_{1-2}$ )алкілен, кисень або ( $C_{1-2}$ )алкіленокси;  
 5- або 6-членний гетероарил, вибраний з оксадіазолілу, піразинілу, піримідинілу та піридинілу; де згаданий гетероарил незалежно необов'язково монозаміщений ( $C_{1-3}$ )алкілом; або  
 $-NR^{11}R^{12}$ , де  
 $R^{11}$  та  $R^{12}$  незалежно являють собою водень, ( $C_{1-3}$ )алкіл, ( $C_{2-3}$ )фторалкіл, ( $C_{3-6}$ )циклоалкіл, ( $C_{3-6}$ )циклоалкіл, моно- або дизаміщений фтором, ( $C_{3-6}$ )циклоалкіл-( $C_{1-3}$ )алкіл, ( $C_{1-3}$ )алкокси-( $C_{2-3}$ )алкіл;  
 або  $R^{11}$  та  $R^{12}$ , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють азетидинільне кільце або піролідинільне кільце, обидва з яких незалежно необов'язково моно- або дизаміщені фтором; або 2-оксопіролідинільну групу;  
 та ( $R^4$ )<sub>n</sub> являє собою один необов'язковий замісник, вибраний з ( $C_{1-4}$ )алкілу, ( $C_{1-4}$ )алкокси, ( $C_{1-3}$ )фторалкілу, ( $C_{1-3}$ )фторалкокси, галогену та ціаногрупи; або  $R^1$  разом з ( $R^4$ )<sub>n</sub> утворюють неароматичне 5- або 6-членне кільце, яке конденсоване з фенільним/піридиновим кільцем з утворенням біциклічної кільцевої системи; де згадану біциклічну кільцеву систему вибирають з 2,3-дигідробензооксазолілу, 3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазинілу, 2,3-дигідро-1H-індолілу та 2,3-

дигідробензофуранілу; де згадана неароматична 5- або 6-членна кільцева частина згаданої біциклічної кільцевої системи незалежно необов'язково додатково монозаміщена оксо або ди-, три- або тетразаміщена, де одним замісником є оксо та рештою є групи (C<sub>1-3</sub>)алкіл; або R<sup>1</sup> разом з (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> утворюють ароматичне 5- або 6-членне кільце, яке конденсоване з фенільним/піридиновим кільцем з утворенням біциклічної ароматичної кільцевої системи, вибраної з піроло[2,3-b]піридинілу, індолілу, індазолілу, хіноксалінілу, бензоімідазолілу та хінолінілу; де згадана конденсована 5- або 6-членна ароматична кільцева частина згаданої ароматичної біциклічної кільцевої системи незалежно необов'язково додатково моно- або дизаміщена, де замісники незалежно вибирають з (C<sub>1-3</sub>)алкілу, (C<sub>3-6</sub>)циклоалкілу, (C<sub>1</sub>)фторалкілу або ціано; або R<sup>1</sup> являє собою метил або галоген; та (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> являє собою один замісник, вибраний з (C<sub>1-3</sub>)фторалкокси, який приєднаний до фенільного/піридинільного кільця у орто- або мета-положенні відносно місця приєднання групи -CH<sub>2</sub>-CO-NH-; або сіль такої сполуки.

4. Сполука за п. 1 або 2, де R<sup>1</sup> являє собою

(C<sub>2-6</sub>)алкіл;

(C<sub>1-4</sub>)фторалкіл;

(C<sub>1-3</sub>)фторалкокси;

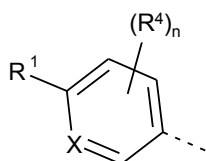
(C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл, де згаданий (C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл необов'язково містить один кільцевий атом кисню; де згаданий (C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл монозаміщений фтором або (C<sub>1-3</sub>)фторалкілом або дизаміщений фтором; або

(C<sub>3-6</sub>)циклоалкілокси-, де згаданий (C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл необов'язково містить один кільцевий атом кисню; де згаданий (C<sub>3-6</sub>)циклоалкіл незаміщений або дизаміщений фтором;

та (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> являє собою один необов'язковий замісник, вибраний з (C<sub>1-4</sub>)алкілу або галогену;

або сіль такої сполуки.

5. Сполука за п. 1 або 2, де фрагмент



являє собою 4-циклопропілфеніл, 4-ізопропілфеніл, 4-диметиламінофеніл, 4-трифторметилфеніл, 4-трет-бутилфеніл, 4-ізобутилфеніл, 4-(1-метоксіетил)-феніл, 4-(1-метилциклопропіл)-феніл, 4-(циклопропілметил)-феніл, 4-(1-гідроксициклопропіл)-феніл, 4-(циклопропілокси)-феніл, 4-(азетидин-1-іл)-феніл, 4-(оксетан-3-ілокси)-феніл, 4-(3-гідроксіоксетан-3-іл)-феніл, 4-(3-фтороксетан-3-іл)-феніл, 4-(циклобутилокси)-феніл, 4-(3-метилоксетан-3-іл)-феніл, 4-([1,2,4]оксадіазол-3-іл)-феніл, 4-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-феніл, 4-(3-фторазетидин-1-іл)-феніл, 4-(1-ціаноциклопропіл)-феніл, 4-(1-ціано-1-метилетил)-феніл, 4-(діетиламіно)-феніл, 4-(пентафторсульфаніл)-феніл, 4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл, 3-метил-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл, 3-фтор-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл, 4-((2-метоксіетил)-метиламіно)-феніл, 4-(3,3-дифторциклобутил)-феніл, 4-(3-метоксіоксетан-3-іл)-феніл, 4-(оксетан-3-ілметокси)-феніл, 4-(піразин-2-іл)-феніл, 4-(3-метилпіразин-2-іл)-феніл, 4-(піримідин-4-іл)-феніл, 4-(5-метилпіримідин-4-іл)-феніл, 4-(піримідин-2-іл)-феніл, 4-(піримідин-5-іл)-феніл, 4-(піридин-4-іл)-феніл, 4-(піридин-3-іл)-феніл, 4-(піридин-2-іл)-феніл, 4-(3-фторпіролідін-1-іл)-феніл, 4-(3,3-дифторазетидин-1-іл)-феніл, 4-(2-оксопіролідін-1-іл)-феніл, 4-(2-трифторметилциклопропіл)-феніл, 4-(1-трифторметилциклопропіл)-феніл, 4-((3-фтороксетан-3-іл)-метокси)-феніл, 4-(3,3-дифторциклобутилокси)-феніл, 4-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилетил)-феніл, 4-((3,3-дифторциклобутил)-метокси)-феніл, 4-((3,3-дифтор-1-метилциклобутил)-метокси)-феніл; 2-циклопропілпіридин-5-іл, 2-диметиламінопіридин-5-іл, 2-ізопропілпіридин-5-іл, 2-(етилметиламіно)-піридин-5-іл, 2-(3-фторазетидин-1-іл)-піридин-5-іл, 2-(піролідін-1-іл)-піридин-5-іл, 2-(циклопропілметиламіно)-піридин-5-іл, 2-(3-фтороксетан-3-іл)-піридин-5-іл, 2-(діетиламіно)-піридин-5-іл, 2-((2,2-дифторетил)-метиламіно)-піридин-5-іл, 2-((2-метоксіетил)-метиламіно)-піридин-5-іл, 2-(2,2,2-трифторетокси)-піридин-5-іл, 3-фтор-2-(2,2,2-трифторетокси)-піридин-5-іл, 3-фтор-2-(піролідін-1-іл)-піридин-5-іл, 2-(3-фторпіролідін-1-іл)-піридин-5-іл, 2-((циклопропілметил)-метиламіно)-піридин-5-іл, 2-(3,3-дифторазетидин-1-іл)-піридин-5-іл, 2-(3-метоксіоксетан-3-іл)-піридин-5-іл, 2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-піридин-5-іл; 2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-6-іл, 3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-іл, 4-метил-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-іл, 3-метил-2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-6-іл, 3,3-диметил-2-

- оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл, 1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл, 2,2-диметил-2,3-дигідробензофуран-6-іл, 2,2-диметил-2,3-дигідробензофуран-5-іл, 3,3-диметил-2,3-дигідробензофуран-5-іл; 1-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл, 1,3-диметил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл, 1Н-індол-5-іл, 1Н-індол-6-іл, 1-метил-1Н-індазол-5-іл, 1-метил-1Н-індазол-6-іл, 1-етил-1Н-індазол-5-іл, 1-етил-1Н-індазол-6-іл, 1,3-диметил-1Н-індазол-5-іл, 1-метил-1Н-індол-5-іл, 1-метил-1Н-індол-6-іл, 1,3-диметил-1Н-індол-5-іл, 1,3-диметил-1Н-індол-6-іл, 3-ціано-1-метил-1Н-індол-5-іл, 3-ізопропіл-1-метил-1Н-індол-5-іл, 3-циклобутил-1-метил-1Н-індол-5-іл, 1-метил-3-трифторметил-1Н-індол-5-іл, хіноксалін-6-іл, 2-метил-1Н-бензоімідазол-6-іл, 1-метил-1Н-бензоімідазол-5-іл, 1-метил-1Н-бензоімідазол-6-іл, хінолін-7-іл; 4-метил-3-(2,2,2-трифторетокси)-феніл або 4-фтор-2-(2,2,2-трифторетокси)-феніл; або сіль такої сполуки.
6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де  
 $Y$  являє собою кільцевий атом азоту; та  
 $R^2$  являє собою  $(C_{1-4})$ алкіл;  $(C_{3-6})$ циклоалкіл;  $(C_{1-4})$ алкокси;  $(C_{1-3})$ -фторалкіл;  $(C_{1-3})$ фторалкокси;  $(C_{1-3})$ алкокси- $(C_{2-3})$ алкокси; галоген або ціано; та
- 15  $(R^5)_m$  являє собою один необов'язковий замісник, незалежно вибраний з групи, яка складається з  $(C_{1-4})$ алкілу;  $(C_{3-6})$ циклоалкілу;  $(C_{1-4})$ алкокси; галогену; ціано;  $(C_{1-3})$ фторалкілу та  $(C_{1-3})$ фторалкокси; або  
 $Y$  являє собою кільцевий атом вуглецю; та
- 20  $R^2$  являє собою  $(C_{1-4})$ алкіл;  $(C_{3-6})$ циклоалкіл;  $(C_{1-4})$ алкокси;  $(C_{3-6})$ -циклоалкілокси;  $(C_{1-3})$ фторалкіл;  $(C_{1-3})$ фторалкокси; галоген або ціано; та  
 $(R^5)_m$  являє собою один або два необов'язкові замісники, незалежно вибрані з групи, яка складається з  $(C_{1-4})$ алкілу;  $(C_{1-4})$ алкокси; галогену; ціано;  $(C_{1-3})$ фторалкілу та  $(C_{1-3})$ фторалкокси; або сіль такої сполуки.
- 25 7. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де  
 $Y$  являє собою кільцевий атом азоту; та  
 $R^2$  являє собою  $(C_{1-4})$ алкіл;  $(C_{3-6})$ циклоалкіл;  $(C_{1-4})$ алкокси;  $(C_{1-3})$ -фторалкіл;  $(C_{1-3})$ фторалкокси;  $(C_{1-3})$ алкокси- $(C_{2-3})$ алкокси; галоген або ціано; та
- 30  $(R^5)_m$  являє собою один необов'язковий замісник, незалежно вибраний з групи, яка складається з  $(C_{1-4})$ алкілу;  $(C_{3-6})$ циклоалкілу;  $(C_{1-4})$ алкокси; галогену; ціано;  $(C_{1-3})$ фторалкілу та  $(C_{1-3})$ -фторалкокси; або сіль такої сполуки.
8. Сполука за п. 1, де  
 $X$  являє собою кільцевий атом вуглецю або азоту;
- 35  $R^1$  являє собою  
 $(C_{2-6})$ алкіл;  
 $(C_{2-4})$ алкіл, монозаміщений за допомогою ціаногрупи;  
 $(C_{1-4})$ фторалкіл;  
 $(C_{3-6})$ циклоалкіл- $L^1$ , де
- 40 згаданий  $(C_{3-6})$ циклоалкіл необов'язково містить один кільцевий атом кисню; де згаданий  $(C_{3-6})$ циклоалкіл незаміщений або монозаміщений фтором,  $(C_{1-3})$ алкілом,  $(C_{1-3})$ алкокси, гідрокси, ціано або  $(C_{1-3})$ фторалкілом або дизаміщений фтором; та лінкер  $L^1$  являє собою прямий зв'язок або  $(C_{1-2})$ алкілен; або 5- або 6-членний гетероарил, незалежно необов'язково монозаміщений  $(C_{1-3})$ алкілом;
- 45 та  $(R^4)_n$  являє собою один або два необов'язкові замісники, незалежно вибрані з  $(C_{1-4})$ алкілу,  $(C_{3-6})$ циклоалкілу,  $(C_{1-3})$ фторалкілу, галогену та ціаногрупи; або  $R^1$  разом з  $(R^4)_n$  утворюють ароматичне 5- або 6-членне кільце, яке конденсоване з фенільним/піридиновим кільцем з утворенням біциклічної ароматичної кільцевої системи, вибраної з індолілу, індазолілу та хінолінілу; де згадана конденсована 5- або 6-членна ароматична кільцева частина згаданої
- 50 ароматичної біциклічної кільцевої системи незалежно необов'язково додатково моно- або дизаміщена, де замісники незалежно вибирають з  $(C_{1-3})$ алкілу,  $(C_{3-6})$ циклоалкілу,  $(C_1)$ фторалкілу або ціаногрупи;  
 $Y$  являє собою кільцевий атом вуглецю або азоту; та  
 $R^2$  являє собою  $(C_{1-4})$ алкіл;  $(C_{3-6})$ циклоалкіл;  $(C_{1-4})$ алкокси;  $(C_{3-6})$ циклоалкілокси;  $(C_{1-3})$ фторалкіл;
- 55  $(C_{1-3})$ фторалкокси; галоген або ціано;  
та  
 $(R^5)_m$  являє собою один або два необов'язкові замісники, незалежно вибрані з  $(C_{1-4})$ алкілу;  $(C_{3-6})$ циклоалкілу;  $(C_{1-4})$ алкокси; галогену; ціано;  $(C_{1-3})$ фторалкілу та  $(C_{1-3})$ фторалкокси; або сіль такої сполуки.
- 60 9. Сполука за п. 8, де

X являє собою кільцевий атом вуглецю; або сіль такої сполуки.

10. Сполука за п. 9, де

$R^1$  являє собою циклопропіл, де вказаний циклопропіл є незаміщеним або монозаміщеним метилом, метокси, ціаногрупою або трифторметилом; або сіль такої сполуки.

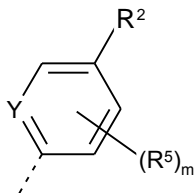
5 11. Сполука за будь-яким з пп. 8-10, де

Y являє собою кільцевий атом азоту;  $R^2$  являє собою  $(C_{1-4})$ алкіл;  $(C_{3-6})$ циклоалкіл;  $(C_{1-4})$ алкокси;  $(C_{1-3})$ фторалкіл;  $(C_{1-3})$ фторалкокси; галоген або ціаногрупу; та  $(R^5)_m$  являє собою один необов'язковий замісник, вибраний з групи, яка складається з  $(C_{1-4})$ алкілу;  $(C_{3-6})$ циклоалкілу;  $(C_{1-4})$ алкокси; галогену; ціаногрупи;  $(C_{1-3})$ фторалкілу і  $(C_{1-3})$ фторалкокси; або сіль такої сполуки.

10 12. Сполука за будь-яким з пп. 8-10, де  $(R^5)_m$  відсутній; або сіль такої сполуки.

13. Сполука за п. 11, де  $(R^5)_m$  відсутній; або сіль такої сполуки.

14. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де фрагмент



15

являє собою 4-фторфеніл, 4-хлорфеніл, 4-бромфеніл, 4-метилфеніл, 4-етилфеніл, 3-фтор-4-метилфеніл, 4-фтор-3-метилфеніл, 4-фтор-3-ціанофеніл, 4-фтор-3,5-диметилфеніл, 4-хлор-3-фторфеніл, 3-хлор-4-фторфеніл, 3,4-дифторфеніл, 3,5-дифтор-4-метоксифеніл, 4-ціано-3,5-дифторфеніл, 4-метоксифеніл, 4-ціанофеніл, 4-циклопропілфеніл, 3,4,5-трифторфеніл, 4-трет-бутилфеніл, 4-ізопропілфеніл, 4-(циклопропілокси)-феніл, 4-хлор-3-трифторметилфеніл, 4-фтор-3-трифторметилфеніл, 4-метокси-3-трифторметилфеніл, 4-дифторметоксифеніл, 4-трифторметоксифеніл, 4-хлор-3-трифторметоксифеніл, 4-фтор-3-трифторметоксифеніл; 5-фторпіридин-2-іл, 5-бромпіридин-2-іл, 5-ціанопіридин-2-іл, 5-метилпіридин-2-іл, 5-етилпіридин-2-іл, 5-метоксипіридин-2-іл, 6-хлор-5-фторпіридин-2-іл, 5-циклопропілпіридин-2-іл, 6-ціано-5-фторпіридин-2-іл, 5-ціано-6-фторпіридин-2-іл, 6-хлор-5-ціанопіридин-2-іл, 5-хлор-6-ціанопіридин-2-іл, 5-ціано-6-метилпіридин-2-іл, 5-ціано-4-метилпіридин-2-іл, 6-ціано-5-метилпіридин-2-іл, 5-ціано-6-ізобутилпіридин-2-іл, 5-ціано-6-метоксипіридин-2-іл, 5-ціано-6-ізопропоксипіридин-2-іл, 5-трифторметилпіридин-2-іл, 5-(2,2,2-трифторетокси)-піридин-2-іл, 5-ціано-6-(2,2,2-трифторетокси)-піридин-2-іл, 5-ізобутилпіридин-2-іл, 5-ізопропоксипіридин-2-іл, 5-диметиламінопіридин-2-іл, 4-циклопропіл-5-ціанопіридин-2-іл, 5-(2-метоксіетокси)-піридин-2-іл або 5-(3-фторпіролідин-1-іл)-піридин-2-іл; або сіль такої сполуки.

15. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що складається з

N-[1-(4-хлорбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетаміду;

35 N-[1-(4-хлорбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-диметиламінофеніл)-ацетаміду;

2-(4-диметиламінофеніл)-N-[1-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;

N-[1-(4-хлорбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(6-диметиламінопіридин-3-іл)-ацетаміду;

N-[1-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетаміду;

2-(4-ізопропілфеніл)-N-[1-(4-метоксibenзил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;

40 2-(4-диметиламінофеніл)-N-[1-(4-метоксibenзил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;

2-(4-ізопропілфеніл)-N-[1-(4-метилбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;

2-(4-диметиламінофеніл)-N-[1-(4-метилбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;

N-[1-(4-ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетаміду;

N-[1-(4-ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-диметиламінофеніл)-ацетаміду;

45 2-(4-диметиламінофеніл)-N-[1-(4-етилбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;

2-(4-диметиламінофеніл)-N-[1-(4-ізопропілбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;

N-[1-(4-трет-бутилбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-диметиламінофеніл)-ацетаміду;

N-[1-(4-дифторметоксibenзил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-диметиламінофеніл)-ацетаміду;

2-(4-диметиламінофеніл)-N-[1-(4-трифторметоксibenзил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;

50 N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-диметиламінофеніл)-ацетаміду;

2-(4-диметиламінофеніл)-N-[1-(4-фтор-3-трифторметоксibenзил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;

2-(4-диметиламінофеніл)-N-[1-(4-фтор-3-трифторметилбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;

2-(4-диметиламінофеніл)-N-[1-(3,4,5-трифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;

2-(4-диметиламінофеніл)-N-[1-(4-фтор-3,5-диметилбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетаміду;

- [illegible]

- [illegible]

- N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-метил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-7-іл)-ацетамід;
- N-[1-(6-ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід;
- N-[1-(6-хлор-5-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід;
- 5 N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-ацетамід;
- N-[1-(4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-ацетамід;
- N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(3-метил-2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-6-іл)-ацетамід;
- N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1H-індол-5-іл)-ацетамід;
- 10 N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індол-5-іл)-ацетамід;
- N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індол-6-іл)-ацетамід;
- N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-ацетамід;
- N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індазол-6-іл)-ацетамід;
- N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3-фтороксетан-3-іл)-феніл]-ацетамід;
- 15 N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3-гідроксіоксетан-3-іл)-феніл]-ацетамід;
- N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3-метилоксетан-3-іл)-феніл]-ацетамід;
- N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)-ацетамід;
- N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)-ацетамід;
- 20 N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3-метоксіоксетан-3-іл)-феніл]-ацетамід;
- N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-((R)-1-метоксіетил)-феніл]-ацетамід;
- N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-((S)-1-метоксіетил)-феніл]-ацетамід;
- N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід;
- 25 N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-феніл]-ацетамід;
- N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-[1,2,4]оксадіазол-3-ілфеніл]-ацетамід;
- N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутил)-феніл]-ацетамід;
- N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(оксетан-3-ілокси)-феніл]-ацетамід;
- N-[1-(4-бромбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-диметиламінофеніл)-ацетамід;
- 30 N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутокс)-феніл]-ацетамід;
- N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3-метилоксетан-3-ілметокси)-феніл]-ацетамід;
- N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(оксетан-3-ілметокси)-феніл]-ацетамід;
- N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифтор-1-метилциклобутилметокси)-феніл]-ацетамід;
- 35 N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутилметокси)-феніл]-ацетамід;
- N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3-фтороксетан-3-ілметокси)-феніл]-ацетамід;
- N-[1-(4-ціано-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-ацетамід;
- N-[1-(4-ціано-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3-фтороксетан-3-іл)-феніл]-ацетамід;
- 40 N-[1-(4-ціано-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-ацетамід;
- N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1,3-диметил-1H-індол-6-іл)-ацетамід;
- N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1,3-диметил-1H-індол-5-іл)-ацетамід;
- N-[1-(4-ціано-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутокс)-феніл]-ацетамід;
- 2-(4-трет-бутилфеніл)-N-[1-(4-ціано-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід;
- 45 N-[1-(4-ціано-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметилциклопропіл)-феніл]-ацетамід;
- N-[1-(4-ціано-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід;
- N-[1-(3-ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-ацетамід;
- N-[1-(3-ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3-фтороксетан-3-іл)-феніл]-ацетамід;
- 50 2-(4-трет-бутилфеніл)-N-[1-(4-ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід;
- 2-(4-трет-бутилфеніл)-N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід;
- N-[1-(4-ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутокс)-феніл]-ацетамід;
- N-[1-(4-ціано-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(6-піролідін-1-ілпіридин-3-іл)-ацетамід;
- N-[1-(4-ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметилциклопропіл)-феніл]-ацетамід;
- 55 N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметилциклопропіл)-феніл]-ацетамід;
- N-[1-(3-ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутокс)-феніл]-ацетамід;
- N-[1-(3-ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід;
- 2-(4-трет-бутилфеніл)-N-[1-(3-ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід;
- 60 N-[1-(4-ціано-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутил)-феніл]-ацетамід;

- N-[1-(4-ціано-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутилметокси)-феніл]-ацетамід;
- N-[1-(4-ціано-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифтор-1-метилциклобутилметокси)-феніл]-ацетамід;
- 5 N-[1-(4-ціано-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індол-5-іл)-ацетамід;
- N-[1-(4-ціано-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індол-6-іл)-ацетамід;
- N-[1-(4-ціано-3-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-піридин-3-іл]-ацетамід;
- N-[1-(4-ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індол-5-іл)-ацетамід;
- 10 N-[1-(4-ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індол-6-іл)-ацетамід;
- N-[1-(4-ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифтор-1-метилциклобутилметокси)-феніл]-ацетамід;
- N-[1-(4-ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутилметокси)-феніл]-ацетамід;
- N-[1-(4-ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутил)-феніл]-ацетамід;
- 15 N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індол-5-іл)-ацетамід;
- N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індол-6-іл)-ацетамід;
- N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифтор-1-метилциклобутилметокси)-феніл]-ацетамід;
- N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутил)-феніл]-ацетамід;
- 20 N-[1-(3-ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-піридин-3-іл]-ацетамід;
- N-[1-(3-ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(6-піролідін-1-ілпіридин-3-іл)-ацетамід;
- N-[1-(3-ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індол-6-іл)-ацетамід;
- N-[1-(3-ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-1H-індол-5-іл)-ацетамід;
- 25 N-[1-(3-ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутил)-феніл]-ацетамід;
- N-[1-(3-ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутилметокси)-феніл]-ацетамід;
- N-[1-(3-ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметилциклопропіл)-феніл]-ацетамід;
- 30 N-[1-(3-ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3-метилоксетан-3-іл)-феніл]-ацетамід;
- N-[1-(4-ціанобензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3-метилоксетан-3-іл)-феніл]-ацетамід;
- N-[1-(3-ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-метоксіетил)-феніл]-ацетамід;
- N-[1-(3-ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1,3-диметил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-ацетамід;
- 35 N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(3-циклобутил-1-метил-1H-індол-5-іл)-ацетамід;
- N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(3-ізопропіл-1-метил-1H-індол-5-іл)-ацетамід;
- N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-метил-3-трифторметил-1H-індол-5-іл)-ацетамід;
- 40 N-[1-(3-ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(3-циклобутил-1-метил-1H-індол-5-іл)-ацетамід;
- N-[1-(3-ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(3-ізопропіл-1-метил-1H-індол-5-іл)-ацетамід;
- N-[1-(3-ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1,3-диметил-1H-індол-6-іл)-ацетамід;
- N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1,3-диметил-1H-індол-6-іл)-ацетамід;
- 45 N-(1-(3-ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл)-2-(4-(пентафтор- $\lambda^6$ -сульфаніл)феніл)ацетамід;
- 2-[4-(ціанодиметилметил)-феніл]-N-[1-(3-ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід;
- N-(1-((5-ціанопіридин-2-іл)метил)-1H-піразол-3-іл)-2-(4-(пентафтор- $\lambda^6$ -сульфаніл)феніл)ацетамід;
- N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-трифторметилфеніл)-ацетамід;
- 50 N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[3-метил-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетамід;
- N-[1-(3-ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(5-фтор-6-піролідін-1-ілпіридин-3-іл)-ацетамід;
- N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(5-фтор-6-піролідін-1-ілпіридин-3-іл)-ацетамід;
- 55 N-[1-(3-ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-трифторметилфеніл)-ацетамід;
- N-[1-(3-ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[3-метил-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетамід;
- N-[1-(4-ціано-3,5-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутоксид)-феніл]-ацетамід;
- 60 N-[1-(4-ціано-3,5-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1,3-диметил-1H-індазол-5-іл)-ацетамід;

- N-[1-(4-ціано-3,5-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[6-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-піридин-3-іл]-ацетамід;
- N-[1-(4-ціано-3,5-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(6-піролідін-1-ілпіридин-3-іл)-ацетамід;
- 2-(4-трет-бутилфеніл)-N-[1-(4-ціано-3,5-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід;
- 5 N-[1-(4-ціано-3,5-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід;
- 2-[4-(1-ціаноциклопропіл)-феніл]-N-[1-(3-ціано-4-фторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід;
- N-[1-(4-ціано-3,5-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1-етил-1H-індазол-5-іл)-ацетамід;
- N-[1-(4-ціано-3,5-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-(1,3-диметил-1H-індол-5-іл)-ацетамід;
- 10 N-[1-(4-ціано-3,5-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(3,3-дифторциклобутилметокси)-феніл]-ацетамід;
- N-[1-(6-ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметилциклопропіл)-феніл]-ацетамід;
- N-[1-(6-ціано-5-метилпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[3-метил-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетамід;
- 15 2-(4-трет-бутилфеніл)-N-[1-(6-ціано-5-метилпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід;
- N-[1-(6-ціано-5-метилпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметилциклопропіл)-феніл]-ацетамід;
- N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-метилциклопропіл)-феніл]-ацетамід;
- 20 N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилетил)-феніл]-ацетамід;
- N-[1-(6-ціано-5-метилпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-метилциклопропіл)-феніл]-ацетамід;
- N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-метил-3-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетамід та
- 25 N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-((1S\*,2S\*)-2-трифторметилциклопропіл)-феніл]-ацетамід;
- або сіль такої сполуки.
16. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що складається з:
- N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-метоксициклопропіл)-феніл]-ацетамід;
- 30 N-[1-(5-ціано-6-дифторметилпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід;
- N-[1-(5-ціано-4-дифторметилпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід;
- N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(3,3-диметил-2,3-дигідробензофуран-6-іл)-ацетамід;
- N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(3-метилхроман-7-іл)-ацетамід;
- 35 N-[1-(5-ціано-3-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметилциклопропіл)-феніл]-ацетамід;
- 2-[4-(1-ціано-3,3-дифторциклобутил)-феніл]-N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід;
- N-[1-(6-ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[3-метил-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетамід;
- 40 2-(3-ціано-4-ізобутилфеніл)-N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід;
- 2-(3-ціано-4-ізобутилфеніл)-N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід;
- N-[1-(5-азетидин-1-ілпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід;
- 2-(4-ізопропілфеніл)-N-[1-(5-піролідін-1-ілпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід;
- 45 N-[1-(5-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-піридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід;
- N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-циклопропілметокси-3-трифторметоксифеніл)-ацетамід;
- 2-(4-циклопропілметокси-3-трифторметоксифеніл)-N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід;
- 50 N-[1-(4-ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[3-метил-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетамід;
- 2-(4-трет-бутилфеніл)-N-[1-(4-ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід;
- N-[1-(4-ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(4-ізопропілфеніл)-ацетамід;
- 55 N-[1-(4-ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметилциклопропіл)-феніл]-ацетамід;
- 2-[4-(1-ціаноциклопропіл)-3-трифторметилфеніл]-N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід;
- 2-[4-(1-ціаноциклопропіл)-3-трифторметилфеніл]-N-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-піразол-3-іл]-ацетамід;
- 60

- N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[3-метил-4-(3,3,3-трифторпропокси)-феніл]-ацетамід;
- N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[3-циклопропіл-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетамід;
- 5 N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(3-метил-4-трифторметоксифеніл)-ацетамід;
- N-[1-(6-ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[3-циклопропіл-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетамід;
- N-[1-(4-ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[3-циклопропіл-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетамід;
- 10 N-[1-(6-ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-(3-метил-4-трифторметоксифеніл)-ацетамід;
- N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[3-етил-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетамід;
- N-[1-(6-ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[3-етил-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетамід;
- 15 N-[1-(4-ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[3-етил-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетамід;
- N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[3,5-диметил-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетамід;
- 20 N-[1-(6-ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[3,5-диметил-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетамід;
- N-[1-(4-ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[3,5-диметил-4-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-ацетамід;
- N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[5-метил-6-(2,2,2-трифторетокси)-піридин-3-іл]-ацетамід;
- 25 N-[1-(6-ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[5-метил-6-(2,2,2-трифторетокси)-піридин-3-іл]-ацетамід;
- N-[1-(6-ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[3-метил-4-(3,3,3-трифторпропокси)-феніл]-ацетамід та
- 30 N-[1-(4-ціано-5-фторпіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[3-метил-4-(3,3,3-трифторпропокси)-феніл]-ацетамід;
- або сіль такої сполуки.
17. Сполука, яка являє собою N-[1-(5-ціанопіридин-2-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-2-[4-(1-трифторметилциклопропіл)-феніл]-ацетамід; або сіль такої сполуки.
- 35 18. Фармацевтична композиція, яка включає, як діючу речовину, сполуку за будь-яким з пп. 1-17 або її фармацевтично прийнятну сіль та щонайменше один терапевтично інертний наповнювач.
19. Сполука за будь-яким з пп. 1-17 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування як лікарського засобу.
20. Сполука за будь-яким з пп. 1-17 або її фармацевтично прийнятна сіль або фармацевтична композиція за п. 18 для лікування або попередження епілепсії; безсоння; розладів сну; болю; неврологічних розладів; серцево-судинних розладів; злоякісного новоутворення; діабету; діабетичної нейропатії; безпліддя та статеві дисфункції.
- 40 21. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-17 або її фармацевтично прийнятної солі або фармацевтичної композиції за п. 18 для виготовлення лікарського засобу для лікування або попередження епілепсії; безсоння; розладів сну; болю; неврологічних розладів; серцево-судинних розладів; злоякісного новоутворення; діабету; діабетичної нейропатії; безпліддя та статеві дисфункції.
- 45

---

Комп'ютерна верстка В. Мацело

---

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,  
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601