

Предпосылки изобретения

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к производным 3(5)-аминопиразола, к способу их получения, содержащим их фармацевтическим композициям и их применению в качестве терапевтических средств, в частности, при лечении злокачественных опухолей и нарушений клеточной пролиферации.

Обсуждение предпосылок

Некоторые цитотоксические лекарственные средства, как, например, фторурацил (5-ФУ), доксорубин и камптотецины, повреждают ДНК или влияют на клеточные метаболические пути, и, таким образом, во многих случаях вызывают косвенное блокирование клеточного цикла. Поэтому эти средства приводят к значительной токсичности и побочным эффектам посредством нанесения необратимых повреждений как нормальным, так и опухолевым клеткам.

В связи с этим требуются соединения, способные действовать как высокоизбирательные противоопухолевые средства, приводя к выключению и апоптозу опухолевых клеток со сравнимой эффективностью, но пониженной токсичностью по сравнению с доступными в настоящее время лекарственными средствами.

Хорошо известно, что последовательность событий в течение клеточного цикла управляется рядом контрольных точек, по-другому называемых точками рестрикции, которые регулируются семейством ферментов, известных как циклинзависимые киназы (cdk). В свою очередь, сами cdk регулируются на многих уровнях, таких как, например, связывание циклинов.

Координированная активация и инактивация различных комплексов циклин/cdk необходима для нормальной последовательности событий в течение клеточного цикла. Оба критических перехода G1-S и G2-M контролируются активацией деятельности различных циклинов/cdk. Предполагают, что во время G1 циклин D/cdk4 и циклин E/cdk2 опосредуют запуск S-фазы. Для течения S-фазы требуется активность циклина A/cdk2, тогда как активация циклина A/cdc2 (cdk1) и циклина B/cdc2 требуется для запуска метафазы. Для общей ссылки на циклин и циклин-зависимые киназы см., например, Kevin R. Webster et al, в *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 1998, Vol.7(6), 865-887.

Контрольные точки в опухолевых клетках являются дефективными, что частично приводит к нарушению регуляции активности cdk. Например, измененная экспрессия циклина E и cdk наблюдалась в опухолевых клетках, а делеция в гене p27 KIP ингибитора cdk приводила, как было показано, к большему распространению злокачественной опухоли у мышей.

Увеличивающееся количество доказательств поддерживает идею того, что cdk являются ферментами, лимитирующими скорость течения клеточного цикла и, как таковые, представляют собой молекулярные мишени для терапевтического вмешательства. В частности, прямое ингибирование активности cdk/циклиновой киназы должно способствовать ограничению нерегулируемой пролиферации опухолевой клетки.

Сущность изобретения

Объектом изобретения являются соединения, которые могут использоваться при лечении клеточных пролиферативных нарушений, ассоциированных с измененной клеточно-зависимой киназной активностью. Другим объектом являются соединения, которые обладают ингибирующей активностью в отношении cdk/циклиновой киназы.

Другим объектом изобретения являются соединения, которые могут использоваться в терапии противоопухолевыми средствами, но в плане токсичности и побочных эффектов лишены недостатков, связанных с доступными в настоящее время противоопухолевыми лекарственными средствами, что обсуждалось выше.

В настоящее время авторы данного изобретения обнаружили, что 3-аминопиразолы обладают ингибирующей активностью в отношении cdk/циклиновой киназы и могут использоваться в терапии в качестве противоопухолевых средств, а в плане токсичности и побочных эффектов лишены вышеупомянутых недостатков, связанных с доступными в настоящее время противоопухолевыми лекарственными средствами.

Более конкретно, 3-аминопиразолы по изобретению могут использоваться при лечении разнообразных злокачественных опухолей, включающих в качестве неограничивающих примеров карциному, такую как карцинома мочевого пузыря, молочной железы, толстого кишечника, почки, печени, легких, включая мелкоклеточный рак легких, пищевода, желчного пузыря, яичника, поджелудочной железы, желудка, шейки матки, щитовидной железы, предстательной железы и кожи, включая плоскоклеточную карциному; гемопэтические опухоли лимфоидного ряда, включая лейкемию, острую лимфоцитарную лейкемию, острую лимфобластическую лейкемию, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, волосато-клеточную лимфому и лимфому Беркитта; гемопэтические опухоли миелоидного ряда, включая острую и хроническую миелогенные лейкемии, миелодиспластический синдром и промиелоцитарную лейкемию; опухоли мезенхимального происхождения, включая фибросаркому и рабдомиосаркому, глиому и шванному; другие опухоли, включая меланому, семиному, тератокарциному, остеосаркому, пигментную склеродермию, кератоксантому, фолликулярный рак щитовидной железы и саркому Капоши.

Ввиду ключевой роли cdk в регуляции клеточной пролиферации производные 3-аминопиразола также могут использоваться при лечении разнообразных нарушений клеточной пролиферации, таких как, например, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, семейный аденоматоз-полипоз, нейрофиброматоз, псориаз, пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, ассоциированная с атеросклерозом, фиброз легких, артрит-гломерулонефрит и послехирургические стеноз и рестеноз.

Соединения по изобретению могут использоваться при лечении болезни Альцгеймера, что подтверждается тем фактом, что cdk5 вовлечена в фосфорилирование тау-белка (J.Biochem., 117, 741-749, 1995).

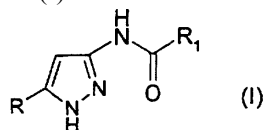
Соединения по данному изобретению в качестве модуляторов апоптоза могут быть также использованы при лечении злокачественных опухолей, вирусных инфекций, профилактике развития СПИД у ВИЧ-инфицированных субъектов, аутоиммунных заболеваний и нейродегенеративных нарушений.

Соединения по данному изобретению могут быть использованы при ингибировании опухолевого ангиогенеза и метастазирования.

Соединения по данному изобретению могут также действовать в качестве ингибиторов других протеинкиназ, например, протеинкиназы C, her2, raf1, MEK1, MAP-киназы, рецептора EGF, рецептора PDGF, рецептора IGF, киназы PI3, киназы weel, Src, Abl, и таким образом быть эффективными при лечении заболеваний, ассоциированных с другими протеин-киназами.

Соединения по данному изобретению также могут использоваться при лечении и профилактике индуцированной радиотерапией или химиотерапией алопеции.

Соответственно, настоящее изобретение относится к способу лечения нарушений клеточной пролиферации, ассоциированной с измененной клеточно-опосредованной киназной активностью, путем введения млекопитающему, при такой необходимости, эффективного количества производного 3-аминопиразола, представленного формулой (I)



где

R представляет собой C₃-C₆-циклоалкильную группу, необязательно замещенную линейной или разветвленной C₁-C₆-алкильной или арилалкильной группой;

R₁ представляет собой линейную или разветвленную C₁-C₆-алкильную, C₂-C₄-алкенильную, циклоалкильную, циклоалкенильную, гетероциклическую, арильную, арилалкильную, арилкарбонильную, арилоксиалкильную или арилалкенильную группу, каждая из которых необязательно может быть замещенной дополнительно,

или его фармацевтически приемлемой соли.

В предпочтительном осуществлении вышеописанного способа нарушение клеточной пролиферации выбрано из группы, состоящей из злокачественных опухолей, болезни Альцгеймера, вирусных инфекций, аутоиммунных заболеваний и нейродегенеративных нарушений.

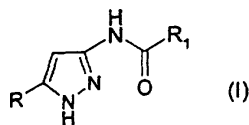
Конкретные типы злокачественных опухолей, которые можно лечить, включают карциному, плоскоклеточную карциному, гемопозитические опухоли миелоидного и лимфоидного ряда, опухоли мезенхимального происхождения, опухоли центральной и периферической нервной системы, меланому, семиному, тератокарциному, остеосаркому, пигментную склеродермию, кератоксантому, фолликулярный рак щитовидной железы и саркому Капоши.

В другом предпочтительном осуществлении вышеописанного способа нарушение клеточной пролиферации выбрано из группы, состоящей из доброкачественной гиперплазии предстательной железы, семейного аденоматоза-полипоза, нейрофиброматоза, псориаза, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, ассоциированной с атеросклерозом, фиброза легких, артрита-гломерулонефрита и послехирургических стеноза и рестеноза.

Кроме того, способ по изобретению относится к ингибированию опухолевого ангиогенеза и метастазирования. Способ по изобретению также может относиться к ингибированию клеточного цикла или cdk-циклинзависимому ингибированию.

В дополнение к вышесказанному, способ по настоящему изобретению относится к лечению и профилактике индуцированной радиотерапией и химиотерапией алопеции.

Настоящее изобретение также относится к производному 3-аминопиразола, представленного формулой (I)



где

сти, азетидин, пиран, пирролидин, пирролин, имидазолидин, имидазолин, дигидрофуран, тетрагидрофуран, дигидропиррол, 1,3-диоксолан, пиперидин, морфолин и тому подобное.

Согласно вышеуказанным значениям заместителей и кроме специально определенных по-другому случаев, любая из вышеуказанных групп R_1 может быть необязательно замещенной по любому из свободных положений одной или несколькими группами, в частности, от 1 до 6 группами, независимо друг от друга выбранными из: галогена, нитро-, оксогрупп ($C=O$), циано, алкила, перфторированного алкила, гидроксикала, арила, арилалкила, гетероцикла, циклоалкила, гидрокси, алкокси, перфторированного алкокси, арилокси, гетероциклокси, метилendioкси, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, карбокси, алкоксикарбонила, арилоксикарбонила, циклоалкоксикарбонила, amino, уреидо, алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино, формиламино, алкилкарбониламино, арилкарбониламино, гетероциклкарбониламино, алкоксикарбониламино, алкоксиимино, алкилсульфониламино, арилсульфониламино, формула, алкилкарбонила, арилкарбонила, циклоалкилкарбонила, гетероциклкарбонила, аминокарбонила, алкиламинокарбонила, диалкиламинокарбонила, алкилсульфонила, арилсульфонила, аминоксульфонила, алкиламиносульфонила, диалкиламиносульфонила, арилтио и алкилтио.

В свою очередь, всякий раз, когда это уместно, каждый из вышеуказанных возможных заместителей может быть дополнительно замещен одной или несколькими вышеуказанными группами. Соединения формулы (I), где данная группа R_1 замещена одним или несколькими вышеуказанными заместителями, которые, в свою очередь, являются необязательно замещенными дополнительно, как указано выше, приведены ниже.

В качестве примера соединение N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-[2,2-дифтор-3-(3-фторфенил)циклопропил]ацетамид представлено формулой (I), где R_1 представляет собой собой алкил (например, метил), где алкил замещен циклоалкилом (например, циклопропилом), где циклоалкил в свою очередь замещен двумя атомами галогена (например, фтора) и арильной группой (например, фенилом), где арильная группа замещена атомом галогена (например, фтора).

В определениях заместителей, кроме обозначенных по-другому случаев, термин «галоген» включает фтор, хлор, бром и йод; термин «перфорированная алкильная и алкоксигруппа» включает алкильную или алкоксигруппу, далее замещенную более чем одним атомом фтора, такую как, например, трифторметил, трифторметокси и тому подобное.

Также любой из терминов, таких как, например, алкилтио, алкиламино, диалкиламино, алкоксикарбонил, алкоксикарбониламино, гетероциклкарбонил, гетероциклкарбониламино, циклоалкоксикарбонил, и тому подобное, включает группы, где фрагменты алкил, алкокси, арил, циклоалкил и гетероцикл являются такими же, как указано выше.

Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) включают соли добавления кислот неорганических или органических кислот, например, азотной, хлористо-водородной, бромоводородной, серной, перхлорной, фосфорной, уксусной, трифторуксусной, пропионовой, гликолевой, молочной, щавелевой, малоновой, яблочной, малеиновой, янтарной, лимонной, бензойной, коричной, миндальной, метанизосульфоновой, изетионовой и салициловой кислоты, также как соли неорганических и органических оснований, например, щелочных и щелочно-земельных металлов, особенно гидроксидов карбонатов и бикарбонатов натрия, калия, кальция и магния, ациклических или циклических аминов, предпочтительно метиламина, этиламина, диэтиламина, триэтиламина или пиперидина.

Соединения формулы (I) могут обладать ассиметричными углеродными атомами и поэтому могут существовать как рацемические смеси или как индивидуальные оптические изомеры.

Таким образом, применение в качестве противоопухолевых средств всех возможных изомеров и их смесей и как метаболитов, так и фармацевтически приемлемых биологических предшественников (по-другому упоминаемых как пролекарственные средства) соединений формулы (I) также находится в рамках настоящего изобретения.

Предпочтительными соединениями формулы (I) являются такие, где R представляет собой циклоалкильную группу, и R_1 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, циклоалкил, арил, арилалкил, 5- или 6-членную гетероциклическую или гетероциклоалкильную группу, которые могут быть необязательно дополнительно замещенными, как описано выше.

Даже более предпочтительными соединениями, представленными формулой (I), являются такие, где R представляет собой циклоалкильную группу, и R_1 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, фенил, фенилалкил, фенилалкенил, бифенил, бифенилалкил, α - или β -нафтил, α - или β -нафтилалкил, пиридил, тиенил, тиенилалкил, изоксазол, изоксазолилалкил, пиразол, пиразолилалкил, фурил, тиазол, тиазолилалкил, пирролил, дигидропирролил, индолил, индолилалкил, бензотиенил, бензотиенилалкил, флуоренилалкил, пиримидинилалкил, хиноксалинил и циклопропил.

Однако, более предпочтительными внутри класса являются соединения формулы (I), где R представляет собой циклопропил.

Примеры предпочтительных соединений по изобретению, которые могут находиться в форме фармацевтически приемлемых солей, например, гидробромидов или гидрохлоридов, включают следующие:

1. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2,2-дифенилацетамид;
2. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(4-нитрофенил)ацетамид;

3. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-4-метоксибензамид;
4. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(3-метоксифенил)ацетамид;
5. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-[4-(диметиламино)фенил]ацетамид;
6. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-1-фенилциклопропанкарбоксамид;
7. 2-(1,3-бензодиксо-6-ил)-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)ацетамид;
8. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(4-метоксифенил)ацетамид;
9. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-фенилпропанамид;
10. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)ацетамид;
11. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(1H-индол-3-ил)ацетамид;
12. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)ацетамид;
13. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(1-метил-1H-индол-3-ил)ацетамид;
14. 2-(5-хлор-1-бензотиофен-3-ил)-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)ацетамид;
15. 2-(1-бензотиофен-3-ил)-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)ацетамид;
16. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-3-циклопентилпропанамид;
17. 2-(4-хлорфенил)-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)ацетамид;
18. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-4-оксо-4-фенилбутанамид;
19. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)ацетамид;
20. 3-(2-хлорфеноксил)-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)пропанамид;
21. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-оксо-2-фенилацетамид;
22. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(4-метилфенил)ацетамид;
23. 2-[1,1'-бифенил]-4-ил-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)ацетамид;
24. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(3-хлорфенил)ацетамид;
25. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(1-нафтил)ацетамид;
26. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(2-фторфенил)ацетамид;
27. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид;
28. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(4-фторфенил)ацетамид;
29. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(4-трифторметилфенил)ацетамид;
30. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-метокси-2-фенилацетамид;
31. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-3-оксо-1-инданкарбоксамид;
32. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(3-тиенил)ацетамид;
33. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил) бицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триен-7-карбоксамид;
34. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-4-фенил-3-бутенамид;
35. 4-[(4-хлорфенил)сульфонил]-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-3-метил-2-тиофенкарбоксамид;
36. 5-[(4-хлорфенил)сульфонил]-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-3-метил-2-тиофенкарбоксамид;
37. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-4-феноксibenзамид;
38. 4-бром-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)бензамид;
39. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-3,5-бис(трифторметил)бензамид;
40. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-3,3-диметилбутанамид;
41. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-4-иодбензамид;
42. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-1-нафтамид;
43. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-3-цианобензамид;
44. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-1,3-бензодиксо-5-карбоксамид;
45. 3-(2-хлорфенил)-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-пропенамид;
46. 2,5-дихлор-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-3-тиофенкарбоксамид;
47. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(пропилсульфонил)никотинамид;
48. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2,2,5,7-тетраметил-1-оксо-4-инданкарбоксамид;
49. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-пиридинкарбоксамид;
50. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-адамantanкарбоксамид;
51. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-4-метилбензамид;
52. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2,3,4,5,6-пентафторбензамид;
53. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-фенилацетамид;
54. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-циклопентанкарбоксамид;
55. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2-тиенил)ацетамид;
56. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-3,5-дихлорбензамид;
57. 2-хлор-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-6-метилизоникотинамид;
58. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-5-изоксазолкарбоксамид;
59. 2,4-дихлор-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-5-фторбензамид;
60. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2,4-дифторбензамид;
61. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-хлорбензамид;
62. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2,4-дихлорбензамид;
63. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дихлорбензамид;
64. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-метоксибензамид;

65. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-метилбензамид;
66. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-3-фторбензамид;
67. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-3-хлорбензамид;
68. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-3,5-диметоксибензамид;
69. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-3-метилбензамид;
70. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-4-фторбензамид;
71. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-4-трифторметилбензамид;
72. метил-4-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]-4-оксобутаноат;
73. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-циклопропанкарбоксамид;
74. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-4-цианобензамид;
75. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-нафтамид;
76. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-тиофенкарбоксамид;
77. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-хиноксалинкарбоксамид;
78. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-3,4-дифторбензамид;
79. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-3,5-дифторбензамид;
80. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2,5-диметоксифенил)ацетамид;
81. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-этоксибензамид;
82. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-3,4-диметоксибензамид;
83. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-фенилбутанамид;
84. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-4-(трифторметокси)бензамид;
85. 3-хлоро-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-1-бензотиофен-2-карбоксамид;
86. 2-(4-хлорфенокси)-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)никотинамид;
87. 3-хлор-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-тиофенкарбоксамид;
88. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)ацетамид;
89. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)бензамид;
90. 4-хлор-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)бензамид;
91. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-1-бензотиофен-2-карбоксамид;
92. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;
93. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-3-фенилпропанамид;
94. метил-4-[(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)амино]карбонил}бензоат;
95. 4-[(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)амино]карбонил}бензойную кислоту;
96. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-3-бромбензамид;
97. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-3,4-дихлорбензамид;
98. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-бромбензамид;
99. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-3-метоксибензамид;
100. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-3-трифторметилбензамид;
101. 4-бутокси-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)бензамид;
102. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;
103. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-[5-(2,6-дифторбензил)-2-метоксифенил]ацетамид;
104. N¹-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)терефталамид;
105. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-4-(3,3-диметилбутаноил)-1H-пиррол-2-карбоксамид;
106. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-4-(циклопропилкарбонил)-1H-пиррол-2-карбоксамид;
107. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-4-(2-тиенилкарбонил)-1H-пиррол-2-карбоксамид;
108. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-4-(2-метилбензоил)-1H-пиррол-2-карбоксамид;
109. 4-(1-бензотиен-2-илкарбонил)-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид;
110. 2-[(4-ацетиламино)фенил]-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;
111. 4-бromo-N-(5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)бензамид;
112. 4-бromo-N-(5-циклогексил-1H-пиразол-3-ил)бензамид;
113. N-[5-(2-бензилциклопропил)-1H-пиразол-3-ил]-4-бромбензамид;
114. 4-бromo-N-(5-циклобутил-1H-пиразол-3-ил)бензамид;
115. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2,4-диметоксибензамид;
116. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-4-(3-метилбензоил)-1H-пиррол-2-карбоксамид;
117. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-4-(3-метилбутаноил)-1H-пиррол-2-карбоксамид;
118. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-4-(3-фторбензоил)-1H-пиррол-2-карбоксамид;
119. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-4-(2-фторбензоил)-1H-пиррол-2-карбоксамид;
120. 4-(циклопентилкарбонил)-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид;
121. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-4-пентаноил-1H-пиррол-2-карбоксамид;
122. 4-(3-хлорбензоил)-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид;
123. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-4-(фенилацетил)-1H-пиррол-2-карбоксамид;
124. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-4-[(4-фторфенил)ацетил]-1H-пиррол-2-карбоксамид;
125. 4-бутирил-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид;
126. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-4-(4-фторбензоил)-1H-пиррол-2-карбоксамид;

127. 2-(4-бромфенил)-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;
128. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(1-пирролидинил)фенил]ацетамид;
129. (2S)-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2-нафтил)пропанамид;
130. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4¹-(гидроксиметил)-[1,1¹-бифенил]-4-ил]ацетамид;
131. 3-трет-бутил-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-1-(2-тиенилкарбонил)-1H-пиразол-5-карбоксамид;
132. N-(3-{{(3-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино}карбонил}-2-тиенил)-2-тиофенкарбоксамид;
133. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-5-(метилсульфонил)-2-тиофенкарбоксамид;
134. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-оксо-4-фенил-3-бутенамид;
135. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(3-тиенил)фенил]ацетамид;
136. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4¹-фтор-[1,1¹-бифенил]-4-ил)ацетамид;
137. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2,4-диметил-5-фенил-1H-пиррол-3-карбоксамид;
138. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2,5-диметил-1-(2-тиенилметил)-1H-пиррол-3-карбоксамид;
139. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-метил-5-фенил-3-фурамид;
140. N-{2-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}бензамид;
141. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2-нафтил)ацетамид;
142. 5-хлор-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-тиофенкарбоксамид;
143. 4¹-{2-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}-[1,1¹-бифенил]-4-карбоновую кислоту;
144. 4¹-{2-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}-[1,1¹-бифенил]-4-карбоксамид;
145. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4¹-формил-[1,1¹-бифенил]-4-ил)ацетамид;
146. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4¹-(диметиламино)метил]-[1,1¹-бифенил]-4-ил]ацетамид;
147. 2-амино-N-(4-{2-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}фенил)ацетамид;
148. 2-[4-(аминометил)фенил]-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;
149. 2-[4¹-аминометил-[1,1¹-бифенил]-4-ил]-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;
150. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4¹-(метиламино)метил]-[1,1¹-бифенил]-4-ил]ацетамид;
151. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4¹-(1-пирролидинилметил)-[1,1¹-бифенил]-4-ил]ацетамид;
152. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4¹-(1-пиперидинилметил)-[1,1¹-бифенил]-4-ил]ацетамид;
153. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4¹-(4-морфолинилметил)-[1,1¹-бифенил]-4-ил]ацетамид;
154. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4¹-(4-метил-1-пиперазинил)метил]-[1,1¹-бифенил]-4-ил]ацетамид;
155. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4¹-(1H-имидазол-2-ил)-[1,1¹-бифенил]-4-ил]ацетамид;
156. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4-{[(диметиламино)карбонил]амино}фенил)ацетамид;
157. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-{(метилсульфонил)амино}фенил]ацетамид;
158. 2-[4-(аминометил)фенил]-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;
159. 2-[4-{(ацетиламино)метил}фенил]-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;
160. 2-[4-(аминосульфони)л]фенил]-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;
161. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(2-оксо-1-пирролидинил)фенил]ацетамид;
162. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-4-(2-метоксифеноксид)бензамид;
163. 4-(4-хлорфеноксид)-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)бензамид;
164. 4-(4-хлорфеноксид)-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-3-нитробензамид;
165. 4-[3,5-бис(трифторметил)феноксид]-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)бензамид;
166. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-4-(4-фторфеноксид)бензамид;
167. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-4-(4-метилфеноксид)бензамид;
168. 4-(4-цианофеноксид)-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)бензамид;
169. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-4-(4-гидроксифеноксид)бензамид;
170. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-4-(3-гидроксифеноксид)бензамид;
171. 2-[1,1¹-бифенил]-4-ил-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)пропанамид;
172. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(4-феноксифенил)ацетамид;
173. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-3,5-диоксо-4-(4-метоксифеноксид)бензамид;
174. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-4-[3-(гидроксиметил)фенил]-3-бутенамид;
175. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-4-{[(метиламино)метил]фенил}-3-бутенамид;
176. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(2-фенилциклопропил)ацетамид;
177. 2-[2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)циклопропил]-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)ацетамид;
178. 2-[3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-2,2-дифторциклопропил]-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)ацетамид;
179. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(2,2-дифтор-3-фенилциклопропил)ацетамид;
180. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(5-метил-4-фенил-3-изоксазол)ацетамид;
181. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(5-метил-3-фенил-4-изоксазол)ацетамид;
182. 2-[3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5-метил-4-изоксазол]-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)ацетамид;
183. 2-[4-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5-метил-3-изоксазол]-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)ацетамид;

184. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3-фенил-2-оксиранил)ацетамид;
185. N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-[2-(4-фторфенил)циклопропил]ацетамид;
186. N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-[2,2-дифтор-3-(3-фторфенил)циклопропил]ацетамид;
187. N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-(2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)ацетамид;
188. 2-[4-(ацетиламино)фенил]-N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)ацетамид;
189. N-(4-{2-[(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)амино]-2-оксоэтил} фенил)-1-пирролидинкарбоксамид;
190. N-(4-{2-[(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)амино]-2-оксоэтил} фенил)-1-пиперидинкарбоксамид;
191. N-(4-{2-[(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)амино]-2-оксоэтил} фенил)-4-морфолинкарбоксамид;
192. N-(4-{2-[(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)амино]-2-оксоэтил} фенил)-4-метил-1-пиперазинкарбоксамид;
193. N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-(2-пиридинил)ацетамид;
194. N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-(3-пиридинил)ацетамид;
195. N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-(4-пиридинил)ацетамид;
196. N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(3-нитрофенил)-2-фурамид;
197. N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-(2,5-диоксо-4-имидазолидинил)ацетамид;
198. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(9-оксо-9Н-флуорен-2-ил)ацетамид;
199. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4'-этил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
200. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4'-пропил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
201. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(9Н-флуорен-2-ил)ацетамид;
202. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(9-метил-9Н-флуорен-2-ил)ацетамид;
203. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2-гидроксидибензо[b,d]фуран-3-ил)ацетамид;
204. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
205. 2-(4'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)ацетамид;
206. 2-(4'-бром-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)ацетамид;
207. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4'-пропокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
208. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4'-бутоксид-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
209. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4'-пентоксид-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
210. 4'-{2-[(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}-[1,1'-бифенил]-4-илацетат;
211. 2-(4'-трет-бутил-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)ацетамид;
212. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
213. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
214. 2-(3'-бром-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)ацетамид;
215. 2-(3'-амино-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)ацетамид;
216. 2-(4'-амино-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)ацетамид;
217. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3-гидрокси-2-нафтил)ацетамид;
218. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3,5-дигидрокси-2-нафтил)ацетамид;
219. 2-(3-амино-2-нафтил)-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)ацетамид;
220. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(6-гидрокси-2-нафтил)ацетамид;
221. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2-гидрокси-1-нафтил)ацетамид;
222. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(6-гидрокси-1-нафтил)ацетамид;
223. 3-амино-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-4-[(2-фурилметил)сульфонил]-2-тиофенкарбоксамид;
224. 3-амино-4-[(4-хлорофенил)сульфонил]-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-тиофенкарбоксамид;
225. 3-амино-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-4-(фенилсульфонил)-2-тиофенкарбоксамид;
226. 3-хлор-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-4-(метилсульфонил)-2-тиофенкарбоксамид;
227. 3-амино-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-4-(изопропилсульфонил)-2-тиофенкарбоксамид;
228. 3-амино-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-4-(пропилсульфонил)-2-тиофенкарбоксамид;
229. 3-хлор-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-4-(изопропилсульфонил)-2-тиофенкарбоксамид;
230. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-4-(изопропилсульфонил)-2-тиофенкарбоксамид;
231. 4-{2-[(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил} бензамид;
232. 4'-{2-[(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}-N-[2-(1-пирролидинил)этил]-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;
233. 4'-{2-[(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}-N-[2-(1-пирролидинил)пропил]-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;
234. 4'-{2-[(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}-N-[2-(1-пиперидинил)этил]-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;
235. 4'-{2-[(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}-N-[2-(1-пиперидинил)пропил]-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

236. 4'-{2-[(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}-N-[2-(4-морфолинил)этил]-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;
237. 4'-{2-[(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}-N-[2-(4-морфолинил)пропил]-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;
238. 4'-{2-[(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}-N-[2-(4-метил-1-пиперазинил)этил]-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;
239. 4'-{2-[(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}-N-[2-(4-метил-1-пиперазинил)пропил]-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;
240. N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(3,4-диметилбензоил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид;
241. N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(4-фторбензоил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид;
242. N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(4-метилбензоил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид;
243. 4-(4-хлорбензоил)-N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид;
244. 4-(циклогексилкарбонил)-N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид;
245. метил-5-(5-{[(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)амино]карбонил}-1Н-пиррол-3-ил)-5-оксопентаноат;
246. 4-ацетил-N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид;
247. N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(2,6-диметоксибензоил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид;
248. N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид;
249. N-(3-циклобутил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид;
250. N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамид;
251. 4-бром-N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид;
252. N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-1-метил-4-(3-метилбензоил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид;
253. N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-хиноксалинкарбоксамид;
254. (1R,2R)-N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фенилциклопропанкарбоксамид;
255. N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фенилциклопропанкарбоксамид;
256. 3-хлор-N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид;
257. 4-бензоил-N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)бензамид;
258. (2S)-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(6-метокси-2-нафтил)пропанамид;
259. N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-4-морфолинкарбоксамид;
260. (2S)-N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-3,3,3-трифтор-2-метокси-2-фенилпропанамид;
261. (2S)-N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-метокси-2-фенилэтанамид;
262. 2-[5-(бензилокси)-1Н-индол-3-ил]-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)ацетамид;
263. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ил)ацетамид;
264. (2S)-N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-2,5-дигидро-1Н-пиррол-2-карбоксамид;
265. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2,5-дифторфенил)ацетамид;
266. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(5-гидрокси-1Н-индол-3-ил)ацетамид;
267. 2-[1-(4-хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ил]-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)ацетамид;
268. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3-метилфенил)ацетамид;
269. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3-гидроксифенил)ацетамид;
270. (2S)-2-амино-N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фенилэтанамид;
271. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4-нитрофенил)пропанамид;
272. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамид;
273. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]ацетамид;
274. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2-хлор-6-фторфенил)ацетамид;
275. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-гидрокси-2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамид;
276. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-{4-[(2S)-2-аминопропаноилоксиметил]фенил}ацетамид;
277. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4-бромметилфенил)ацетамид;
278. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(метилсульфонилфенил)ацетамид;
279. (2R)-N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-метокси-2-фенилэтанамид;
280. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2-метилфенил)ацетамид;
281. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[2-(формиламино)-1,3-тиазол-4-ил]-2-(метоксиимино)этанамид;
282. 2-[5-(хлорацетил)-2-тиенил]-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)ацетамид;
283. N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-оксо-2-(2-тиенил)ацетамид;
284. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2-метил-1Н-индол-3-ил)ацетамид;
285. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3,5-диметоксифенил)ацетамид;
286. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3,4-дифторфенил)ацетамид;
287. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3,4-дихлорфенил)ацетамид;
288. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3-бромфенил)ацетамид;
289. 2-циклогексил-N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фенилацетамид;
290. (1R)-2-[(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)амино]-2-оксо-1-фенилэтилацетат;

291. 2-хлор-N-(5-{2-[(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}-1,3-триазол-2-ил)ацетамид;
292. 9Н-флуорен-9-ил-(2S)-2-[(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)амино]карбонил}-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-карбоксилат;
293. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2-гидрокси-2-дифенил)ацетамид;
294. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4-метилсульфанилфенил)ацетамид;
295. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2-бромфенил)ацетамид;
296. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2,6-дигидрокси-4-пиримидинил)ацетамид;
297. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4-гидрокси-3-нитрофенил)ацетамид;
298. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3-хлор-4-гидроксифенил)ацетамид;
299. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(7-метокси-2-оксо-2Н-хромен-4-ил)ацетамид;
300. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2-ацетиламино-2-фенил)ацетамид;
301. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(1-метилимидазол-4-ил)ацетамид;
302. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3-нитрофенил)ацетамид;
303. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2-бром-2-фенил)ацетамид;
304. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4-бензилокси-3-метоксифенил)ацетамид;
305. (2S)-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-гидрокси-фенилэтанамид;
306. 1-(4-хлорфенил)-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)циклопентанкарбоксамид;
307. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3-фторметилфенил)ацетамид;
308. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(1Н-индол-3-ил)-2-оксоацетамид;
309. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2,4-дихлорфенил)ацетамид;
310. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3,4-дигидроксифенил)ацетамид;
311. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)ацетамид;
312. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3,5-дифторфенил)ацетамид;
313. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-бензилоксикарбонил-2-фенилацетамид;
314. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3-метил-1-бензотиен-2-ил)ацетамид;
315. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4-бутоксифенил)ацетамид;
316. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2-тиенил)ацетамид;
317. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3-фторфенил)ацетамид;
318. 5-циклогексил 1-(4-{2-[(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}бензил)-2-аминопентандиоат;
319. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4-изобутилфенил)пропанамид;
320. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(7-гидрокси-2-оксо-2Н-хромен-4-ил)ацетамид;
321. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4-гидроксифенил)ацетамид;
322. 2-циклопентил-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-фенилацетамид;
323. (1S)-2-[(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)амино]-2-оксо-1-фенилэтилацетат;
324. N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фтор-2-фенилацетамид;
325. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2-фурил)-2-оксоацетамид;
326. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(5-бром-1Н-индол-3-ил)ацетамид;
327. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2-фторметилфенил)ацетамид;
328. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2-метоксифенил)ацетамид;
329. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3,4,5-триметоксифенил)ацетамид;
330. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-3-фуранил)ацетамид;
331. 2-хлор-2,2-бис(2-хлорфенил)-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)ацетамид;
332. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-гидрокси-2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)ацетамид;
333. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(пентафторфенил)ацетамид;
334. N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-3-метил-2-фенилпентанамид;
335. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2-нитрофенил)ацетамид;
336. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-1-фенилциклопентан-1-карбоксамид;
337. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4-трифторметоксифенил)ацетамид;
338. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4-этоксифенил)ацетамид;
339. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2-фторфенил)ацетамид;
340. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2-нитро-4-трифторметилфенил)ацетамид;
341. 2-(5-бром-3-пиридинил)-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)ацетамид;
342. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2,6-дихлорфенил)ацетамид;
343. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-оксо-2Н-пиран-5-карбоксамид;
344. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2,4-динитрофенил)ацетамид;
345. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2,4-дифторфенилацетамид;
346. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3-бром-4-метоксифенил)ацетамид;
347. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-3-гидрокси-2-фенилпропанамид;
348. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3-фтор-4-гидроксифенил)ацетамид;

349. 2-{2-[(хлорацетил)амино]-1,3-тиазол-5-ил}-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(метокси-
мино)этанамид;
350. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-1-фенилциклопропанкарбоксамид;
351. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2,6-дифторфенил)ацетамид;
352. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2,5-дигидроксифенил)ацетамид;
353. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2,4,6-триметилфенил)ацетамид;
354. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[2,5-бис(трифторметил)фенил]ацетамид;
355. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[2-(2,4-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]ацетамид;
356. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(5-метокси-3-гидрокси-2-пропилфенил)ацетамид;
357. N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-(2-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропанамид;
358. (2R)-N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-(2-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропанамид;
359. 2-{4-[(аминокарбонил)амино]фенил}-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)ацетамид;
360. 2-{4-[(2-амино-2-оксоэтил)амино]фенил}-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)ацетамид;
361. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(5-метил-2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)ацетамид;
362. 2-бром-N-(4-{2-[(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}-1,3-тиазол-2-ил)бензамид;
363. 2-[2-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)ацетамид;
364. N-(4-{2-[(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}-1,3-тиазол-2-ил)-2-(2-пириди-
нилсульфанил)ацетамид;
365. N-(4-{2-[(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}-1,3-тиазол-2-ил)-2-(изопропил-
сульфанил)ацетамид;
366. 2-(5-{[(4-хлорфенил)сульфанил]ацетил}-2-тиенил)-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)ацетамид;
367. 2-(5-хлор-3-метил-1-бензотиен-2-ил)-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)ацетамид;
368. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2-иодфенил)ацетамид;
369. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-9Н-ксантен-9-карбоксамид;
370. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)ацетамид;
371. 2-[2-(4-хлорфенил)-5-метил-1,3-тиазол-4-ил]-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)ацетамид;
372. N-(4-{2-[(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}-1,3-тиазол-2-ил)бензамид;
373. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(6-метокси-2-нафтил)акриламид;
374. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2-гидроксифенил)ацетамид;
375. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2,3-ди(тиенил)-2-пропенамид;
376. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[2-(2-пиразинил)-1,3-тиазол-4-ил]ацетамид;
377. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2,5-дибром-3-тиенил)ацетамид;
378. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3-метилсульфониламинофенил)ацетамид;
379. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4-метилсульфониламинофенил)ацетамид;
380. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-{4-[2-(4-метилпиперазинил)этокси]фенил}ацетамид;
381. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-{4-[2-(1-пирролидинил)этокси]фенил}ацетамид;
382. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-{4-(2-амино-2-оксоэтокси)фенил}ацетамид;
383. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-{4-[2-оксо-(1-пирролидинил)этокси]фенил}ацетамид;
384. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[3-(2-амино-2-оксоэтокси)фенил]ацетамид;
385. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-феноксиацетамид;
386. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2,4-дихлорфенокси)ацетамид;
387. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-фенокси-2-метилпропанамид;
388. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4-хлорфенокси)пропанамид;
389. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2-нитрофенокси)ацетамид;
390. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(5-изопропил-2-метил-1Н-индол-3-ил)ацетамид;
391. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3-метоксифенил)ацетамид;
392. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-метил-2-(2-метил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)про-
панамид;
393. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[2-(4-метоксифенил)-4-оксо-4Н-хромен-6-ил]ацетамид;
394. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(6-хлор-2,3-дигидро-1Н-инден-3-ил)бутанамид;
295. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(1-оксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)фенил]гекса-
намид;
396. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-фенил-3-(4-пиридирил)пропенамид;
397. 2-[1,1'-бифенил]-4-ил-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)бутанамид;
398. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)фенил]пропанамид;
399. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(1-оксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)фенил]бута-
намид;
400. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-(2S)-2-[4-(1-оксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)фенил]
пропанамид;
401. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(5-амино-4-фенил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]аце-
тамид;

402. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(1-оксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил) фенил]пентамид;
403. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4-бензилоксифенил)ацетамид;
404. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-{4-[(3,3-диэтил-4-оксо-2-азетидинил)окси]фенил}ацетамид;
405. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(5,6-диметил-1Н-бензимидазол-1-ил)ацетамид;
406. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4-пиридинилсульфанил)ацетамид;
407. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(1Н-тетразол-1-ил)ацетамид;
408. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(тетразоло[1,5-b]пиридазин-6-илсульфанил)ацетамид;
409. 2-[1,1'-бифенил]-4-ил-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-гидроксиацетамид;
410. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-циклогексен-1-карбоксамида;
411. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-оксо-2Н-пиран-4-карбоксамида;
412. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-3-бром-2,2-дифенилпропанамида;
413. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-4,4-бис(4-метилфенил)-3-бутенамида;
414. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4-гидрокси-5-изопропил-2-метилфенил)ацетамид;
415. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4-нитрофенил)бутенамида;
416. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3,4-дигидро-1-нафтил)бутанамида;
417. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2,3,6-трифторфенил)ацетамид;
418. N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-1,4-бензодиксин-2-карбоксамида;
419. N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-3-фенил-1,4-бензодиксин-2-карбоксамида;
420. N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-4-оксо-4Н-хромен-2-карбоксамида;
421. N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-4-хинолинкарбоксамида;
422. 2-анилино-N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)ацетамид;
423. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
424. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
425. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
426. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
427. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(пентафтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
428. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4'-(трифторметокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
429. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4'-карбокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
430. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3'-формил-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
431. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4'-фтор-3'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
432. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2',5'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
433. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3'-ацетил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
434. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4'-формил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
435. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
436. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2',5'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
437. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2',6'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
438. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
439. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
440. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(5'-фтор-2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
441. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2',5'-диметокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
442. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2',6'-диметокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
443. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4'-ацетил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
444. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4'-этокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
445. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4'-метилтио)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
446. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3'-хлор-4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
447. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2'-ацетил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
448. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4'-этил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
449. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3'-этокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
450. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3',4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
451. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2'-этокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
452. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
453. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2',4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
454. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2',3'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
455. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3'-(трифторметокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
456. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
457. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4'-трет-бутил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
458. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3'-ацетамидо-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
459. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4'-трифторметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
460. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3'-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
461. N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3'-нитро-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;

462. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4'-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
463. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2'хлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
464. 2-[4-(1,3-бензодиоксол-5-ил)фенил]-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;
465. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(1-нафтил)фенил]ацетамид;
466. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(2-нафтил)фенил]ацетамид;
467. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(2-фурил)фенил]ацетамид;
468. 2-[4-(5-ацетил-2-тиенил)фенил]-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;
469. 2-[4-(5-хлор-2-тиенил)фенил]-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;
470. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(5-метил-2-тиенил)фенил]ацетамид;
471. 2-[4-(1-бензофуран-2-ил)фенил]-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;
472. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(2-тиенил)фенил]ацетамид;
473. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[3'-(5-(диметиламино)-1-нафтил)сульфонил]амино-[1,1'-бифенил]-4-ил]ацетамид;
474. 2-[4-(1-бензотиен-2-ил)фенил]-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;
475. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(3-формил-2-тиенил)фенил]ацетамид;
476. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(3-формил-2-тиенил)фенил]ацетамид;
477. 5-(4-{2-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил} фенил)-2-фуроевую кислоту;
478. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]ацетамид;
479. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)фенил]ацетамид;
480. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(3-фурил)фенил]ацетамид;
481. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(5-формил-3-тиенил)фенил]ацетамид;
482. [5-(4-{2-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил} фенил)-1H-индол-3-ил]уксусную кислоту;
483. 5-(4-{2-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил} фенил)триптофан;
484. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(2-пиридинил)фенил]ацетамид;
485. 1-ацетил-5-(4-{2-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил} фенил)-1H-индол-3-ил)ацетат;
486. 2-[4-(2-амино-4-гидрокси-6-метил-5-пиримидинил)фенил]-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;
487. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(5-пиримидинил)фенил]ацетамид;
488. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(2-пиридинил)фенил]ацетамид;
489. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(5-нитро-2-пиридинил)фенил]ацетамид;
490. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(6-амино-3-пиридинил)фенил]ацетамид;
491. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(3-пиридинил)фенил]ацетамид;
492. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(3-хинолинил)фенил]ацетамид;
493. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(4-изохинолинил)фенил]ацетамид;
494. 5-(4-{2-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил} фенил)никотиновую кислоту;
495. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(2-амино-5-пиримидинил)фенил]ацетамид;
496. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(4-пиридинил)фенил]ацетамид;
497. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(5-ацетил-2-тиенил)фенил]ацетамид;
498. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(9H-пурин-6-ил)фенил]ацетамид;
499. 2-[4-(1-бензотиен-3-ил)фенил]-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;
500. 5-(4-{2-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил} фенил)-1H-индол-3-ил)ацетат;
501. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(2,4-диметокси-5-пиримидинил)фенил]ацетамид;
502. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(2-хлор-3-тиенил)фенил]ацетамид;
503. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(6-метил-2-пиридинил)фенил]ацетамид;
504. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(1H-имидазол-5-ил)фенил]ацетамид;
505. 2-[4-(6-амино-5-нитро-3-пиридинил) фенил]-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;
506. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(2,3,5,6-тетрафтор-4-пиридинил)фенил]ацетамид;
507. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(4-метил-2-пиридинил)фенил]ацетамид;
508. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]ацетамид;
509. 5-(4-{2-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил} фенил)-2-тиофеновую кислоту;
510. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(6-метокси-2-пиридинил)фенил]ацетамид;
511. 6-(4-{2-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил} фенил)-2-пиридинкарбоновую кислоту;
512. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(2,4-дихлор-5-пиримидинил)фенил]ацетамид;
513. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(4-метил-3-тиенил)фенил]ацетамид;
514. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(5-формил-2-фурил)фенил]ацетамид;
515. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(6-нитро-3-пиридинил)фенил]ацетамид;
516. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(8-хинолинил)фенил]ацетамид;
517. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(5-метил-2-пиридинил)фенил]ацетамид;
518. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(3-метил-2-пиридинил)фенил]ацетамид;

519. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(1H-индол-7-ил)фенил]ацетамид;
 520. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(6-метокси-3-пиридинил)фенил]ацетамид;
 521. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(2-амино-9H-пурин-6-ил)фенил]ацетамид;
 522. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(2-метил-1H-индол-5-ил)фенил]ацетамид;
 523. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(6-фтор-3-пиридинил)фенил]ацетамид;
 524. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4'-(этилсульфанил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 525. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3',4'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 526. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 527. (2E)-3-(4'-{2-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-пропеную кислоту;
 528. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 529. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 530. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2'-метилсульфанил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 531. 4'-{2-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}-[1,1'-бифенил]-2-карбоновую кислоту;
 532. 3-(4'-{2-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}-[1,1'-бифенил]-4-ил) пропановую кислоту;
 533. 2-[4'-(бензилокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил]-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;
 534. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2',3'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 535. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3'-изопропил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 536. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(3-формил-2-фурил)фенил]ацетамид;
 537. (2E)-3-(4'-{2-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-пропеную кислоту;
 538. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4'-[(E)-2-нитроэтенил]-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 539. 2-(4'-хлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;
 540. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 541. 2-(4'-фенил-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;
 542. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4'-фенокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 543. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2'-формил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 544. 2-(3'-хлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;
 545. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3'-формил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 546. трет-бутил-2-(4'-{2-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил} фенил)-1H-пиррол-1-карбоксилат;
 547. 2-(3'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;
 548. N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4-дibenzo[b,d]фуран-4-ил)фенил)ацетамид.

Соединения формулы (I) и их соли можно получить, например, способом, включающим:

(а) взаимодействие соединения, представленного формулой (II)

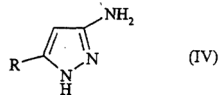


где R является таким, как определено выше, и R₂ представляет собой алкильную группу, с ацетонитрилом в присутствии основного агента, с получением соединения, представленного формулой (III)



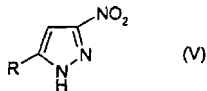
где R является таким, как определено выше;

(б) взаимодействие соединения, представленного формулой (III) с гидратом гидразина с получением соединения, представленного формулой (IV)



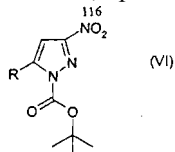
где R является таким, как определено выше;

(с) окисление соединения, представленного формулой (IV) с получением соединения, представленного формулой (V):



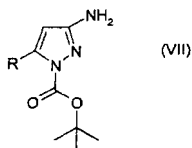
где R является таким, как определено выше;

(d) взаимодействие соединения, представленного формулой (V), с ангидридом трет-бутоксикарбонила (Boc₂O) с получением соединения, представленного формулой (VI)



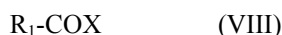
где R является таким, как определено выше;

(e) восстановление соединения, представленного формулой (VI) с получением соединения, представленного формулой (VII)

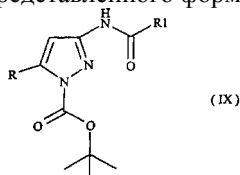


где R является таким, как определено выше;

(f) взаимодействие соединения, представленного формулой (VII) с соединением, представленным формулой (VIII)



где X представляет собой гидроксид- или подходящую уходящую группу, и R₁ является таким, как определено выше с получением соединения, представленного формулой (IX)

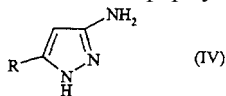


где R и R₁ являются такими, как определено выше; и

(g) гидролиз соединения, представленного формулой (IX) в кислой среде, чтобы получить соединение формулы (I), где R и R₁ являются такими, как определено выше; и, если требуется, преобразование производного 3-аминопиразола, представленного формулой (I), в другое производное, представленное формулой (I) и/или в его соль.

В качестве альтернативы, соединения, представленные формулой (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно получить способом, включающим:

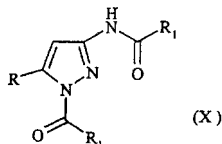
(a) взаимодействие соединения, представленного формулой (IV)



с соединением, представленным формулой (VIII):



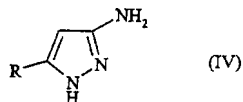
где R и R₁ являются такими, как определено выше, и X представляет собой гидроксид- или подходящую уходящую группу, предпочтительно хлор или бром с получением соединения, представленного формулой (X)



где R и R₁ являются такими, как определено выше; и

(b) селективный гидролиз соединения формулы (X) в основной среде с получением соединения, представленного формулой (I).

В качестве альтернативы, соединения, представленные формулой (I), и их фармацевтически приемлемые соли можно получить путем взаимодействия соединения, представленного формулой (IV)

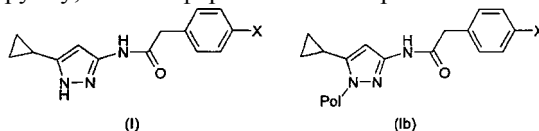


с соединением, представленным формулой (XI):

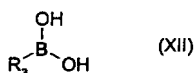


где R и R₁ являются такими, как определено выше.

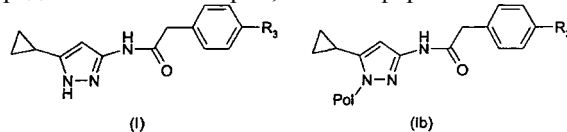
В качестве альтернативы, соединения, представленные формулой (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно получить путем взаимодействия соединения формулы (I), где R₁ представляет собой 4-галогенфенилацетильную группу, или его формы на полимерном носителе (Ib)



где X представляет собой атом галогена, такого как бром или йод, с соединением формулы (XII)



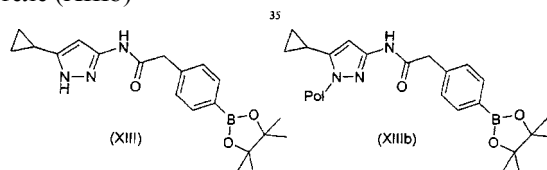
где R_3 представляет собой арил, при хорошо известных условиях Судзуки (Suzuki) с получением соединения формулы (I), где R_3 представляет собой арил, или его формы на полимерном носителе (Ib)



и, в случае соединения на полимерном носителе (Ib), путем его гидролиза посредством кислотной обработки с получением вышеуказанного соединения формулы (I).

В качестве альтернативы, соединения, представленные формулой (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно получить способом, включающим:

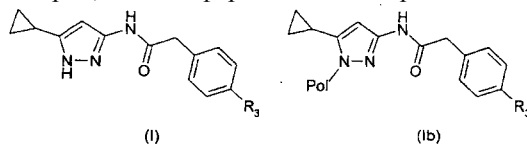
а) взаимодействие соединения формулы (I), где R_1 представляет собой 4-галогенфенил-ацетильную группу, или его формы на полимерном носителе (Ib) с пинаконовым сложным эфиром диборонового соединения при условиях Мияуры (Miyaura) с получением соединения формулы (XIII) или его формы на полимерном носителе (XIIIb)



б) взаимодействие соединения формулы (XIII) или его формы на полимерном носителе (XIIIb) с соединением формулы (XIV)



где R_3 представляет собой арил, и X представляет собой бром или йод, с получением соединения формулы (I), где R_3 представляет собой арил, или его формы на полимерном носителе (Ib)



с) и, в случае соединения на полимерном носителе (Ib), путем его гидролиза посредством кислотной обработки с получением вышеуказанного соединения формулы (I).

Как будет легко понять, если соединения формулы (I), полученные по любому из вышеописанных способов, получают в виде смеси изомеров, их разделение на отдельные изомеры формулы (I) посредством общепринятых методов находится в рамках настоящего изобретения.

Сходным образом, в рамках настоящего изобретения находится также преобразование в свободные соединения формулы (I) соответствующих им солей.

Взаимодействие соединения формулы (II) с получением соединения формулы (III) может проводиться с ацетонитрилом и основанием, таким как гидрид натрия, в подходящем растворителе, таком как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, при температуре, находящейся в пределах от комнатной температуры до 120°C.

Взаимодействие соединения формулы (III) с получением соединения формулы (IV) проводится с гидратом гидразина, в таком растворителе, как метанол или этанол, при температуре, находящейся в пределах от комнатной температуры до 80°C.

Взаимодействие соединения формулы (IV) с получением соединения формулы (V) проводится с оксоном® (oxon®; пероксимоносульфат калия) или другим окислителем, при температуре, находящейся в пределах от 0°C до комнатной температуры.

Взаимодействие соединения формулы (V) с получением соединения формулы (VI) проводится с ангидридом трет-бутоксикарбонила в подходящем растворителе, таком как смеси метилхлорид-вода при комнатной температуре.

Взаимодействие соединения формулы (VI) с получением соединения формулы (VII) может проводиться непосредственно с водородом в присутствии катализатора, такого как палладий на угле, в подходящем растворителе, таком как метанол или этанол, при комнатной температуре.

Взаимодействие соединения формулы (VII) с соединением формулы (VIII), где X представляет собой гидроксигруппу, проводится в присутствии связывающего агента, такого как, в частности, карбодиимид, например, 1,3-дициклогексилкарбодиимид, 1,3-диизопропилкарбодиимид или 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид, в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан, хлороформ, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, 1,4-диоксан, ацетонитрил, толуол или N,N-диметилформамид, при температуре, находящейся в пределах примерно от -10°C до температуры кипения.

ния с обратным холодильником, в течение подходящего времени, например, примерно от 30 мин до 96 ч. Взаимодействие соединения формулы (VII) с соединением формулы (VIII) может также проводиться с использованием связывающего агента на полимерном носителе, такого как дициклогексилкарбодимид на полистироловом носителе, в подходящем растворителе, таком как метиленхлорид, хлороформ, диоксан, ацетонитрил, N,N-диметилформамид, тетрагидрофуран, при комнатной температуре в течение времени в интервале от 12 до 96 ч.

Взаимодействие соединением формулы (VII) с соединением формулы (VIII) может также проводиться, например, методом с использованием смешанного ангидрида, с использованием алкилхлорформиата, такого как этил-, изобутил-, и изопропилхлорформиат, в присутствии третичного основания, такого как триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин или пиридин, в подходящем растворителе, таком как, например, толуол, дихлорметан, хлороформ, тетрагидрофуран, ацетонитрил, диэтиловый эфир, 1,4-диоксан или N,N-диметилформамид, при температуре, находящейся в пределах примерно от -30°C до комнатной температуры.

Взаимодействие соединения формулы (IX) с получением соединения формулы (I) может проводиться с кислотой, такой как трифторуксусная кислота, хлористоводородная кислота, муравьиная кислота, в подходящем растворителе, таком как метиленхлорид, при температуре, находящейся в пределах от 10°C до комнатной температуры.

Взаимодействие соединения формулы (IV) с соединением формулы (VIII), где X представляет собой подходящую уходящую группу, может проводиться в присутствии третичного основания, такого как триэтиламин, N-метилморфолин, N,N-диизопропилэтиламин или пиридин, в подходящем растворителе, таком как толуол, дихлорметан, хлороформ, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, ацетонитрил, диоксан или N,N-диметилформамид, при температуре, находящейся в пределах примерно от 10°C до температуры кипения с обратным холодильником. Взаимодействие между соединением формулы (IV) и соединением формулы (VIII) также может проводиться в присутствии третичного основания, связанного с полимерным носителем, такого как связанный с полистиролом N-метилморфолин, в подходящем растворителе, в частности, в толуоле, дихлорметане, хлороформе, диэтиловом эфире, тетрагидрофуране, ацетонитриле, диоксане или N,N-диметилформамиде, при комнатной температуре.

Взаимодействие соединения формулы (X) с получением соединения формулы (I) может проводиться с основанием, таким как гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия или карбонат калия, в подходящем растворителе, таком как смесь метанола или этанола с водой, при комнатной температуре. Взаимодействие соединения формулы (X) с получением соединения формулы (I) также может проводиться с использованием трисамина, связанного с полистиролом, в качестве основного агента.

Взаимодействие соединения формулы (IV) с соединением формулы (XI) с получением соединения формулы (I) может проводиться в присутствии основания, такого как триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, N-метилморфолин, в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил, диоксан, тетрагидрофуран, диметилформамид, при температуре, находящейся в пределах от комнатной температуры до температуры кипения с обратным холодильником.

Взаимодействие соединения формулы (I), где R_1 представляет собой 4-галогенфенилацетил, с соединением формулы (XII) с получением соединения формулы (I), где R_1 представляет собой 4-арилфенилацетил, может проводиться в присутствии основания, такого как CsF, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , и катализатора, такого как $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ в подходящей смеси растворителей, таких как диметоксиэтан и метанол, диоксан, тетрагидрофуран, диметоксиэтан, при температуре, находящейся в пределах от комнатной температуры до температуры кипения с обратным холодильником.

Взаимодействие соединения формулы (I), где R_1 представляет собой 4-галогенфенилацетил, с пинаколовым эфиром дибороновой кислоты с получением соединения формулы (XIII) может проводиться в присутствии основания, такого как ацетат калия, триэтиламин, и катализатора, такого как PdCl_2 (дифенилфосфинферроцен), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, в подходящем растворителе, таком как диметилформамид, диоксан, диметилсульфоксид, диметоксиэтан, ацетонитрил, при температуре, находящейся в пределах от комнатной температуры до температуры кипения с обратным холодильником.

Взаимодействие соединения формулы (XIII) с соединением формулы (XIV) может проводиться в присутствии подходящего катализатора, такого как $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, и K_3PO_4 , K_2CO_3 , Na_2CO_3 , в подходящем растворителе, таком как диметилформамид, диоксан, тетрагидрофуран, диметоксиэтан.

Соединения формулы (I) и промежуточные продукты для их получения в виде форм на полимерном носителе могут быть легко получены согласно принятым способам, известным в данной области; см., например, *Tetrahedron Letters* 38 (15), 2629-2632 (1997).

Сходным образом, преобразование этих связанных с полимером форм в свободные соединения проводится согласно принятым процедурам кислотного гидролиза.

Также необязательное преобразование соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I) может проводиться известными способами. Необязательное образование соли соединения формулы (I) или преобразование соли в свободное соединение, а также разделение смеси изомеров на отдельные изомеры, может проводиться общепринятыми способами.

Соединения формул (II), (VIII), где X представляет собой гидрокси- или удаляемую группу, как определено выше, (XI), (XII) и (XIV) известны или могут быть получены общепринятыми способами.

При получении соединений формулы (I) необязательные функциональные группы как в исходном продукте, так и в его промежуточных продуктах, которые могут вызывать нежелательные побочные реакции, предпочтительно защищаются общепринятыми способами. Сходным образом, преобразование этих защищенных соединений в свободные соединения с удаленными защитными группами может проводиться согласно хорошо известным процедурам.

Фармакология

Соединения формулы (I) активны как ингибиторы cdk/циклина, поскольку они дают положительные результаты при тестировании по следующей процедуре.

Ингибиторную активность предполагаемых ингибиторов cdk/циклина, и силу действия выбранных соединений определяли способом анализа, основанным на использовании 96-луночного планшета Multiscreen PH (Millipore), на дно каждой лунки которого помещена фосфоцеллюлозная фильтровальная бумага, обеспечивающая связывание положительно заряженного субстрата после стадии промывки/фльтрации.

При переносе с помощью сериновой/треониновой киназы радиоактивно меченной фосфатной группы на связанный с фильтром гистон испускаемое излучение измеряли в сцинтиляционном счетчике.

Анализ ингибирования активности cdk/циклина А проводили по следующему протоколу:

киназная реакция: 1,5 мкМ субстрата гистона H1, 25 мкМ АТФ (0,5 мкКи P33g-АТФ), 10 нг комплекса циклин А/cdk2, 10 мкМ ингибитора в конечном объеме 100 мкл буфера (TRIS HCl 10 мМ pH 7,5, MgCl₂ 10 мМ, 7,5 мМ ДТТ) добавляли в каждую лунку 96-луночного планшета с U-образным дном. После 10 мин инкубации при 37°C реакцию останавливали 20 мкл ЭДТА 120 мМ.

Связывание: из каждой лунки переносили 100 мкл в планшет Multiscreen, чтобы позволить субстрату связаться с фосфоцеллюлозным фильтром. Затем планшеты отмывали 3 раза 150 мкл/лунку PBS, не содержащего Ca⁺⁺/Mg⁺⁺, и фильтровали посредством системы фильтрации Multiscreen.

Детекция: фильтры высушивали при 37°C, затем добавляли 100 мкл/лунку сцинтиллятора, и проводили детекцию меченного ³³P гистона путем счета радиоактивности на приборе Top-Count.

Результаты: данные анализировали и представляли в виде % ингибирования по отношению к общей активности фермента (=100%).

Все соединения, проявляющие ингибирование >50%, анализировали далее с целью изучения и определения кинетического профиля ингибитора через расчет K_i.

Применяемый протокол был тем же, что описан выше, кроме концентраций АТФ и субстрата. Концентрации АТФ и гистона варьировали: 4, 8, 12, 24, 48 мкМ для АТФ (содержит пропорционально разведенный P33g-АТФ) и 0,4, 0,8, 1,2, 2,4, 4,8 мкМ для гистона использовали при отсутствии и присутствии двух разных, должным образом выбранных концентраций ингибитора.

Экспериментальные данные анализировали посредством компьютерной программы «SigmaPlot» с целью определения K_i с использованием уравнения случайной системы двух реагентов:

$$V = \frac{V_{max} (A)(B)}{K_A + K_B + (A)(B)/a_{KAKB}}$$

где А = АТФ и В = гистон H1.

Кроме того, ингибиторную активность предполагаемых ингибиторов cdk/циклина и силу действия выбранных соединений определяли с использованием способа анализа, основанного на SPA (Scintillation Proximity Assay) в 96-луночном планшете. Анализ основан на способности покрытых стрептавидином гранул для SPA захватывать биотинилированный пептид, происходящий из сайта фосфорилирования гистона.

При переносе с помощью сериновой/треониновой киназы радиоактивно меченной фосфатной группы на биотинилированный пептид гистона испускаемое излучение измеряли в сцинтиляционном счетчике.

Анализ ингибирования активности cdk5/p25 проводили по следующему протоколу; Киназная реакция: 1,0 мкМ биотинилированного пептида гистона, 0,25 мкКи P33g-АТФ, 4 нМ комплекса cdk5/p25, 0-100 мкМ ингибитора в конечном объеме 100 мкл буфера (Hepes 20 мМ pH7,5, MgCl₂ 15 мМ, 1 мМ ДТТ) добавляли в каждую лунку 96-луночного планшета с U-образным дном. После 30 мин инкубации при 37°C реакцию останавливали добавлением 500 мкг гранул SPA в фосфатно-солевом буфере, содержащем 0,1% Triton X-100, 50 мМ АТФ и 5 мМ ЭДТА. Гранулам давали осесть, и определяли радиоактивность, включая в меченные ³³P пептиды на сцинтиляционном счетчике Top Count.

Результаты: данные анализировали и представляли в виде % ингибирования, используя формулу:

$$100 \times (1 - (\text{неизвестное-фон}) / (\text{ферм.контроль-фон})),$$

Значения IC₅₀ рассчитывали с использованием вариации логарифмического уравнения с четырьмя параметрами:

$$Y = 100/[1 + 10^{\{(LogEC50 - X) \cdot \text{наклон}\}}],$$

где $X = \log(\text{мкМ})$ и $Y = \%$ ингибирования.

Поэтому соединения формулы (I) могут использоваться для подавления нерегулируемой пролиферации опухолевых клеток, следовательно, для терапии при лечении различных опухолей, таких как, в частности, карциномы, например, карцинома молочной железы, карцинома, карцинома мочевого пузыря, карцинома толстого кишечника, опухоли эндометрия и яичников, саркомы, например, саркомы мягких тканей и кости, и гематологические злокачественные состояния, как, например, лейкемии.

Кроме того, соединения формулы (I) также могут использоваться при лечении других нарушений клеточной пролиферации, таких как псориаз, пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, ассоциированная с атеросклерозом и постхирургические стеноз и рестеноз, и при лечении болезни Альцгеймера.

Соединения по настоящему изобретению могут назначаться как в виде отдельных средств, так, альтернативно, и в комбинации с известными противораковыми способами лечения, такими как, радиационная терапия или химиотерапевтический режим в комбинации с цитостатическими или цитотоксическими средствами, антибиотикоподобными средствами, алкилирующими средствами, средствами-антиметаболитами, гормональными средствами, иммунологическими средствами, интерфероноподобными средствами, ингибиторами циклооксигеназы (например, ингибиторами COX-2), ингибиторами матриксных металлопротеаз, ингибиторами теломеразы, ингибиторами тирозиновых киназ, средствами-антагонистами рецепторов факторов роста, анти-HER средствами, анти-EGFR средствами, средствами, действующими против ангиогенеза, ингибиторами фарнезил-трансферазы, ингибиторами пути трансдукции сигнала raf-raf, ингибиторами клеточного цикла, другими ингибиторами cdk, тубулинсвязывающими средствами, ингибиторами топоизомеразы I, ингибиторами топоизомеразы II, и тому подобное.

В качестве примера, соединения по изобретению могут назначаться в комбинации с одним или более химиотерапевтическими средствами, такими как, в частности, таксан, производные таксана, инкапсулированные таксаны, СРТ-11, производные камптотецина, гликозиды антрациклина, например, доксорубин, идарубин, эпирубин, этопозид, навелбин, винбластин, карбоплатин, цисплатин, эстрамустин, целекоксиб, Sugen SU-5416, Sugen SU-6668, Herceptin, и тому подобное, необязательно с их липосомными композициями.

Такие комбинированные продукты, если они составляются в виде фиксированной дозы, задействуют соединения данного изобретения в рамках интервала дозировки, описанного ниже, и другое фармакологически активное средство в рамках утвержденного интервала дозировки.

Соединения формулы (I) могут использоваться последовательно с известными противораковыми средствами, когда комбинированная композиция является неприемлемой.

Соединения формулы (I) по настоящему изобретению, подходящие для введения млекопитающим, например, человеку, могут вводиться обычными путями и в дозировке, величина которой зависит от возраста, веса, условий жизни пациента и пути введения.

Например, подходящая дозировка, адаптированная для перорального введения соединения формулы (I), может изменяться от 10 до примерно 500 мг на дозу, от 1 до 5 раз ежедневно. Соединения по изобретению могут вводиться в различных дозированных формах, например, перорально в форме таблеток, капсул, таблеток, покрытых сахаром или пленкой, жидких растворов или суспензий; ректально в форме суппозиториев; парентерально, например, внутримышечно или путем внутривенной и/или внутритекальной и/или внутриспинальной инъекции или инфузии.

Настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции, включающие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соли в ассоциации с фармацевтически приемлемым наполнителем, который может быть носителем или разбавителем.

Фармацевтические композиции, содержащие соединения по изобретению, обычно получают, следуя принятым способам, и вводят в фармацевтически приемлемой форме.

Например, твердые пероральные формы могут содержать, совместно с активным соединением, разбавители, например, лактозу, декстрозу сахарозу, сахарозу, целлюлозу, кукурузный крахмал или картофельный крахмал; смазки, например, диоксид кремния, тальк, стеариновую кислоту, стеарат магния или кальция и/или полиэтиленгликоли; связывающие средства, например, крахмалы, гуммиарабик, желатин, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу или поливинилпирролидон; дезинтегрирующие средства, например, крахмал, альгиновую кислоту, альгинаты или крахмальный гликолят натрия; шипучие смеси; красители; подсластители; смачивающие средства, такие как лецитин, полисорбаты, лаурилсульфаты, и, вообще, нетоксичные и фармакологически не активные вещества, используемые в фармацевтических композициях. Эти фармацевтические препараты могут производиться известным способом, например, посредством процедур смешивания, гранулирования, таблетирования, покрытия сахаром или покрытия пленкой.

Жидкие дисперсии для перорального введения могут представлять собой, например, сиропы, эмульсии и суспензии.

Сиропы могут содержать в качестве носителей, например, сахарозу или сахарозу с глицерином, и/или маннит и сорбит.

Суспензии и эмульсии могут содержать в качестве носителей, например, натуральную смолу, агар, альгинат натрия, пектин, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу или поливиниловый спирт.

Суспензии или растворы для внутримышечных инъекций могут содержать, совместно с активным соединением, фармацевтически приемлемый носитель, например, стерильную воду, оливковое масло, этилолеат, гликоли, например, пропиленгликоль и, если требуется, подходящее количество лидокаина гидрохлорида.

Суспензии или растворы для внутривенных инъекций или инфузий могут содержать в качестве носителя, например, стерильную воду, или, предпочтительно, они могут находиться в виде стерильных водных изотонических солевых растворов, или они могут содержать в качестве носителя пропиленгликоль.

Суппозитории могут содержать вместе с активным компонентом фармацевтически приемлемый носитель, например, масло какао, полиэтиленгликоль, поверхностно-активное вещество на основе полиоксисетиленового сорбитанового эфира жирной кислоты или лецитин.

Примеры

После того, как данное изобретение было подробно описано, дальнейшее понимание может быть достигнуто при обращении к конкретным примерам, которые приведены здесь только для целей иллюстрации, и не предназначены для ограничений, кроме специально определенных по-другому случаев.

Пример 1. N-(5-Циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2,2-дифенилацетамид.

К раствору 45,6 мг (0,215 ммоль) дифенилуксусной кислоты в 3 мл дихлорметана при 0°C добавляли 41,2 мг (0,215 ммоль) гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида.

Через 1 ч при той же температуре при перемешивании добавляли 40 мг (0,179 ммоль) трет-бутил-3-амино-5-циклопропил-1Н-пиразол-1-карбоксилата. Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, упаривали досуха, получая после колоночной хроматографии (гексан-этилацетат) 60 мг (80% выход) N-(5-циклопропил-1-третбутоксикарбонилпиразол-3-ил)-2,2-дифенилацетамида. Этот промежуточный продукт подвергали гидролизу с помощью 15 мл трифторуксусной кислоты, 10% об./об. в дихлорметане, в течение часа. Затем растворитель выпаривали в вакууме. Осадок снова растворяли в дихлорметане и промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и упаривали, получая 42 мг (92% выход) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д.: 0,62 (м, 2H, циклопропил СНН + СНН); 0,88 (м, 2H, циклопропил СНН + СНН); 1,81 (ддд, 1H, J=5,2; 5,2; 8,4; 8,4, циклопропил СН); 5,17 (с, 1H, СНPh₂); 6,17 (с, 1H, пиразол СН); 7,30 (м, 10H, фенил СН); 10,6 (с, 1H, амидная NH); 12,04 (с, 1H, пиразол NH).

ESI(+)-МС: m/z 318 (100, МН+).

Т.пл. 218-220°C.

Аналогичным образом были получены следующие продукты, исходя из соответствующей карбоновой кислоты:

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-метил-5-фенил-3-фурамид;

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д.: 7,6-7,3 (м, 5H, Ph), 6,24 (с, 1H, СН-пиразол), 2,6 (с, 3H, СН₃); 1,83 (м, 1H, циклопропил-СН);

ESI(+)-МС: m/z 308 (100, МН+);

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2,5-диметил-1-(2-тиенилметил)-1Н-пиррол-3-карбоксамид;

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 7,41 (дд, J=5-1,2 Гц, 5H, SCH), 6,48 (с, 1H, СН-пиррол), 6,09 (с, 1H, СН-пиразол); 1,83 (м, 1H, циклопропил-СН);

ESI (+) МС: m/z 341 (100, МН+);

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-5-(метилсульфонил)-2-тиофенкарбоксамид; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 7,41 (дд, J=5-1,2 Гц, 5H, SCH), 6,48 (с, 1H, СН-пиррол), 6,09 (с, 1H, СН-пиразол); 1,83 (м, 1H, циклопропил-СН);

ESI (+) МС: m/z 312 (100, МН+);

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-оксо-4-фенил-3-бутенамид;

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 7,8 (м, 3H, СН-о-Ph + СН-4), 6,48 (с, 4H, СН-m,p-Ph + СН-3), 6,25 (с, 1H, СН-пиразол); 1,85 (м, 1H, циклопропил-СН);

ESI (+) МС: m/z 282 (100, МН+);

2-амино-N-(4-{2-[(N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил} фенил)ацетамид;

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 10,36 (с, 1H, NHCO), 7,20 (д, J=8,5 Гц, 2H, СН-о-Ph), 6,09 (с, 1H, СН-пиразол); 3,49 (с, 2H, СОСН₂НН₂), 1,81 (м, 1H, циклопропил-СН);

ESI (+) МС: m/z 314 (100, МН+);

2-[4-(аминометил)фенил]-N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)ацетамид.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 10,36 (с, 1H, NHCO), 7,47 (д, J=8,5 Гц, 4H, Ph), 6,08 (с, 1H, СН-пиразол); 3,48 (с, 2H, СОСН₂), 1,81 (м, 1H, циклопропил-СН);

ESI (+) МС: m/z 271 (100, МН+);

N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-[4-(2-оксо-1-пирролидинил) фенил] ацетамид; 1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,37 (с, 1Н, NHCO), 7,55 (дд, J=9,2-2,5 Гц, 2Н, m-Ph), 6,09 (с, 1Н, СН-пиразол); 3,52 (с, 2Н, СОСН₂), 1,81 (м, 1Н, циклопропил-СН);

ESI (+) МС: m/z 325 (100, МН+);

4-[2-[(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил} бензамид; 1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,45 (с, 1Н, NHCO), 7,77 (дд, J=6,5-1,8 Гц, 2Н, m-Ph), 6,09 (с, 1Н, СН-пиразол); 3,61 (с, 2Н, СОСН₂), 1,81 (м, 1Н, циклопропил-СН);

ESI (+) МС: m/z 285 (100, МН+);

2-[4-(ацетиламино)фенил]-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)ацетамид;
1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 7,46 (д, J=8,5 Гц, 2Н, m-Ph), 6,09 (с, 1Н, СН-пиразол); 3,48 (с, 2Н, СОСН₂), 1,81 (м, 1Н, циклопропил-СН);

ESI (+) МС: m/z 299 (100, МН+);

N-{2-[(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}бензамид;
1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 7,9-7,4 (м, 5Н, Ph), 6,12 (с, 1Н, СН-пиразол); 3,99 (д, J=6 Гц, 2Н, СОСН₂), 1,80 (м, 1Н, циклопропил-СН);

ESI (+) МС: m/z 285 (100, МН+);

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2-нафтил)ацетамид;
1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 6,10 (с, 1Н, СН-пиразол); 3,73 (с, 2Н, СОСН₂), 1,80 (м, 1Н, циклопропил-СН);

ESI (+) МС: m/z 292 (100, МН+);

5-хлор-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-тиофенкарбоксамид;
1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 7,91 (д, J=4 Гц, 1Н, СНССl), 6,20 (с, 1Н, СН-пиразол); 1,85 (м, 1Н, циклопропил-СН); ESI (+) МС: m/z 268 (100, МН+);

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(1-пирролидинил)фенил]ацетамид;
1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 6,44 (д, J=6,5 Гц, 2Н, СН-m-Ph), 6,07 (с, 1Н, СН-пиразол); 3,37 (с, 2Н, СОСН₂), 1,81 (м, 1Н, циклопропил-СН);

ESI (+) МС: m/z 311 (100, МН+);

(2S)-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(6-метокси-2-нафтил)пропанамид;
1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 6,11 (с, 1Н, СН-пиразол); 3,89 (кв, J=6 Гц, 1Н, СОСН), 3,83 (с, 3Н, ОСН₃), 1,81 (м, 1Н, циклопропил-СН);

ESI (+) МС: m/z 336 (100, МН+);

N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-(3-метоксифенил)ацетамид;

Т.пл. 118-120°C.

N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-(4-нитрофенил)ацетамид;

т.пл. 183-185°C.

2-[5-(бензилокси)-1Н-индол-3-ил]-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ил)ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(5-гидрокси-1Н-индол-3-ил)ацетамид;

2-[1-(4-хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ил]-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3-гидроксифенил)ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-гидрокси-2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4-бромметилфенил)ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[2-(формиламино)-1,3-тиазол-4-ил]-2-(метоксиимино)этанамид;

2-[5-(хлорацетил)-2-тиенил]-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2-метил-1Н-индол-3-ил)ацетамид;

2-хлор-N-(5-{2-[(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2-гидрокси-2-дифенил)ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2,6-дигидрокси-4-пиримидинил)ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3-хлор-4-гидроксифенил)ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(7-метокси-2-оксо-2Н-хромен-4-ил)ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2-ацетиламино-2-фенил)ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(1-метилимидазол-4-ил)ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2-бром-2-фенил)ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4-бензилокси-3-метоксифенил)ацетамид;

(2S)-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-гидрокси-2-фенилэтанамид;

1-(4-хлорофенил)-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)циклопентанкарбоксамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(1Н-индол-3-ил)оксоацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3,4-дигидроксифенил)ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-бензилоксикарбонил-2-фенилацетамид;

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3-метил-1-бензотиен-2-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2-тиенил)ацетамид;
 5-циклогексил-1-(4-{2-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}бензил)-2-аминопентандиоат;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4-изобутилфенил)пропанамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-4-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4-гидроксифенил)ацетамид;
 2-циклопентил-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-фенилацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2-фурил)-2-оксоацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(5-бром-1H-индол-3-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-3-фуранил)ацетамид;
 2-хлор-2,2-бис(2-хлорфенил)-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-гидрокси-2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)ацетамид;
 2-(5-бром-3-пиридинил)-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-оксо-2H-пиран-5-карбоксамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2,4-динитрофенил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3-бром-4-метоксифенил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-3-гидрокси-2-фенилпропанамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3-фтор-4-гидроксифенил)ацетамид;
 2-{2-[(хлорацетил)амино]-1,3-тиазол-5-ил}-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(метоксиимино)этанамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-1-фенилциклопропанкарбоксамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2,5-дигидроксифенил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[2-(2,4-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(5-метокси-3-гидрокси-2-пропилфенил)ацетамид;
 (2R)-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(2-фтор[1,1'-бифенил]4-ил)пропанамид;
 2-{4-[(аминокарбонил)амино]фенил}-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;
 2-{4-[(2-амино-2-оксоэтил)амино]фенил}-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(5-метил-2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)ацетамид;
 4-бром-N-(4-{2-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}-1,3-тиазол-2-ил)бензамид;
 2-[2-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-1,3-тиазол-5-ил]-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;
 N-(4-{2-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}-1,3-тиазол-2-ил)-2-(пиридинилсульфанил)ацетамид;
 N-(4-{2-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}-1,3-тиазол-2-ил)-2-(изопропилсульфанил)ацетамид;
 2-(5-{[(4-хлорфенил)сульфанил]ацетил}-2-тиенил)-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;
 2-(5-хлор-3-метил-1-бензотиен-2-ил)-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2-иодофенил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-9H-ксантен-9-карбоксамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)ацетамид;
 2-[2-(4-хлорфенил)-5-метил-1,3-тиазол-4-ил]-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;
 N-(4-{2-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}-1,3-тиазол-2-ил)бензамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(6-метокси-2-нафтил)акриламид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2-гидроксифенил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2,3-ди(2-тиенил)-2-пропенамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[2-(2-пиразинил)-1,3-тиазол-4-ил]ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2,5-дибром-3-тиенил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4-метилсульфониламинофенил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-{4-[2-(4-метил-1-пиперазинил)этокси]фенил}ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-{4-[2-(1-пирролидинил)этокси]фенил}ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-{4-(2-амино-2-оксоэтокси)фенил}ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-фенокси-2-метилпропанамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4-хлорфеноксипропанамид);
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2-нитрофеноксипропанамид);
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(5-изопропил-2-метил-1H-индол-3-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3-метоксифенил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-метил-2-(2-метил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)пропанамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[2-(4-метоксифенил)-4-оксо-4H-хромен-6-ил]ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(6-хлор-2,3-дигидро-1H-инден-3-ил)бутанамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)фенил]гексанамид;

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-фенил-3-(4-пиридинил)пропенамид;
 2-[1,1'-бифенил]-4-ил-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)бутанамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)фенил]пропанамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)фенил]бутанамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-(2S)-2-[4-(1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)фенил]пропанамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(5-амино-4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)фенил]пента-
 намид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4-бензилоксифенил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-{4-[(3,3-диэтил-4-оксо-2-азетидинил)окси]фенил}ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(5,6-диметил-1H-бензимидазол-1-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4-пиридилсульфанил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(1H-тетразол-1-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(тетразоло[1,5b]пиридазин-6-илсульфанил)ацетамид;
 2-[1,1'-бифенил]-4-ил-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-гидроксиацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-циклогексен-1-карбоксамида;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-оксо-2H-пиран-4-карбоксамида;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-3-бром-2,2-дифенилпропанамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-4,4-бис(4-метилфенил)-3-бутенамида;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4-гидрокси-5-изопропил-2-метилфенил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4-нитрофенил)бутенамида;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3,4-дигидро-1-нафтил)бутанамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-1,4-бензодиоксин-2-карбоксамида;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-3-фенил-1,4-бензодиоксин-2-карбоксамида;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-4-оксо-4H-хромен-2-карбоксамида;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-4-хиолинкарбоксамида;
 2-анилино-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)ацетамид.

Пример 2. 2-(1,3-Бензодиоксол-5-ил)-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)ацетамид.

К раствору 96,8 мг (0,537 ммоль) 2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)уксусной кислоты в 3 мл дихлорметана добавляли 360 мг (0,720 ммоль) дициклогексилкарбодиимида на полистирольном носителе (загрузка = 2 ммоль/г) и 40 мг (0,179 ммоль) трет-бутил-3-амино-5-циклопропил-1H-пиразол-1-карбоксилата. Смесь выдерживали при комнатной температуре при перемешивании в течение 96 ч и после этого фильтровали, промывали несколько раз дихлорметаном и упаривали досуха. Остаток снова растворяли в 3 мл 10% об./об. трифторуксусной кислоты в дихлорметане и промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Органический слой упаривали досуха с получением после растирания с диэтиловым эфиром 32 мг (63% выход) указанного в заголовке соединения.

ESI(+) MS: m/z 268(100, MH+).

Т.пл. 174-176°C.

Аналогичным образом получали следующие продукты:

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3,5-дифторфенил)ацетамид;
 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,48 (с, 1H, NHCO), 7,1-6,9 (м, 3H, Ph), 6,09 (с, 1H, СН-пиразол), 3,61 (с, 2H, СОСН2), 1,82 (м, 1H, циклопропил-СН);
 ESI(+) MS: m/z 278(100, MH+);

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2,4-дифторфенил)ацетамид;
 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,46 (с, 1H, NHCO), 7,4-7,0 (м, 3H, Ph), 6,07 (с, 1H, СН-пиразол), 3,62 (с, 2H, СОСН2), 1,82 (м, 1H, циклопропил-СН);
 ESI(+) MS: m/z 278(100, MH+);

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2-хлор-6-фторфенил)ацетамид;
 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,55 (с, 1H, NHCO), 7,3-7,1 (м, 3H, Ph), 6,05 (с, 1H, СН-пиразол), 3,80 (с, 2H, СОСН2), 1,82 (м, 1H, циклопропил-СН);
 ESI(+) MS: m/z 294(100, MH+);

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4-метилсульфонилфенил)ацетамид;
 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,54 (с, 1H, NHCO), 7,54 (дд, J=6,5-2 Гц, 2H, СН-о-Ph), 6,08 (с, 1H, СН-пиразол), 3,70 (с, 2H, СОСН2), 1,81 (м, 1H, циклопропил-СН);
 ESI(+) MS: m/z 320(100, MH+);

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]ацетамид;
 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,56 (с, 1H, NHCO), 6,08 (с, 1H, СН-пиразол), 3,83 (с, 2H, СОСН2), 1,81 (м, 1H, циклопропил-СН);
 ESI(+) MS: m/z 378(100, MH+);

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2,5-дифторфенил)ацетамид;

1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,48 (с, 1Н, NHCO), 7,2-7,0 (м, 3Н, Ph), 6,08 (с, 1Н, СН-пиразол), 3,65 (с, 2Н, СОСН₂), 1,81 (м, 1Н, циклопропил-СН);
ESI (+) МС: m/z 278 (100, МН+);
N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2-нитро-4-трифторметилфенил)ацетамид;
1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,56 (с, 1Н, NHCO), 7,78 (д, J=8 Гц, 1Н, СН-о-Ph) , 6,01 (с, 1Н, СН-пиразол), 4,14 (с, 2Н, СОСН₂), 1,81 (м, 1Н, циклопропил-СН);
ESI (+) МС: m/z 355 (100, МН+);
N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2,6-дифторфенил)ацетамид;
1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,52 (с, 1Н, NHCO), 7,4-7,0 (м, 3Н, Ph), 6,06 (с, 1Н, СН-пиразол), 3,68 (с, 2Н, СОСН₂), 1,81 (м, 1Н, циклопропил-СН);
ESI (+) МС: m/z 278 (100, МН+);
N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2-фторфенил)ацетамид;
1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,45 (с, 1Н, NHCO), 7,3-7,1 (м, 4Н, Ph), 6,08 (с, 1Н, СН-пиразол), 3,64 (с, 2Н, СОСН₂), 1,81 (м, 1Н, циклопропил-СН);
ESI (+) МС: m/z 260 (100, МН+);
N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2-трифторметилфенил) ацетамид;
1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,45 (с, 1Н, NHCO), 7,6-7,4 (м, 4Н, Ph) , 6,06 (с, 1Н, СН-пиразол), 3,83 (с, 2Н, СОСН₂), 1,81 (м, 1Н, циклопропил-СН);
ESI (+) МС: m/z 310 (100, МН+) ;
N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3-фторфенил)ацетамид;
1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,46 (с, 1Н, NHCO), 7,3-7,0 (м, 4Н, Ph), 6,08 (с, 1Н, СН-пиразол), 3,58 (с, 2Н, СОСН₂), 1,81 (м, 1Н, циклопропил-СН);
ESI (+) МС: m/z 260 (100, МН+);
N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3-бромфенил)ацетамид;
1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,46 (с, 1Н, NHCO), 7,5-7,2 (м, 4Н, Ph), 6,08 (с, 1Н, СН-пиразол), 3,56 (с, 2Н, СОСН₂), 1,81 (м, 1Н, циклопропил-СН);
ESI (+) МС: m/z 320 (100, МН+);
N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3,4-дихлорфенил)ацетамид;
1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,49 (с, 1Н, NHCO), 6,08 (с, 1Н, СН-пиразол), 3,59 (с, 2Н, СОСН₂), 1,81 (м, 1Н, циклопропил-СН);
ESI (+) МС: m/z 310 (100, МН+);
N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3-трифторметилфенил)ацетамид;
1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,51 (с, 1Н, NHCO), 6,08 (с, 1Н, СН-пиразол), 3,68 (с, 2Н, СОСН₂), 1,81 (м, 1Н, циклопропил-СН) ;
ESI (+) МС: m/z 310 (100, МН+);
N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2,6-дихлорфенил)ацетамид;
1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,54 (с, 1Н, NHCO) , 7,5-7,3 (м, 3Н, Ph), 6,04 (с, 1Н, СН-пиразол), 3,96 (с, 2Н, СОСН₂), 1,81 (м, 1Н, циклопропил-СН);
ESI (+) МС: m/z 310 (100, МН+);
N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3,4-дифторфенил)ацетамид;
1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,43 (с, 1Н, NHCO), 6,08 (с, 1Н, СН-пиразол), 3,57 (с, 2Н, СОСН₂), 1,81 (м, 1Н, циклопропил-СН);
ESI (+) МС: m/z 278 (100, МН+);
N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3,5-диметоксифенил)ацетамид; 1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,35 (с, 1Н, NHCO), 6,45 (д, J=2,4 Гц, 2Н, СН-о-Ph) , 6,08 (с, 1Н, СН-пиразол), 3,78 (с, 2Н, СОСН₂), 1,81 (м, 1Н, циклопропил-СН);
ESI (+) МС: m/z 302 (100, МН+);
N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3-метилфенил)ацетамид;
1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,38 (с, 1Н, NHCO), 7,2-7,0 (м, 4Н, Ph), 6,08 (с, 1Н, СН-пиразол), 3,50 (с, 2Н, СОСН₂), 1,81 (м, 1Н, циклопропил-СН);
ESI (+) МС: m/z 256 (100, МН+);
N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2-метилфенил)ацетамид;
1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,37 (с, 1Н, NHCO), 7,2-7,0 (м, 4Н, Ph), 6,08 (с, 1Н, СН-пиразол), 3,59 (с, 2Н, СОСН₂), 1,81 (м, 1Н, циклопропил-СН);
ESI (+) МС: m/z 256 (100, МН+);
N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4-гидрокси-3-нитрофенил)ацетамид;
1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,45 (с, 1Н, NHCO), 6,08 (с, 1Н, СН-пиразол), 3,54 (с, 2Н, СОСН₂), 1,81 (м, 1Н, циклопропил-СН) ;
ESI (+) МС: m/z 303 (100, МН+);
N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4-этоксифенил)ацетамид;
1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,35 (с, 1Н, NHCO) , 6,07 (с, 1Н, СН-пиразол), 3,96 (кв, J=7 Гц, 2Н, ОСН₂), 3,45 (с, 2Н, СОСН₂), 1,81 (м, 1Н, циклопропил-СН);

ESI (+) MS: m/z 286 (100, MH⁺);
N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2,4,6-триметилфенил)ацетамид;
1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 10,31 (с, 1H, NHCO) , 6,78 (с, 2H, Ph), 6,05 (с, 1H, СН-пиразол), 3,60 (с, 2H, СОСН₂), 1,81 (м, 1H, циклопропил-СН);
ESI (+) MS: m/z 284 (100, MH⁺);
N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4-трифторметоксифенил)ацетамид;
1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 10,48 (с, 1H, NHCO), 7,4-7,2 (м, 4H, Ph), 6,08 (с, 1H, СН-пиразол) 3,60 (с, 2H, СОСН₂), 1,81 (м, 1H, циклопропил-СН);
ESI (+) MS: m/z 326 (100, MH⁺);
N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2-нитрофенил)ацетамид;
1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 10,47 (с, 1H, NHCO), 8,0-7,5 (м, 4H, Ph), 6,01 (с, 1H, СН-пиразол), 4,03 (с, 2H, СОСН₂), 1,81 (м, 1H, циклопропил-СН);
ESI (+) MS: m/z 287 (100, MH⁺);
N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3,4,5-триметоксифенил)ацетамид;
1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 10,36 (с, 1H, NHCO), 6,60 (с, 2H, Ph), 6,08 (с, 1H, СН-пиразол), 3,60 (с, 2H, СОСН₂), 1,81 (м, 1H, циклопропил-СН);
ESI (+) MS: m/z 332 (100, MH⁺);
N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2-метоксифенил)ацетамид;
1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 10,22 (с, 1H, NHCO), 7,2-6,8 (м, 4H, Ph), 6,07 (с, 1H, СН-пиразол), 3,54 (с, 2H, СОСН₂), 1,81 (м, 1H, циклопропил-СН);
ESI (+) MS: m/z 272 (100, MH⁺);
N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4-бутоксифенил)ацетамид;
1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 10,35 (с, 1H, NHCO), 7,17 (дд, J=7-2 Гц, 2H, СН-о-Ph), 6,07 (с, 1H, СН-пиразол), 3,45 (с, 2H, СОСН₂), 1,81 (м, 1H, циклопропил-СН);
ESI (+) MS: m/z 314 (100, MH⁺);
N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(пентафторфенил)ацетамид;
1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 10,63 (с, 1H, NHCO), 6,07 (с, 1H, СН-пиразол), 3,80 (с, 2H, СОСН₂), 1,81 (м, 1H, циклопропил-СН);
ESI (+) MS: m/z 332 (100, MH⁺);
N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4-метилсульфанилфенил)ацетамид;
1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 10,40 (с, 1H, NHCO), 7,20 (м, 4H, Ph) , 6,07 (с, 1H, СН-пиразол), 3,50 (с, 2H, СОСН₂) , 1,81 (м, 1H, циклопропил-СН);
ESI (+) MS: m/z 288 (100, MH⁺);
N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2-бромфенил)ацетамид;
1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 10,44 (с, 1H, NHCO), 7,6-7,2 (м, 4H, Ph), 6,08 (с, 1H, СН-пиразол), 3,76 (с, 2H, СОСН₂), 1,81 (м, 1H, циклопропил-СН);
ESI (+) MS: m/z 320 (100, MH⁺);
N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[2,5-бис(трифторметил)фенил]ацетамид;
1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 10,55 (с, 1H, NHCO), 8,0-7,8 (м, 3H, Ph), 6,05 (с, 1H, СН-пиразол), 3,98 (с, 2H, СОСН₂), 1,81 (м, 1H, циклопропил-СН);
ESI (+) MS: m/z 378 (100, MH⁺);
N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3-нитрофенил)ацетамид;
1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 10,56 (с, 1H, NHCO), 6,09 (с, 1H, СН-пиразол), 3,74 (с, 2H, СОСН₂), 1,81 (м, 1H, циклопропил-СН);
ESI (+) MS: m/z 287 (100, MH⁺);
N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2,4-дихлорфенил)ацетамид;
1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 10,48 (с, 1H, NHCO), 7,6-7,4 (м, 3H, Ph), 6,07 (с, 1H, СН-пиразол), 3,75 (с, 2H, СОСН₂), 1,82 (м, 1H, циклопропил-СН);
ESI (+) MS: m/z 310 (100, MH⁺);
N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)ацетамид;
1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 10,33 (с, 1H, NHCO), 7,04 (с, 2H, Ph), 6,08 (с, 1H, СН-пиразол), 3,40 (с, 2H, СОСН₂), 1,81 (м, 1H, циклопропил-СН);
ESI (+) MS: m/z 370 (100, MH⁺);
N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2,3,6-трифторфенил)ацетамид;
1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 10,58 (с, 1H, NHCO), 7,4-7,1 (м, 2H, Ph), 6,06 (с, 1H, СН-пиразол), 3,74 (с, 2H, СОСН₂), 1,81 (м, 1H, циклопропил-СН);
ESI (+) MS: m/z 296 (100, MH⁺);
N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3-метилсульфониламинофенил)ацетамид;
1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 10,39 (с, 1H, NHCO), 6,08 (с, 1H, СН-пиразол), 3,58 (с, 2H, СОСН₂), 1,81 (м, 1H, циклопропил-СН);
ESI (+) MS: m/z 350 (100, MH⁺);
N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4-фторфенил)ацетамид;

1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,43 (с, 1Н, NHCO), 7,4-7,0 (м, 4Н, Ph), 6,08 (с, 1Н, СН-пиразол), 3,55 (с, 2Н, СОСН₂), 1,81 (м, 1Н, циклопропил-СН);
ESI (+) МС: m/z 260 (100, МН+);
N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-(2,3-дигидро-1Н-инден-5-ил)ацетамид;
1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,35 (с, 1Н, NHCO), 7,2-7,0 (м, 3Н, Ph), 6,07 (с, 1Н, СН-пиразол), 3,48 (с, 2Н, СОСН₂), 1,81 (м, 1Н, циклопропил-СН);
ESI (+) МС: m/z 282 (100, МН+);
N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[3-(2-амино-2-оксоэтокси)фенил]ацетамид;
1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,41 (с, 1Н, NHCO) , 6,08 (с, 1Н, СН-пиразол), 4,37 (с, 2Н, СОСН₂O), 1,81 (м, 1Н, циклопропил-СН);
ESI (+) МС: m/z 315 (100, МН+);
N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-{4-[2-оксо-2-(1-пирролидинил)этокси]фенил}ацетамид;
1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,37 (с, 1Н, NHCO), 6,07 (с, 1Н, СН-пиразол), 4,64 (с, 2Н, СОСН₂O), 1,81 (м, 1Н, циклопропил-СН);
ESI (+) МС: m/z 369 (100, МН+);
N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-(2-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропанамид;
1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,45 (с, 1Н, NHCO), 6,11 (с, 1Н, СН-пиразол), 3,82 (кв, J=7 Гц, 1Н, NHCOCH), 1,81 (м, 1Н, циклопропил-СН);
ESI (+) МС: m/z 350 (100, МН+);
N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-оксо-2-(2-тиенил)ацетамид;
1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,85 (с, 1Н, NHCO), 6,25 (с, 1Н, СН-пиразол), 1,81 (м, 1Н, циклопропил-СН);
ESI(+) МС: m/z 262 (100, МН+);
N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4-нитрофенил)пропанамид;
1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,51 (с, 1Н, NHCO), 6,11 (с, 1Н, СН-пиразол), 3,98 (кв, J=7 Гц, 1Н, NHCOCH), 1,81 (м, 1Н, циклопропил-СН);
ESI (+) МС: m/z 301 (100, МН+);
2-циклогексил-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фенилацетамид;
1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,36 (с, 1Н, NHCO), 7,4-7,1 (м, 5Н, Ph), 6,09 (с, 1Н, СН-пиразол), 3,15 (м, 1Н, NHCOCH), 1,80 (м, 1Н, циклопропил-СН);
ESI (+) МС: m/z 324 (100, МН+);
(2R)-N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-метокси-2-фенилэтанамид;
1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,23 (с, 1Н, NHCO), 7,4-7,2 (м, 5Н, Ph), 6,08 (с, 1Н, СН-пиразол), 4,83 (с, 1Н, NHCOCHPh), 1,81 (м, 1Н, циклопропил-СН);
ESI (+) МС: m/z 272 (100, МН+);
(2S)-2-амино-N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фенилэтанамид;
1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,95 (с, 1Н, NHCO), 7,5-7,4 (м, 5Н, Ph), 6,15 (с, 1Н, СН-пиразол), 4,99 (м, 1Н, NHCOCH), 1,82 (м, 1Н, циклопропил-СН);
ESI (+) МС: m/z 257 (100, МН+);
(2S)-N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-2,5-дигидро-1Н-пиррол-2-карбоксамид;
1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,18 (с, 1Н, NHCO), 6,14 (с, 1Н, СН-пиразол), 4,1-3,9 (м, 1Н, NHCOCH), 1,81 (м, 1Н, циклопропил-СН);
ESI (+) МС: m/z 219 (100, МН+);
N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2,4-дихлорфеноксид)ацетамид;
1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,37 (с, 1Н, NHCO), 6,12 (с, 1Н, СН-пиразол), 4,80 (с, 2Н, NHCOCH₂), 1,81 (м, 1Н, циклопропил-СН);
ESI (+) МС: m/z 226 (100, МН+);
N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-феноксидацетамид;
1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,30 (с, 1Н, NHCO), 7,26 (м, 2Н, СН-m-Ph), 6,13 (с, 1Н, СН-пиразол), 4,64 (с, 2Н, NHCOCH₂), 1,81 (м, 1Н, циклопропил-СН);
ESI (+) МС: m/z 258 (100, МН+);
(2S)-N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-метокси-2-фенилэтанамид;
1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,23 (с, 1Н, NHCO), 7,4-7,2 (м, 5Н, Ph), 6,08 (с, 1Н, СН-пиразол), 4,83 (с, 1Н, NHCOCHPh), 1,81 (м, 1Н, циклопропил-СН);
ESI (+) МС: m/z 272 (100, МН+);
(2S)-N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-3,3,3-трифтор-2-метокси-2-фенилпропанамид;
1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,30 (с, 1Н, NHCO), 7,5-7,4 (м, 5Н, Ph), 6,14 (с, 1Н, СН-пиразол) , 1,83 (м, 1Н, циклопропил-СН);
ESI (+) МС: m/z 340 (100, МН+);
N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-1-фенилциклопентан-1-карбоксамид;
1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,32 (с, 1Н, NHCO) , 6,09 (с, 1Н, СН-пиразол), 3,20 (м, 1Н, циклопентил-СН), 1,81 (м, 1Н, циклопропил-СН);

ESI (+) MS: m/z 310 (100, MH+);
 9H-флуорен-9-ил-(2S)-2-[[3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)амино]карбонил]-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилат;
 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, син/анти-изомеры) м.д. 10,67/10,45 (2s, 1H, NHCO), 6,20/6,05 (2c, 1H, CH-пиразол), 4,4-4,0 (м, 3H, COOCH₂CH);
 ESI (+) MS: m/z 441 (100, MH+);
 (1R)-2-[[3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)амино]-2-оксо-1-фенилэтил ацетат;
 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 10,67 (с, 1H, NHCO), 7,5-7,3 (м, 5H, Ph), 6,08 (с, 1H, CH-пиразол), 5,94 (с, 1H, COCHPh); ESI (+) MS: m/z 300 (100, MH+);
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-{4-[(2S)-2-аминопропаноилоксиметил]фенил}ацетамид;
 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 10,44 (с, 1H, NHCO), 7,30 (м, 4H, Ph), 6,07 (с, 1H, CH-пиразол), 3,59 (с, 2H, COCH₂), 1,80 (м, 1H, циклопропил-CH);
 ESI (+) MS: m/z 343 (100, MH+);
 (1S)-2-[[3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)амино]-2-оксо-1-фенилэтил ацетат;
 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 10,67 (с, 1H, NHCO), 7,5-7,3 (м, 5H, Ph), 6,08 (с, 1H, CH-пиразол), 5,94 (с, 1H, COCHPh); 1,81 (м, 1H, циклопропил-CH);
 ESI (+) MS: m/z 300 (100, MH+);
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-фтор-2-фенилацетамид;
 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 10,67 (с, 1H, NHCO), 7,3-7,4 (м, 5H, Ph), 6,10 (с, 1H, CH-пиразол), 5,95 (д, J=47,5, 1H, CHF), 1,82 (м, 1H, циклопропил-CH);
 ESI (+) MS: m/z 260 (100, MH+);
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-3-метил-2-фенилпентанамид;
 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 7,4-7,1 (м, 5H, Ph), 6,09 (с, 1H, CH-пиразол), 3,75 (д, J=10,0, 1H, COCH), 1,82 (м, 1H, циклопропил-CH);
 ESI (+) MS: m/z 298 (100, MH+);
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)ацетамид;
 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 6,9-6,7 (м, 3H, Ph), 6,07 (с, 1H, CH-пиразол), 3,50 (с, 2H, COCH₂), 1,81 (м, 1H, циклопропил-CH);
 ESI (+) MS: m/z 302 (100, MH+);
 2-(4-хлорфенил)-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)ацетамид;
 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 7,4-7,3 (м, 4H, Ph), 6,09 (с, 1H, CH-пиразол), 3,56 (с, 2H, COCH₂), 1,82 (м, 1H, циклопропил-CH);
 ESI (+) MS: m/z 276 (100, MH+);
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(1-нафтил)ацетамид;
 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 6,07 (с, 1H, CH-пиразол), 4,07 (с, 2H, COCH₂), 1,80 (м, 1H, циклопропил-CH);
 ESI (+) MS: m/z 292 (100, MH+);
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)ацетамид;
 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 7,17 (с, 1H, CCHNH), 6,10 (с, 1H, CH-пиразол), 3,60 (с, 2H, COCH₂), 1,80 (м, 1H, циклопропил-CH);
 ESI (+) MS: m/z 311 (100, MH+);
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(1-метил-1H-индол-3-ил)ацетамид;
 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 7,19 (с, 1H, CCHNCH₃), 6,09 (с, 1H, CH-пиразол), 3,64 (с, 2H, COCH₂), 1,80 (м, 1H, циклопропил-CH);
 ESI (+) MS: m/z 295 (100, MH+);
 2-(5-хлор-1-бензотиофен-3-ил)-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)ацетамид;
 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 7,66 (с, 1H, CCHS), 6,08 (с, 1H, CH-пиразол), 3,85 (с, 2H, COCH₂), 1,82 (м, 1H, циклопропил-CH);
 ESI (+) MS: m/z 332 (100, MH+);
 2-(1-бензотиофен-3-ил)-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)ацетамид;
 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 7,54 (с, 1H, CCHS), 6,10 (с, 1H, CH-пиразол), 3,85 (с, 2H, COCH₂), 1,82 (м, 1H, циклопропил-CH);
 ESI (+) MS: m/z 298 (100, MH+);
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(4-метилфенил)ацетамид;
 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 7,2-7,1 (м, 4H, Ph), 6,08 (с, 1H, CH-пиразол), 2,25 (с, 3H, CH₃), 1,81 (м, 1H, циклопропил-CH);
 ESI (+) MS: m/z 256 (100, MH+);
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-оксо-2-фенилацетамид;
 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 7,94 (д, J=7,5 Гц, 2H, o-Ph), 7,74 (t, J=7,5 Гц, 1H, p-Ph), 6,27 (с, 1H, CH-пиразол), 1,89 (м, 1H, циклопропил-CH);
 ESI (+) MS: m/z 256 (100, MH+);
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-метокси-2-фенилацетамид;

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 7,4-7,2 (м, 5H, Ph), 6,05 (с, 1H, СН-пиразол), 4,80 (с, 1H, СОСН), 1,82 (м, 1H, циклопропил-СН);

ESI (+) МС: m/z 272 (100, МН+);

N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-3-циклопентилпропанамид;

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 6,07 (с, 1H, СН-пиразол), 2,15 (t, J=8 Гц, 2H, СОСН₂), 1,82 (м, 1H, циклопропил-СН);

ESI (+) МС: m/z 248 (100, МН+);

N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-4-оксо-4-фенилбутанамид;

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 7,85 (д, J=8 Гц, 2H, СН-о-Ph), 6,05 (с, 1H, СН-пиразол), 1,82 (м, 1H, циклопропил-СН);

ESI (+) МС: m/z 284 (100, МН+);

N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-4-фенил-3-бутенамид;

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 6,49 (д, J=15,8 Гц, 1H, СНPh), 6,15 (с, 1H, СН-пиразол), 3,2 (д, J=7,7 Гц, 2H, СОСН₂), 1,83 (м, 1H, циклопропил-СН);

ESI(+)/МС: m/z 268 (100, МН+);

N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-фенилпропанамид;

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 7,4-7,2 (м, 5H, Ph), 6,08 (с, 1H, СН-пиразол), 3,79 (с, 1H, СОСН), 1,81 (м, 1H, циклопропил-СН);

ESI (+) МС: m/z 256 (100, МН+);

N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-[4-(диметиламино)фенил]ацетамид;

N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-1-фенилциклопропанкарбоксамид;

N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(4-метоксифенил)ацетамид;

N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(1H-индол-3-ил)ацетамид;

3-(2-хлорфенокси)-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)пропанамид;

N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(3-хлорфенил)ацетамид;

N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(2-фторфенил)ацетамид;

N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид;

N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(4-трифторметилфенил)ацетамид;

N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-3-оксо-1-инданкарбоксамид;

N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(3-тиенил)ацетамид;

N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)бицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триен-7-карбоксамид.

Все соединения были охарактеризованы масс-спектрометрией (МС). При помощи ЖХ-МС было подтверждено, что в каждом случае основной компонент включает молекулярный ион, соответствующий ожидаемому продукту. Соединения представляли в виде % площади ВЭЖХ, изменяющегося от 78 до 100.

Анализ ВЭЖХ:

Растворитель А: Н₂О/СН₃СН=90/10 + 0,1% ТФА;

Растворитель В: Н₂О/СН₃СН=10/90 + 0,075% ТФА

Время (мин)	%А	%В
0	0	100
6,5	0	100
7	100	0
10	100	0

Скорость: 1,5 мл/мин.

Детекция: УФ 254 нм.

Температура: комнатная температура.

Колонка: Supelco™, Discovery ОФ Амид С16, 5 мкм, (50 x 4,6)мм.

Пример 3. 3-Циклопропил-3-оксопропаннитрил.

4,5 г (0,15 моль) 80% гидрида натрия суспендировали в 200 мл диоксана, добавляли по каплям 7,5 мл ацетонитрила (0,15 моль), и через 20 мин добавляли раствор этилциклопропанкарбоксилата (0,125 моль) в 100 мл того же растворителя. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч при перемешивании, затем добавляли 400 мл воды, и экстрагировали непрореагировавший исходный материал метиленхлоридом. Водный слой подкисляли растворенной хлористо-водородной кислотой и экстрагировали тем же растворителем. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и упаривали досуха с получением остатка, который после колоночной хроматографии (циклогексан-этилацетат) давал 7,8 г (57% выход) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) м.д.: 1,20 (м, 2H, циклопропил СНН + СНН); 1,21 (м, 2H, СНН + СНН); 2,12 (ддд, 1H, J=7,6, 7,6, 4,5, 4,5, циклопропил СН); 3,59 (с, 2H, СОСН₂). EI-МС: m/z 69 (85, М-С₃H₅-); m/z 39 (100, С₃H₅+).

Пример 4. 3-Циклопропил-5-амино-1H-пиразол.

5 г (0,046 моль) 3-циклопропил-3-оксипропаннитрила растворяли в 200 мл этанола, и добавляли 2,26 мл (0,046 моль) гидрата гидразина. Раствор оставляли кипеть с обратным холодильником в течение 5ч, а затем растворитель выпаривали в вакууме. Остаток снова растворяли в метиленхлориде и промывали несколько раз солевым раствором. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, и выпаривали растворитель с получением 4,53 г (80% выход) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д.: 0,54 (м, 2H, пиразол СНН + СНН); 0,76 (м, 2H, СНН + СНН); 1,68 (дддд, 1H, J=4,9, 4,9, 8,3, 8,3, пиразол СН); 5,02 (с, 1H, пиразол СН); 6-7 (ушир., 3H, NH + NH₂).

ESI-МС: m/z 124 (100, МН⁺).

Аналогичным образом получали следующие соединения:

3-циклобутил-5-амино-1H-пиразол;

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 11,10 (ушир. с, 1H), 5,23 (с, 1H), 4,43 (ушир.с; 1H), 3,31 (м, 1H), 2,18 (м, 2H), 2,04 (м, 2H), 1,80 (м, 2H);

МС (FAB): m/z 138 (100, МН⁺);

3-(2-Бензилциклопропил)-1H-пиразол-5-амин гидрохлорид;

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 7,23 (комплекс, 5H), 5,48 (с, 1H), 2,67 (м, 2H), 1,85 (м, 1H), 1,48 (м, 1H), 1,06 (м, 2H);

МС (FAB): m/z 214 (100, МН⁺);

3-циклопентил-5-амино-1H-пиразол;

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 11,15 (с, 1H), 5,17 (с, 1H), 4,41 (ушир.с, 2H), 2,49 (м, 1H), 2,20 (комплекс, 4H), 1,80 (комплекс, 2H), 1,39 (комплекс, 2H).

Пример 5. 3-Циклопропил-5-нитро-1H-пиразол.

К раствору 2,7 г гидроксида натрия в 454 мл воды при 0°C добавляли 7,1 г (0,058 моль) 3-циклопропил-5-амино-1H-пиразола и 46,5 г гидрокарбоната натрия. Через 10 мин по каплям добавляли одновременно раствор 337 мл ацетона в 221 мл воды и раствор 130 г (0,21 моль) оксона в 580 мл воды при энергичном перемешивании. Через 4 ч при той же температуре реакцию гасили насыщенным раствором сульфита натрия, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и упаривали досуха с получением 4,6 г (52% выход) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) м.д.: 0,79 (м, 2H, циклопропил СНН + СНН); 1,10 (м, 2H, циклопропил СНН + СНН); 2,01 (дддд, 1H, J=5,1, 5,1, 8,2, 8,2, циклопропил СН); 6,51 (с, 1H, пиразол СН).

EI-МС: m/z 153 (100, М⁺); 136 (60, М-ОН).

Пример 6. Трет-бутил-3-нитро-5-циклопропил-1H-пиразол-1-карбоксилат.

4,9 г (0,032 моль) 3-циклопропил-5-нитро-1H-пиразола растворяли в 200 мл метиленхлорида, и добавляли 200 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия. Затем добавляли 35 г (0,16 моль) ангидрида трет-бутоксикарбонильной кислоты при перемешивании при комнатной температуре. Через 24 ч слои разделяли, и органический слой высушивали над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (циклогексан-этилацетат) с получением 7,7 г (95% выход) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) м.д.: 0,78 (м, 2H, циклопропил СНН + СНН); 1,13 (м, 2H, циклопропил СНН + СНН); 1,68 (дддд, 1H, J=5,3, 5,3, 8,5, 8,5, циклопропил СН); 6,49 (с, 1H, пиразол СН).

ESI(+)-МС: m/z 276 (100, МNa⁺); 220 [60, (МNa-C₄H₈)⁺].

Пример 7. Трет-бутил-3-амино-5-циклопропил-1H-пиразол-1-карбоксилат.

1,2 г (4,74 ммоль) трет-бутил-3-амино-5-циклопропил-1H-пиразол-1-карбоксилата растворяли в 20 мл этанола и гидрировали в присутствии 200 мг палладия на угле (10%) при 50 фунт/дюйм² и комнатной температуре с получением после фильтрации на целите и выпаривании растворителя 0,96 г (95% выход) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) м.д.: 0,64 (м, 2H, циклопропил СНН + СНН); 0,97 (м, 2H, циклопропил СНН + СНН); 1,63 (с, 9H, (СН₃)₃); 2,34 (дддд, 1H, J=5,2, 5,2, 8,4, 8,4, циклопропил СН); 3,82 (с, ушир, 2H, NH₂), 5,39 (с, 1H, пиразол СН).

ESI(+)-МС: m/z 246 (200, МNa⁺); 168 [100, (МН-C₄H₈)⁺]; 124 [90, (МН-C₅H₈O₂)⁺].

Пример 8. N-(3-Циклопропил-1H-пиразол-5-ил)бензамид.

К раствору 0,37 г (3 ммоль) 3-циклопропил-5-амино-1H-пиразола в 15 мл дихлорметана последовательно добавляли при комнатной температуре 0,8 мл (7,3 моль) N-метилморфолина и 0,8 мл (6,9 моль) бензоилхлорида. После 16 ч при перемешивании смесь концентрировали и осадок растворяли в 15 мл метанола. 3,5 мл 2,5 М гидроксида натрия добавляли по каплям, и в конце добавляли 10 мл тетрагидрофурана с получением гомогенного раствора. Через 15 мин смесь концентрировали и вливали в воду. Осадок фильтровали и высушивали в вакууме с получением 585 мг (86% выход) указанного в заголовке соединения.

Т.пл. 234°C;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) м.д. 12,1 (с, 1H), 10,65 (с, 1H), 7,97 (app.d., 2H), 7,7 (м, 3H), 6,31 (с, 1H), 0,93 (м, 2H), 0,69 (м, 2H);

МС (EI) m/z (отн. интенсивность) 227 (м+, 22), 226 (11), 199 (23), 106 (13), 105 (95), 78 (11), 77 (99), 66 (9), 65 (14), 51 (29).

Аналогичным образом получали следующие продукты, исходя из соответствующей карбоновой кислоты:

N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-4-хлорбензамид;

т.пл. 186-187°C;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) м.д. 12,2 (с, 1H), 10,8 (с, 1H), 7,97 (app.d, 2H), 7,53 (app.d, 2H), 6,28 (с, 1H), 1,87 (м, 1H), 0,91 (м, 2H), 0,67 (м, 2H);

МС (EI) m/z (отн. интенсивность) 261 (м+, 27), 235 (8), 233 (36), 141 (66), 139 (99), 113 (31), 111 (78), 65 (10);

N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-4-метоксибензамид;

т.пл. 175-176°C;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) м.д. 12,11 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 7,97 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,00 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,26 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 1,86 (м, 1H), 0,91 (м, 2H), 0,67 (м, 2H);

МС (EI) m/z (отн. интенсивность) 257 (м+, 32), 257 (32), 229 (14), 135 (99), 107 (19), 92 (38), 77 (58), 74 (15), 73 (18), 65 (17), 64 (18);

N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-4-бутоксibenзамид;

т.пл. 192°C;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) м.д. 12,11 (с, 1H), 10,48 (с, 1H), 7,95 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,98 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,26 (с, 1H), 4,01 (т, J=6,5 Гц, 2H), 1,86 (м, 1H), 1,69 (м, 2H), 1,43 (м, 2H), 0,92 (м, 5H), 0,66 (м, 2H);

МС (EI) m/z (отн. интенсивность) 299 (м+, 58), 299 (58), 271 (25), 177 (92), 121 (99), 93 (66), 92 (16), 67 (16), 65 (62), 63 (17);

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

т.пл. 253-254°C;

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) м.д. 12,15 (с, 1H), 10,7 (с, 1H), 8,05 (д, J = 8 Гц, 2H), 7,76 (д, J = 8 Гц, 2H), 7,72 (д, J = 7 Гц, 2H), 7,48 (т, J = 7 Гц, 2H), 7,39 (т, J = 7 Гц, 1H), 6,31 (ушир.с, 1H), 1,88 (м, 1H), 0,91 (м, 2H), 0,68 (м, 2H);

МС (FAB) m/z (отн. интенсивность) 304 (MH+, 83), 152 (34), 151 (47), 128 (36), 107 (50), 95 (38), 89 (32), 78 (27), 77 (99), 39 (35);

N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)фенилацетамид;

т.пл. 208°C.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) м.д. 12,05 (с, 1H), 10,5 (с, 1H), 7,28 (app.d, 4H), 7,21 (м, 1H), 6,10 (с, 1H), 3,54 (с, 2H), 1,80 (м, 1H), 0,86 (м, 2H), 0,59 (м, 2H);

МС (EI) m/z (отн. интенсивность) 241 (M+, 64), 123 (99), 118 (10), 96 (16), 95 (9), 91 (99), 80 (35), 73 (14), 66 (10), 65 (48).

N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-3-фенилпропанамид;

т.пл. 152-160°C;

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) м.д. 12,00 (ушир.с, 1H), 10,25 (с, 1H), 7,21 (м, 5H), 6,12 (с, 1H), 2,83 (т, J = 8 Гц, 2H), 2,53 (т, J = 8 Гц, 2H), 1,82 (м, 1H), 0,87 (м, 2H), 0,61 (м, 2H);

МС (FAB) m/z (отн. интенсивность) 256 (MH+, 99), 255 (18), 219 (15), 167 (9), 150 (9), 135 (10), 107 (26), 105 (23), 93 (9), 89 (28);

N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-3-трифторметилбензамид.

т.пл. 193-194°C;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) м.д. 12,25 (с, 1H), 11,00 (с, 1), 8,32 (с, 1H), 8,26 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,71 (т, 1H), 6,31 (с, 1H), 1,88 (м, 1H), 0,92 (м, 2H), 0,62 (м, 2H);

МС (EI) m/z (отн. интенсивность) 295 (M+, 15), 295 (15), 267 (21), 266 (10), 173 (99), 145 (99), 126 (13), 95 (18), 75 (15), 66 (19), 65 (18);

N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-1-бензотиофен-2-карбоксамид;

т.пл. 238-239°C;

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) м.д. 12,2 (с, 1H), 11,1 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,01 (app.d, 1H), 7,91 (app.d, 1H), 7,44 (м, 2H), 6,28 (с, 1H), 1,88 (м, 1H), 0,91 (м, 2H), 0,67 (м, 2H);

МС (EI) m/z (отн. интенсивность) 283 (M+, 78), 255 (18), 162 (23), 161 (99), 133 (75), 89 (93), 73 (18), 65 (14), 63 (11);

4-[(4-хлорфенил)сульфонил]-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-3-метил-2-тиофенкарбоксамид;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) м.д. 10,81 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,93-7,91 (д, J=7 Гц, 2H), 7,74-7-71 (д, J=9 Гц, 2H), 6,16 (с, 1H), 2,32 (с, 3H), 1,87 (м, 1H), 0,91 (м, J=2,8 Гц, 2H), 0,67 (м, J=2,5 Гц, 2H);

МС (FAB) m/z (отн. интенсивность) 422 (MH+, 100).

N'-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)терефталамид;

т.пл. 262-263°C;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) м.д. 12,2 (с, 1H), 10,85 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,01 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,92 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,50 (с, 1H), 6,28 (с, 1H), 1,87 (м, 1H), 0,91 (м, 2H), 0,67 (м, 2H);

МС (EI) m/z (отн. интенсивность) 270 (M+, 10), 148 (99), 128 (72), 103 (25), 73 (87), 71 (42), 60 (25), 59 (58), 58 (50).

N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)ацетамид;

т.пл. 167-171°C;

¹H-ЯМР (DMCO-d6) м.д. 12,0 (с, 1H), 10,2 (с, 1H), 6,13 (с, 1H), 1,95 (с, 3H), 1,84 (м, 1H), 0,89 (м, 2H), 0,64 (м, 2H);

МС (EI) m/z (отн. интенсивность) 165 (m+, 47), 123 (99), 122 (33), 97 (15), 96 (31), 81 (19), 80 (72), 67 (17), 66 (28), 65 (40);

метил-4-{{(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)амино}карбонил}бензоат;

т.пл. 173-174°C;

¹H-ЯМР (DMCO-d6) м.д. 12,2 (с, 1H), 10,9 (с, 1H), 8,06 (д, J=8,0 Гц, 2H), 8,01 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,30 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 1,88 (м, 1H), 0,91 (м, 2H), 0,67 (м, 2H);

МС (EI) m/z (отн. интенсивность) 285 (m+, 9), 256 (13), 163 (99), 136 (21), 135 (22), 119 (14), 104 (14), 103 (28), 77 (26), 75 (18);

N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-3-бромбензамид;

т.пл. 158-159°C;

¹H-ЯМР (DMCO-d6) м.д. 12,20 (с, 1H), 10,75 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,96 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,43 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,28 (с, 1H), 1,87 (м, 1H), 0,92 (м, 2H), 0,67 (м, 2H);

МС (EI) m/z (отн. интенсивность) 305 (M+, 16), 185 (99), 183 (99), 157 (45), 155 (50), 77 (39), 76 (53), 75 (22), 66 (31), 65 (17), 51 (24).

N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-3-метоксибензамид;

т.пл. 149°C;

¹H-ЯМР (DMCO-d6) м.д. 12,15 (с, 1H), 10,65 (с, 1H), 7,55 (д, 2H), 7,39-7,36 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,10 (app, D, 1H), 6,29 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 1,87 (м, 1H), 0,92 (м, 2H), 0,67 (м, 2H);

МС (FAB) m/z (отн. интенсивность) 258 (MH+, 100);

4-бром-N-(5-циклобутил-1H-пиразол-3-ил)бензамид;

т.пл. 192-194°C;

МС (EI) m/z (отн. интенсивность) 319 (M+, 5), 263 (59), 185 (96), 183 (99), 157 (76), 155 (82), 76 (83), 73 (74), 53 (56).

2-[(4-Ацетиламино)фенил]-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;

4-бромо-N-(5-циклогексил-1H-пиразол-3-ил)бензамид;

4-бромо-N-(5-циклопентил-1H-пиразол-3-ил)бензамид;

N-[5-(2-бензилциклопропил)-1H-пиразол-3-ил]-4-бромбензамид;

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2,4-диметоксибензамид;

5-[(4-хлорфенил)сульфонил]-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-3-метил-2-тиофенкарбоксамид,

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2,3,4,5,6-пентафторбензамид;

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)циклопентанкарбоксамид;

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2-тиенил)ацетамид;

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-3,5-дихлорбензамид;

2-хлор-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-6-метилизоникотинамид;

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-5-изоксазолкарбоксамид;

2,4-дихлор-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-5-фторбензамид;

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2,4-дифторбензамид;

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-3,5-диметоксибензамид;

4-{{(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)амино}карбонил}бензойная кислота;

2-(4-бромфенил)-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;

(2S)-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2-нафтил)пропанамид;

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4'-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил]ацетамид;

3-трет-бутил-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-1-(2-тиенилкарбонил)-1H-пиразол-5-карбоксамид;

N-(3-{{(3-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино}карбонил}-2-тиенил)-2-тиофенкарбоксамид;

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2,4-диметил-5-фенил-1H-пиррол-3-карбоксамид;

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-{4'-[(диметиламино)метил]-[1,1'-бифенил]-4-ил} ацетамид;

2-[4'-(аминометил)-[1,1'-бифенил]-4-ил]-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-{4'-[(метиламино)метил]-[1,1'-бифенил]-4-ил} ацетамид;

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4'-(1-пирролидинилметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил]ацетамид;

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4'-(1-пиперидинилметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил]ацетамид;

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4'-(4-морфолинилметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил]ацетамид;

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-{4'-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-[1,1'-бифенил]-4-ил} ацетамид;

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4'-(1H-имидазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил]ацетамид;

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4-{{(диметиламино)карбонил}амино} фенил)ацетамид;

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-{4-[(метилсульфонил)амино]фенил}ацетамид;
 2-[4-(аминометил)фенил]-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;
 2-{4-[(ацетиламино)метил]фенил}-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;
 2-[4-(аминсульфонил)фенил]-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-4-(2-метоксифеноксид)бензамид;
 4-(4-хлорфеноксид)-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)бензамид;
 4-(4-хлорфеноксид)-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-3-нитробензамид;
 4-[3,5-бис(трифторметил)феноксид]-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)бензамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-4-(4-фторфеноксид)бензамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-4-(4-метилфеноксид)бензамид;
 4-(4-цианофеноксид)-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)бензамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-4-(4-гидроксифеноксид)бензамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-4-(3-гидроксифеноксид)бензамид;
 2-[1,1'-бифенил]-4-ил-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)пропанамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(4-феноксифенил)ацетамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-3,5-диiodo-4-(4-метоксифеноксид)бензамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-4-[3-(гидроксиметил)фенил]-3-бутенамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-4-{3-[(метиламино)метил]фенил}-3-бутенамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(2-фенилциклопропил)ацетамид;
 2-[2-(1,3-бензодиксол-5-ил)циклопропил]-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)ацетамид;
 2-[3-(1,3-бензодиксол-5-ил)-2,2-дифторциклопропил]-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)ацетамид;

мид;

N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(2,2-дифтор-3-фенилциклопропил)ацетамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(5-метил-4-фенил-3-изоксазолил)ацетамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(5-метил-3-фенил-4-изоксазолил)ацетамид;
 2-[3-(1,3-бензодиксол-5-ил)-5-метил-4-изоксазолил]-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)ацетамид;
 2-[4-(1,3-бензодиксол-5-ил)-5-метил-3-изоксазолил]-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3-фенил-2-оксиранил)ацетамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-[2-(4-фторфенил)циклопропил]ацетамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-[2,2-дифтор-3-(3-фторфенил)циклопропил]ацетамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)ацетамид;
 N-(4-{2-[(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)амино]-2-оксоэтил}фенил)-1-пирролидинкарбоксамид;
 N-(4-{2-[(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)амино]-2-оксоэтил}фенил)-1-пиперидинкарбоксамид;
 N-(4-{2-[(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)амино]-2-оксоэтил}фенил)-4-морфолинкарбоксамид;
 N-(4-{2-[(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)амино]-2-оксоэтил}фенил)-4-метил-1-

пиперазинкарбоксамид;

N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(2-пиридинил)ацетамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(3-пиридинил)ацетамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(4-пиридинил)ацетамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-нитрофенил)-2-фурамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(2,5-диоксо-4-имидазолинил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(9-оксо-9H-флуорен-2-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4'-этил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4'-пропил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(9H-флуорен-2-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(9-метил-9H-флуорен-2-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2-гидроксидибензо[b,d]фуран-3-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 2-(4'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;
 2-(4'-бром-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4'-пропокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4'-бутоксид-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4'-пентоксид-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 4'-{2-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}-[1,1'-бифенил]-4-ил ацетат;
 2-(4'-трет-бутил-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 2-(3'-бром-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;
 2-(3'-амино-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;
 2-(4'-амино-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3-гидрокси-2-нафтил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3,5-дигидрокси-2-нафтил)ацетамид;
 2-(3-амино-2-нафтил)-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(6-гидрокси-2-нафтил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2-гидрокси-1-нафтил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(6-гидрокси-1-нафтил)ацетамид;
 3-амино-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-4-[(2-фурилметил)сульфонил]-2-тиофенкарбоксамид;
 3-амино-4-[(4-хлорфенил)сульфонил]-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-тиофенкарбоксамид;
 3-амино-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-4-(фенилсульфонил)-2-тиофенкарбоксамид;
 3-хлор-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-4-(метилсульфонил)-2-тиофенкарбоксамид;
 3-амино-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-4-(изопропилсульфонил)-2-тиофенкарбоксамид;
 3-амино-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-4-(пропилсульфонил)-2-тиофенкарбоксамид;
 3-хлор-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-4-(изопропилсульфонил)-2-тиофенкарбоксамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-4-(изопропилсульфонил)-2-тиофенкарбоксамид;
 4'-{2-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}-N-[2-(1-пирролидинил)этил]-[1,1'-
 бифенил]-4-карбоксамид;
 4'-{2-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}-N-[2-(1-пирролидинил)пропил]-[1,1'-
 бифенил]-4-карбоксамид;
 4'-{2-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}-N-[2-(1-пиперидинил)этил]-[1,1'-
 бифенил]-4-карбоксамид;
 4'-{2-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}-N-[2-(1-пиперидинил)пропил]-[1,1'-
 бифенил]-4-карбоксамид;
 4'-{2-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}-N-[2-(4-морфолинил)этил]-[1,1'-
 бифенил]-4-карбоксамид;
 4'-{2-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}-N-[2-(4-морфолинил)пропил]-[1,1'-
 бифенил]-4-карбоксамид;
 4'-{2-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}-N-[2-(4-метил-1-пиперазинил)этил]-
 [1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;
 4'-{2-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}-N-[2-(4-метил-1-пиперазинил)пропил]-
 [1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

Пример 9. N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-4-бромбензамид.

122 мг (загрузка 1,91 ммоль/г, 0,233 моль) N-метилморфолина на полистирольном носителе суспендировали в 4 мл хлорметана и затем обрабатывали 25,6 мг (0,117 моль) 4-бромбензоилхлорида, затем 4,8 мг (0,039 моль) 3-циклопропил-5-аминопиразола. После 48 ч перемешивания при комнатной температуре смолу отделяли фильтрацией и промывали 2 мл дихлорметана. Фильтрат упаривали досуха, осадок снова растворяли в 4 мл дихлорметана, и добавляли 100 мг трисамина на полистирольном носителе. После 48 ч перемешивания при комнатной температуре смолу отфильтровывали, промывали 2 мл дихлорметана и концентрировали с получением, после растирания с диэтиловым эфиром, 9,3 мг (78% выход) указанного в заголовке соединения.

Т.пл. 190-192°C.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) м.д. 7,91 (д, J=8,5 Гц, 2H) , 7,68 (д, 2H), 6,29 (с, 1H), 1,88 (м, 1H), 0,90 (м, 2H), 0,67 (м, 2H);

МС (EI) m/z (отн. интенсивность) 305 (m⁺, 27), 185 (99), 183 (68), 157 (44), 155 (49), 77 (38), 76 (41), 66 (42), 51 (29).

Аналогичным образом получали следующие соединения:

N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-хлорбензамид;

т.пл. 155-156°C;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) м.д. 12,15 (с, 1H), 10,75 (с, 1H) , 7,47-7,37 (м, 4H) , 6,25 (с, 1H), 1,87 (м, 1H), 0,92 (м, 2H), 0,67 (м, 2H);

МС (EI) m/z (отн. интенсивность) 261 (M⁺, 6), 226 (22), 141 (23), 139 (99), 113 (19), 111 (58), 75 (42), 67 (17), 65 (38), 52 (16), 51 (24).

N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-бромбензамид;

т.пл. 158-159°C;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) м.д. 12,15 (с, 1H) , 10,75 (с, 1H) , 7,65 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,41 (app. d, 1H) , 7,35 (м, 2H) , 6,26 (с, 1H), 1,86 (с, 1H), 0,92 (м, 2H), 0,68 (м, 2H);

МС (FAB) m/z (отн. интенсивность) 306 (MH⁺, 99), 613 (10), 384 (15), 382 (15), 308 (97), 307 (26), 306 (99), 305 (13), 226 (10), 185 (15), 183 (16);

N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-3,4-дихлорбензамид;

т.пл. 196-197°C;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) м.д. 12,20 (с, 1H), 10,90 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,94 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,76 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 1,87 (м, 1H), 0,92 (м, 2H) , 0,67 (м, 2H);

МС (FAB) m/z (отн. интенсивность) 296 (MH⁺, 100);

N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2,4-дихлорбензамид;
 т.пл. 148-149°C;
¹H-ЯМР (DMCO-d6) м.д. 12,15 (с, 1H), 10,82 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,49 (комплекс 2H), 6,25 (с, 1H), 1,87 (м, 1H), 0,92 (м, 2H), 0,67 (м, 2H);
 МС (FAB) m/z (отн. интенсивность) 296 (MН⁺, 100);
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;
 т.пл. 268-269°C;
¹H-ЯМР (DMCO-d6) м.д. 12,05 (ушир.с, 1H), 11,67 (с, 1H), 10,75 (с, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,18 (т, 1H), 7,02 (т, 1H), 6,30 (с, 1H), 1,88 (м, 1H), 0,92 (м, 2H), 0,68 (м, 2H);
 МС (FAB) m/z (отн. интенсивность) 267 (MН⁺, 100);
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-[5-(2,6-дифторбензил)-2-метоксифенил]ацетамид;
¹H-ЯМР (DMCO-d6) м.д. 7,65 (с, 1H), 7,65 (м, 2H), 7,30 (т, 1H), 7,10 (д, 2H), 6,07 (с, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,63 (с, 2H), 1,81 (м, 1H), 0,85 (м, 2H), 0,60 (м, 2H);
 МС (FAB) m/z (отн.интенсивность) 412 (MН⁺, 99);
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-3,5-дифторметилбензамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-3,3-диметилбутанамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-4-иодбензамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-1-нафтамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-3-цианобензамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-1,3-бензодиоксол-5-карбоксамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-4-морфолинокарбоксамид;
 3-(2-хлорфенил)-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-пропенамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(пропилсульфанил)никотинамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2,2,5,7-тетраметил-1-оксо-4-инданкарбоксамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-пиридинкарбоксамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-адамантанкарбоксамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-4-метилбензамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2,6-дихлорбензамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-метоксибензамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-метилбензамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-3-фторбензамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-3-хлорбензамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-3,5-диметоксибензамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-3-метилбензамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-4-фторбензамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-4-трифторметилбензамид;
 Метил-4-[(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)амино]-4-оксобутаноат;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-циклопропанкарбоксамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-4-цианобензамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-нафтамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-хиноксалинкарбоксамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-3,4-дифторбензамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-3,5-дифторбензамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(2,5-диметоксифенил)ацетамид;
 2-(4-хлорфенокси)-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)никотинамид;
 3-хлор-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид;
 2,5-дихлор-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-3-тиофенкарбоксамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-этоксibenзамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-фенилбутанамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-4-трифторметоксибензамид;
 3-хлоро-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-1-бензо[b]тиофен-2-карбоксамид.

Все соединения были охарактеризованы с помощью масс-спектрометрии (МС). При помощи ЖХ-МС подтвердилось, что в каждом случае главный компонент обладал молекулярным ионом, соответствующим ожидаемому продукту. Соединения представляли в виде % площади ВЭЖХ, изменяющегося от 70 до 100. Анализ ВЭЖХ:

Растворитель А: H₂O/CH₃CN=90/10 + 0,1% TFA;

Растворитель В: H₂O/CH₃CN=10/90 + 0,075% TFA.

Время (мин)	%А	%В
0	0	100
6,5	0	100
7	100	0
10	100	0

Скорость: 1,5 мл/мин.

Детекция: УФ 254 нм.

Температура: комнатная температура.

Колонка: Supelco™, Discovery ОФ Амид С16, 5 мкм, (50x4,6)мм.

Пример 10. N-(3-Циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид.

К раствору 5-амино-3-циклопропилпиразола (274 мг, 2,2 ммоль) в 6 мл ацетонитрила добавляли раствор 2-трихлорацетилпиррола (430 мг, 2,0 ммоль) в 6 мл ацетонитрила, затем добавляли 250 мкл триэтиламина. Смесь перемешивали и нагревали до кипения с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 8 ч. Смесь выливали в этилацетат и 1М КН₂Р₀₄. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и растворяли осадок в эфире. Из эфира выпадали белые игольчатые кристаллы, ЯМР анализ которых выявил наличие комплекса продукта и эфира в соотношении один к одному. Твердое вещество нагревали до 62°С в вакууме в течение ночи с получением 190 мг (0,41 ммоль, 44%) не содержащего эфир продукта, т.пл. 220-221°С, ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 12,1 (с, 1Н), 11,5 (с, 1Н), 10,2 (с, 1Н), 7,06 (с, 1Н), 6,89 (с, 1Н), 6,24 (с, 1Н), 6,08 (с, 1Н), 1,86 (м, 1Н), 0,89 (м, 2Н), 0,66 (м, 2Н); ИК (смещение) 3263 (б), 3172 (б), 2351 (w), 2328 (w), 1906 (w), 1645 (s), 1639 (s), 1587 (s), 1554, 1538, 1488, 1439, 1402, 1319, 786, см⁻¹. Анал. расщ. для C₁₁H₁₂N₄O: С 61,10, Н 5,59, N 25,91. Обнаружено: С 60,99, Н 5,63, N 25,68.

Тем же способом, но используя 5-амино-3-циклобутилпиразол, получали N-(3-циклобутил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид.

К 260 мг (1,9 ммоль) 5-амино-3-циклобутилпиразола в 7 мл ацетонитрила добавляли 407 мг (1,9 ммоль) 2-трихлорацетилпиррола и 220 мкл триэтиламина. Смесь перемешивали и нагревали до кипения с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 12 ч. Анализ тонкослойной хроматографией показал, что еще оставалось некоторое количество исходного продукта. Смесь концентрировали и подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя 5% метанолом в хлороформе. Фракции, содержащие продукт, концентрировали до состояния масла, которое кристаллизовали путем концентрирования из эфира и метанола с получением 200 мг (0,87 ммоль, 46%) твердого вещества бежевого цвета, т.пл. 207-209°С, ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 12,1 (с, 1Н), 11,5 (с, 1Н), 10,2 (с, 1Н), 7,08 (с, 1Н), 6,89 (с, 1Н), 6,41 (с, 1Н), 6,09 (с, 1Н), 3,46 (м, 1Н), 2,24 (м, 2Н), 2,11 (м, 2Н), 2,0-1,8 (м, 2Н); ИК (смещение) 3329, 3294, 3257, 3225 (б), 2460 (w), 2351 (w), 2318 (w), 2257 (s), 1643 (s), 1588 (s), 1541, 1487 (s), 1416, 757, 747, см⁻¹. Анал. расщ. для C₁₂H₁₄N₄O: С 62,59, Н 6,13, N 24,33. Обнаружено: С 62,37, Н 6,22, N 24,13.

Аналогичным образом получали следующие соединения:

- N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-4-(2-метилбензоил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид;
1Н-ЯМР (ДМСО-d₆) м.д. 12,3 (с, 1Н), 12,1 (с, 1Н), 10,5 (с, 1Н), 7,58 (м, 3Н), 7,45 (м, 1Н), 7,42 (м, 2Н), 6,27 (с, 1Н), 2,39 (с, 3Н), 1,88 (д, J=7,0 Гц, 1Н), 0,92 (м, 2Н), 0,69 (м, 2Н);
- N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-4-(3-фторбензоил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид;
1Н-ЯМР (ДМСО-d₆) м.д. 7,67 (м, 1Н), 7,58 (м, 3Н), 7,49 (с, 1), 7,39 (дт, J=7,2 Гц, 1Н), 6,25 (ушир.с, 1Н), 1,00 (м, 2Н), 1,92 (м, 2Н), 0,76 (м, 2Н);
- N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-4-(2-фторбензоил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид;
1Н-ЯМР (ДМСО-d₆) м.д. 7,58 (м, 2Н), 7,48 (с, 1Н), 7,42 (с, 1Н), 7,30 (м, 2Н), 6,18 (с, 1Н), 1,92 (м, 1Н), 0,98 (м, 2Н), 0,74 (м, 2Н);
- N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-4-(3,3-диметилбутаноил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид;
- N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-4-(циклопропилкарбонил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид;
- N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-4-(2-тиенилкарбонил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид;
- N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-4-(2-метилбензоил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид;
- 4-(1-бензотиен-2-илкарбонил)-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид;
- N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-4-(3-метилбутаноил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид;
- 4-(циклопентилкарбонил)-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид;
- N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-4-пентаноил-1Н-пиррол-2-карбоксамид;
- 4-(3-хлорбензоил)-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид;
- N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-4-(фенилацетил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид;
- N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-4-[(4-фторфенил)ацетил]-1Н-пиррол-2-карбоксамид;
- 4-бутирил-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид;
- N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-4-(4-фторбензоил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид;
- N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(3,4-диметилбензоил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид;
- N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(4-фторбензоил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид;
- N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(4-метилбензоил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид;

4-(4-хлорбензоил)-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид;
 4-(циклогексилкарбонил)-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид;
 метил 5-(5-((3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)амино)карбонил)-1H-пиррол-3-ил)-5-оксопентаноат
 4-ацетил-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-4-(2,6-диметоксибензоил)-1H-пиррол-2-карбоксамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид;
 4-бром-N-(3-циклобутил-1H-пиразол-5-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид;
 N-(3-циклобутил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-4-(3-метилбензоил)-1H-пиррол-2-карбоксамид;
 N-(3-циклобутил-1H-пиразол-5-ил)-2-хиноксалинкарбоксамид;
 (1R,2R)-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-фенилциклопропанкарбоксамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-фенилциклопропанкарбоксамид;
 3-хлор-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид;
 4-бензоил-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)бензамид;

Пример 11. 2-[1,1'-Бифенил]-4-ил-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)ацетамид.

К 5,1 г тритилхлоридной смолы (Novabiochem, загрузка 1,2 моль/г), набухшей в 76 мл DCM и 14 мл ДМФ добавляли 3,98 г 2-(4-бромфенил)-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)ацетамида и 3 мл ДИПЭА. Смесь встряхивали в течение 18 ч при комнатной температуре и затем промывали ДМФ (3x50 мл), MeOH (3x50 мл) и DCM (3x50 мл). Непрореагировавшую тритилхлоридную смолу блокировали добавлением 50 мл ДИПЭА:MeOH:DCM (1:2:17), смесь встряхивали в течение 1 ч и затем промывали ДМФ (3x50 мл), MeOH (3x50 мл) и DCM (3x50 мл). Смолу высушивали в сильном вакууме.

Выявленная загрузка: 1,1 ммоль/г (калибровочная кривая ВЭЖХ).

К 40 мл смолы со связанным 2-(4-бромфенил)-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)ацетамидом добавляли 1 мл 10,4 М раствора CsF в DME:MeOH (3:1), фенилбороновую кислоту (0,12 моль) в DME (0,5 мл) и тетра (трифенилфосфин) палладий (Pd(PPh₃)₄, 0,008 моль) в DME (1 мл). Смесь встряхивали 1 ч при комнатной температуре, органическую фазу отфильтровывали, и промывали смолу ДМФ (3x5 мл), MeOH (3x5 мл) и DCM (3x5 мл). К смоле добавляли 5 мл TFA 10% в DCM и смесь встряхивали в течение 1 ч при комнатной температуре, органическую фазу отфильтровывали и промывали DCM (3x5 мл) и ДМСО (2x5 мл). Органические фракции собирали и упаривали при пониженном давлении, а осадок анализировали путем ВЭЖХ-МС (расчет площади 90%, 254 нм, M+1 = 318, 2M+1 = 365) без дальнейшей очистки.

1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 10,49 (с, 1H, NHCO), 7,6-7,3 (м, 9H, бифенил), 6,09 (с, 1H, СН-пиразол), 3,59 (с, 2H, СОСН₂), 1,82 (м, 1H, циклопропил-СН);

ESI (+) МС: m/z 318 (100, МН⁺);

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3'-этокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;

1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 10,48 (с, 1H, NHCO), 7,4-7,3 (м, 3H, o,m-Ph), 6,09 (с, 1H, СН-пиразол), 4,03 (кв, J=7 Гц, 2H, ОСН₂), 3,58 (с, 2H, СОСН₂), 1,82 (м, 1H, циклопропил-СН);

ESI (+) МС: m/z 362 (100, МН⁺);

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3'-ацетамидо-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;

1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 10,49 (с, 1H, NHCO), 7,8-7,2 (м, 8H, бифенил), 6,09 (с, 1H, СН-пиразол), 2,04 (с, 3H, СОСН₃), 1,82 (м, 1H, циклопропил-СН);

ESI (+) МС: m/z 375 (100, МН⁺);

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4'-трет-бутил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;

1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 10,49 (с, 1H, NHCO), 7,6-7,3 (м, 8H, бифенил), 6,09 (с, 1H, СН-пиразол), 3,55 (с, 2H, СОСН₂), 1,29 (с, 9H, трет-бутил), 1,82 (м, 1H, циклопропил-СН);

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3'-(трифторметокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;

1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 10,49 (с, 1H, NHCO), 7,7-7,3 (м, 8H, бифенил), 6,09 (с, 1H, СН-пиразол), 3,61 (с, 2H, СОСН₂), 1,82 (м, 1H, циклопропил-СН);

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2',3'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид.

1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 10,50 (с, 1H, NHCO), 7,4-6,9 (м, 7H, бифенил), 6,10 (с, 1H, СН-пиразол), 2,32 (с, 3H, СН₃), 2,10 (с, 3H, СН₃), 1,82 (м, 1H, циклопропил-СН);

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2',4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид

1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 10,47 (с, 1H, NHCO), 7,65 (д, J=8 Гц, 2H, m-Ph), 7,16 (д, J=8,3 Гц, 1H, o-Ph), 6,09 (с, 1H, СН-пиразол), 3,55 (с, 2H, СОСН₂), 1,82 (м, 1H, циклопропил-СН);

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;

1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 10,49 (с, 1H, NHCO), 7,65 (д, J=8,3 Гц, 2H, m-Ph), 7,15 (м, 1H, p-Ph), 6,09 (с, 1H, СН-пиразол), 3,60 (с, 2H, СОСН₂), 1,82 (м, 1H, циклопропил-СН);

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2'-этокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;

1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 10,48 (с, 1H, NHCO), 7,4-7,0 (м, 8H, бифенил), 6,10 (с, 1H, СН-пиразол), 4,03 (кв, J=7 Гц, 2H, ОСН₂), 3,58 (с, 2H, СОСН₂), 1,82 (м, 1H, циклопропил-СН);

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3',4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;

1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,46 (с, 1Н, NHCO), 7,55 (д, J=8,3 Гц, 2Н, m-Ph), 7,00 (д, J=8,4 Гц, 1Н, m'-Ph) 6,08 (с, 1Н, СН-пиразол), 3,8-3,7 (2хс, 6Н, 2хОСН3), 1,82 (м, 1Н, циклопропил-СН);

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4'-этил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид

1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,47 (с, 1Н, NHCO), 7,6-7,2 (м, 8Н, бифенил), 6,09 (с, 1Н, СН-пиразол), 3,58 (с, 2Н, СОСН2), 2,61 (кв, J=7 Гц, 2Н, СН2СН3), 1,82 (м, 1Н, циклопропил-СН);

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3'-хлор-4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;

1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,48 (с, 1Н, NHCO), 7,8-7,4 (м, 7Н, бифенил), 6,08 (с, 1Н, СН-пиразол), 1,82 (м, 1Н, циклопропил-СН);

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-((4'-метилтио)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид

1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,48 (с, 1Н, NHCO), 7,56 (д, J=8,3 Гц, 2Н, m-Ph), 6,96 (д, J=6,6 Гц, 2Н, m'-Ph), 6,09 (с, 1Н, СН-пиразол), 3,59 (с, 3Н, SCH3), 1,82 (м, 1Н, циклопропил-СН);

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4'-этокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;

1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,50 (с, 1Н, NHCO), 7,52 (д, J=8,3 Гц, 2Н, m-Ph), 6,96 (д, J=6,7 Гц, 2Н, m'-Ph), 6,09 (с, 1Н, СН-пиразол), 4,03 (кв, J=7 Гц, 2Н, ОСН2СН3), 1,82 (м, 1Н, циклопропил-СН);

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4'-ацетил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;

1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,50 (с, 1Н, NHCO), 8,00 (д, J=8,6 Гц, 2Н, m'-Ph), 6,96 (д, J=8,3 Гц, 2Н, m-Ph), 6,09 (с, 1Н, СН-пиразол), 2,59 (с, 3Н, СОСН3), 1,82 (м, 1Н, циклопропил-СН);

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2',5'-диметокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;

1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,48 (с, 1Н, NHCO), 7,38 (д, J=8,3 Гц, 2Н, m-Ph), 6,81 (д, J=3,1 Гц, 1Н, o'-Ph), 6,10 (с, 1Н, СН-пиразол), 3,55 (с, 2Н, СОСН2), 1,82 (м, 1Н, циклопропил-СН);

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;

1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,51 (с, 1Н, NHCO), 7,5-7,3 (м, 8Н, бифенил), 6,10 (с, 1Н, СН-пиразол), 3,62 (с, 2Н, СОСН2), 1,82 (м, 1Н, циклопропил-СН);

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3'-фтор [1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;

1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,49 (с, 1Н, NHCO), 7,63 (д, J=8,2 Гц, 2Н, m-Ph), 7,38 (д, J=8,2 Гц, 2Н, o-Ph), 6,09 (с, 1Н, СН-пиразол), 3,59 (с, 2Н, СОСН2), 1,82 (м, 1Н, циклопропил-СН);

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3'-метокси[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;

1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,48 (с, 1Н, NHCO), 7,57 (д, J=8,0 Гц, 2Н, m-Ph), 6,09 (с, 1Н, СН-пиразол), 3,79 (с, 3Н, ОСН3), 3,59 (с, 2Н, СОСН2), 1,82 (м, 1Н, циклопропил-СН);

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3'-формил-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;

1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,49 (с, 1Н, NHCO), 8,0-7,9 (м, 2Н, o'-Ph), 7,60 (д, J=8,3 Гц, 2Н, m-Ph), 6,09 (с, 1Н, СН-пиразол), 3,60 (с, 2Н, СОСН2), 1,82 (м, 1Н, циклопропил-СН);

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4'-фтор-3'-метил[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;

1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,47 (с, 1Н, NHCO), 7,55 (д, J=8,3 Гц, 2Н, m-Ph), 6,09 (с, 1Н, СН-пиразол), 3,59 (с, 2Н, СОСН2), 2,28 (с, 3Н, СН3), 1,82 (м, 1Н, циклопропил-СН);

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(5'-фтор-2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;

1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,48 (с, 1Н, NHCO), 7,8-7,7 (м, 3Н, m,m'-Ph), 6,09 (с, 1Н, СН-пиразол), 3,63 (с, 2Н, СОСН2), 1,82 (м, 1Н, циклопропил-СН);

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;

1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,46 (с, 1Н, NHCO), 7,52 (д, J=8,3 Гц, 2Н, m-Ph), 6,99 (д, J=8,9 Гц, 2Н, m'-Ph), 6,09 (с, 1Н, СН-пиразол), 3,62 (с, 2Н, СОСН2), 1,82 (м, 1Н, циклопропил-СН);

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2',5'-диметил[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;

1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,50 (с, 1Н, NHCO), 7,34 (д, J=8,2 Гц, 2Н, m-Ph), 7,13 (д, J=7,8 Гц, 2Н, m'-Ph), 6,11 (с, 1Н, СН-пиразол), 3,60 (с, 2Н, СОСН2), 1,82 (м, 1Н, циклопропил-СН);

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;

1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) м.д. 10,49 (с, 1Н, NHCO), 7,5-7,2 (м, 7Н, бифенил), 6,09 (с, 1Н, СН-пиразол), 3,62 (с, 2Н, СОСН2), 1,82 (м, 1Н, циклопропил-СН).

Аналогичным образом получали следующие соединения:

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(пентафтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4'-карбоксо-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2',5'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4'-формил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2',6'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2',6'-диметокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2'-ацетил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3'-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3'-нитро-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2'-хлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;

Пример 12. N-(5-Циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(3-тиенил)фенил]ацетамид;

330 мг (2,17 ммоль) CsF, 81 мг (0,63 ммоль) тиенилбороновой кислоты и 36 мг (0,031 ммоль) тетра(трифенилфосфин)палладия (Pd(PPh₃)₄) добавляли к 100 мг (0,31 ммоль) 2-(4-бромфенил)-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)ацетамида в 25 мл DME и 2 мл MeOH. Смесь встряхивали 48 ч при 80°C в атмосфере азота.

Реакционную смесь упаривали, вновь растворяли в этилацетате и затем промывали насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой после обработки безводным сульфатом натрия упаривали при пониженном давлении, и указанное в названии соединения получали перекристаллизацией из ацетона (48 мг, 4 8% выход).

1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 10,42 (с, 1H, NHCO), 7,79(дд, J=3-1,4 Гц, 1H, CCHS), 6,11 (с, 1H, СН-пиразол), 3,56 (с, 2H, СОСН₂), 1,82 (м, 1H, циклопропил-СН).

ESI (+) МС: m/z 324 (100, МН+);

Аналогичным образом получали следующие соединения:

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;

1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 10,44 (с, 1H, NHCO), 6,11 (с, 1H, СН-пиразол), 3,59 (с, 2H, СОСН₂); 1,81 (м, 1H, циклопропил-СН);

ESI (+) МС: m/z 336 (100, МН+);

2-(3'-ацетил-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)ацетамид;

1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 10,49 (с, 1H, NHCO), 7,66 (д, J=8 Гц, 2H, m-Ph), 7,59 (т, J=7,8 Гц, 1H, m'-Ph), 6,10 (с, 1H, СН-пиразол), 3,62 (с, 2H, СОСН₂), 2,63 (с, 3H, СОСН₃), 1,82 (м, 1H, циклопропил-СН);

ESI (+) МС: m/z 360 (100, МН+);

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4'-трифторметокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;

1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 10,51 (с, 1H, NHCO), 7,74 (д, J=6,5 Гц, 2H, o'-Ph), 7,60 (д, J=7,3 Гц, 2H, m-Ph), 6,09 (с, 1H, СН-пиразол), 3,61 (с, 2H, СОСН₂); 1,82 (м, 1H, циклопропил-СН);

ESI (+) МС: m/z 402 (100, МН+);

4'-{2-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота

1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 10,46 (с, 1H, NHCO), 6,09 (с, 1H, СН-пиразол), 3,61 (с, 2H, СОСН₂); 1,81 (м, 1H, циклопропил-СН);

ESI (+) МС: m/z 362 (100, МН+);

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4'-формил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;

1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 10,47 (с, 1H, NHCO), 10,02 (с, 1H, CHO), 6,11 (с, 1H, СН-пиразол), 3,62 (с, 2H, СОСН₂); 1,81 (м, 1H, циклопропил-СН);

ESI (+) МС: m/z 346 (100, МН+);

4'-{2-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;

1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 10,46 (с, 1H, NHCO), 6,09 (с, 1H, СН-пиразол), 3,61 (с, 2H, СОСН₂); 1,81 (м, 1H, циклопропил-СН);

ESI (+) МС: m/z 361 (100, МН+);

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4'-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил]ацетамид;

1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 7,7-7,4 (м, 8H, бифенил), 6,10 (с, 1H, СН-пиразол), 3,60 (с, 2H, СОСН₂); 1,81 (м, 1H, циклопропил-СН);

ESI (+) МС: m/z 348 (100, МН+);

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(2-тиенил)фенил]ацетамид;

1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 10,47 (с, 1H, NHCO), 7,6-7,1 (м, 7H, ароматический), 6,08 (с, 1H, СН-пиразол), 1,82 (м, 1H, циклопропил-СН);

ESI (+) МС: m/z 324 (100, МН+);

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(5-метил-2-тиенил)фенил]ацетамид;

1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 10,46 (с, 1H, NHCO), 7,48 (д, J=8,3 Гц, 2H, m-Ph), 3,55 (с, 2H, СОСН₂), 2,43 (с, 3H, СН₃), 6,09 (с, 1H, СН-пиразол), 1,82 (м, 1H, циклопропил-СН);

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(2-нафтил)фенил]ацетамид;

1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 10,50 (с, 1H, NHCO), 8,2-7,4 (м, 11H, ароматический), 6,10 (с, 1H, СН-пиразол), 3,55 (с, 2H, СОСН₂), 1,82 (м, 1H, циклопропил-СН);

2-[4-(1,3-бензодиоксол-5-ил)фенил]-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;

1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 10,48 (с, 1H, NHCO), 7,50 (д, J=8,3 Гц, 2H, m-Ph), 6,96 (д, J=8,1 Гц, 1H, m'-Ph), 6,09 (с, 1H, СН-пиразол), 6,02 (с, 2H, ОСН₂O), 1,82 (м, 1H, циклопропил-СН);

2-[4-(1-бензофуран-2-ил)фенил]-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид.

1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 10,51 (с, 1H, NHCO), 7,8-7,2 (м, 9H, ароматический), 6,09 (с, 1H, СН-пиразол), 1,82 (м, 1H, циклопропил-СН);

2-[4-(1-бензотиен-2-ил)фенил]-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;

1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) м.д. 10,49 (с, 1H, NHCO), 7,70 (д, J=8,3 Гц, 2H, m-Ph), 6,10 (с, 1H, СН-пиразол), 3,62 (с, 2H, СОСН₂), 1,82 (м, 1H, циклопропил-СН);

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(1-нафтил)фенил]ацетамид;

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(2-фурил)фенил]ацетамид;

2-[4-(5-ацетил-2-тиенил)фенил]-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)ацетамид;
 2-[4-(5-хлор-2-тиенил)фенил]-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[3'-({[5-(диметиламино)-1-нафтил]сульфонил}амино)[1,1'-бифенил]-4-ил]ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(3-формил-2-тиенил)фенил]ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(3-формил-2-тиенил)фенил]ацетамид;
 Пример 13. N-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-[4'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил]ацетамид.

Бис(пинаколато)дибор (102 мг, 0,4 ммоль), ацетат калия (66 мг, 0,6 ммоль) и PdCl₂ (dppf) (1,6 мг, 0,018 ммоль) последовательно добавляли к дегазированной суспензии смолы со связанным 2-(4-бромфенил)-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил) ацетамидом (200 мг, 0,2 ммоль) в безводном ДМФ (10 мл). Полученную в результате смесь нагревали при 80°C в атмосфере аргона в течение 16 ч, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Смолу промывали ДМФ (3*3 мл), MeOH (3*3 мл) и CH₂Cl₂ (3*3 мл).

1-бром-4-(трифторметил)бензол (225 г, 1 ммоль), тетра(трифенилфосфин)палладий (4,6 мг, 0,004 ммоль) и 2М водный раствор K₃PO₄ (0,5 мл) добавляли к смоле со связанным N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,2,3-диоксаборолан-2-ил)фенил]ацетамидом, суспендированной в 10 мл безводного ДМФ. Смесь нагревали при 80°C в атмосфере аргона в течение 20 ч и охлаждали до комнатной температуры. Смолу фильтровали, промывали ДМФ (3*3 мл), MeOH (3*3 мл) и DCM (3*3 мл).

Отщепление конечного продукта проводили в 15% ТФУ в DCM (5 мл, 1ч).

1Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) м.д. 10,50 (с, 1Н, NHCO), 7,8-7,4 (м, 8Н, бифенил), 6,09 (с, 1Н, СН-пиразол), 3,62 (с, 2Н, СОСН₂), 1,82 (м, 1Н, циклопропил-СН);

ESI(+)/МС: m/z 386 (100, МН+).

Аналогичным образом получали следующие соединения:

5-(4-{2-[(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}фенил)-2-фуроевая кислота;
 N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)фенил]ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(3-фурил)фенил]ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(5-формил-3-тиенил)фенил]ацетамид;
 [5-(4-{2-[(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}фенил)-1Н-индол-3-ил] уксусная кислота;
 5-(4-{2-[(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}фенил)триптофан;
 N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(2-пиридинил)фенил]ацетамид;
 1-ацетил-5-(4-{2-[(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}фенил)-1Н-индол-3-ил ацетат;

2-[4-(2-амино-4-гидрокси-6-метил-5-пиримидинил)фенил]-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(5-пиримидинил)фенил]ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(2-пиридинил)фенил]ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(5-нитро-2-пиридинил)фенил]ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(6-амино-3-пиридинил)фенил]ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(3-пиридинил)фенил]ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(3-хинолинил)фенил]ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(4-изохинолинил)фенил]ацетамид;

5-(4-{2-[(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}фенил)никотиновая кислота;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(2-амино-5-пиримидинил)фенил]ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(4-пиридинил)фенил]ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(5-ацетил-2-тиенил)фенил]ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(9Н-пурин-6-ил)фенил]ацетамид;

2-[4-(1-бензотиен-3-ил)фенил]-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)ацетамид;

5-(4-{2-[(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}фенил)-1Н-индол-3-ил ацетат;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(2,4-диметокси-5-пиримидинил)фенил]ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(2-хлор-3-тиенил)фенил]ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(6-метил-2-пиридинил)фенил]ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(1Н-имидазол-5-ил)фенил]ацетамид;

2-[4-(6-амино-5-нитро-3-пиридинил)фенил]-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(2,3,5,6-тетрафтор-4-пиридинил)фенил]ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(4-метил-2-пиридинил)фенил]ацетамид;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]ацетамид;

5-(4-{2-[(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}фенил)-2-тиофеновая кислота;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(6-метокси-2-пиридинил)фенил]ацетамид;

6-(4-{2-[(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}фенил)-2-пиридинкарбоновая кислота;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(2,4-дихлор-5-пиридинил)фенил]ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(4-метил-3-тиенил)фенил]ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(5-формил-2-фурил)фенил]ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(6-нитро-3-пиридинил)фенил]ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(8-хиолинил)фенил]ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(5-метил-2-пиридинил)фенил]ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(3-метил-2-пиридинил)фенил]ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(1Н-индол-7-ил)фенил]ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(6-метокси-3-пиридинил)фенил]ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(2-амино-9Н-пурин-6-ил)фенил]ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(2-метил-1Н-индол-5-ил)фенил]ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(6-фтор-3-пиридинил)фенил]ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4'-(этилсульфанил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3',4'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 (2E)-3-(4'-{2-[(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-

пропеновая кислота;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2'-(метилсульфанил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 4'-{2-[(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота;
 3-(4'-{2-[(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}-[1,1'-бифенил]-4-ил) пропановая кислота;

слова;

2-[4'-(бензилокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил]-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2',3'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3'-изопропил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-[4-(3-формил-2-фурил)фенил]ацетамид;
 (2E)-3-(4'-{2-[(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-

пропеновая кислота;

N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-{4'-[(E)-2-нитроэтинил]-[1,1'-бифенил]-4-ил}ацетамид;
 2-(4'-хлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 2-(4'-фенил-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4'-фенокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(2'-формил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 2-(3'-хлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(3'-формил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 трет-бутил-2-(4-{2-[(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}фенил)-1Н-пиррол-1-

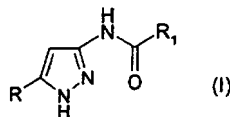
карбоксилат;

2-(3'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4-добензо[b,d]фуран-4-ил)фенил)ацетамид.

Очевидно, что в свете вышеприведенных описаний возможны многие модификации и вариации настоящего изобретения. Поэтому должно быть понятно, что в рамках прилагаемой формулы изобретения изобретение может быть реализовано по-другому, чем конкретно описано здесь и далее.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Производное 3-аминопиразола, представленное формулой (I)



где R представляет собой циклоалкильную группу, необязательно замещенную линейной или разветвленной алкильной или арилалкильной группой;

R₁ представляет собой линейную или разветвленную алкильную, алкенильную, циклоалкильную, циклоалкенильную, гетероциклическую, арильную, арилалкильную, арилкарбонильную, арилоксиалкильную или арилалкенильную группу, каждая из которых необязательно может быть далее замещенной, где алкил представляет собой C₁-C₆-алкил, алкенил представляет собой C₂-C₄-алкенил,

циклоалкил представляет собой C₃-C₆-циклоалкил, а также производные циклоалкильные группы, имеющие, например, до 10 углеродных атомов, например, группу адамантана,

циклоалкенил представляет собой циклоалкил, указанный выше, который содержит по крайней мере одну двойную связь углерод-углерод,

арил включает моно-, би- или поликарбобциклические или гетероциклические углеводороды, содержащие от 1 до 4 кольцевых групп, где по крайней мере одно из колец является ароматическим, которое либо конденсировано, либо присоединено к другому простыми связями, и арил может насчитывать от 5 до 20 атомов углерода,

гетероцикл, включающий, следовательно, гетероароматические кольца, также указываемые как арильные группы, содержит 3-6-членные насыщенные или ненасыщенные карбобциклические группы, где один или несколько атомов углерода заменены одним или несколькими атомами, выбранными из азота, кислорода и серы,

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Производное 3-аминопиразола по п.1, где R представляет собой циклоалкильную группу, необязательно замещенную линейной или разветвленной алкильной группой; R₁ представляет собой линейную или разветвленную алкильную, алкенильную, циклоалкильную, арильную, арилалкильную, арилкарбонильную, арилоксиалкильную или арилалкенильную группу, которая необязательно замещена одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из циклоалкила, гидроксид, алкилтио, алкокси, амина, алкиламино, диалкиламино, алкоксикарбониламино, алкоксикарбонилалкиламино, алкилкарбонила, алкилсульфонила, алкоксикарбонила, карбокси, галогена, нитро, арилокси, арилтио, арилсульфонила, N-алкилпиперазина, пиперидинила, 4-морфолинила, ариламино, циано, алкила, арила, оксо, галогеноарила, галогеноалкила, галогеноарилокси, галогеноарилсульфонила, аминосульфонила, аминакарбонила, арилкарбонила, перфторированного алкила и перфторированной алкоксигруппы; или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Производное 3-аминопиразола по п.1, где R представляет собой циклоалкильную группу и R₁ представляет собой C₁-C₄-алкил, циклоалкил, арил, арилалкил, 5- или 6-членную гетероциклическую или гетероциклоалкильную группу, которые могут быть необязательно замещенными далее, как описано выше.

4. Производное 3-аминопиразола по п.1, где R представляет собой циклоалкильную группу и R₁ представляет собой C₁-C₄-алкил, фенил, фенилалкил, фенилалкенил, бифенил, бифенилалкил, α- или β-нафтил, α- или β-нафтилалкил, пиридил, тиенил, тиенилалкил, изоксазол, изоксазолалкил, пиразол, пиразолалкил, фурил, тиазол, тиазолалкил, пирролил, дигидропирролил, индолил, индолилалкил, бензотиенил, бензотиенилалкил, флуоренилалкил, пиримидинилалкил, хиноксалинил и циклопропил.

5. Производное 3-аминопиразола по п.3 или 4, где R представляет собой циклопропил.

6. Производное 3-аминопиразола по п.1, где R₁ представляет собой любую из групп, определенных в п.1, необязательно замещенную в любом из свободных положений одной или более группами, независимо друг от друга выбранными из галогена, нитро, оксогрупп (C=O), циано, алкила, перфторированного алкила, гидроксидалкила, арила, арилалкила, гетероциклила, циклоалкила, гидроксид, алкокси, перфторированной алкокси, арилокси, гетероциклилокси, метилendioкси, алкилкарбониллокси, арилкарбониллокси, карбокси, алкоксикарбонила, арилоксикарбонила, циклоалкилоксикарбонила, амина, уреидо, алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино, формиламино, алкилкарбониламино, арилкарбониламино, гетероциклилкарбониламино, алкоксикарбониламино, алкоксиимино, алкилсульфониламино, арилсульфониламино, формила, алкилкарбонила, арилкарбонила, циклоалкилкарбонила, гетероциклилкарбонила, аминакарбонила, алкиламинакарбонила, диалкиламинакарбонила, алкилсульфонила, арилсульфонила, аминосульфонила, алкиламинаосульфонила, диалкиламинаосульфонила, арилтио и алкилтио.

7. Производное 3-аминопиразола по п.1, которое выбрано из группы, включающей

- N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2,2-дифенилацетамид;
- N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(4-нитрофенил)ацетамид;
- N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-4-метоксибензамид;
- N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(3-метоксифенил)ацетамид;
- 2-(1,3-бензодиксол-5-ил)-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)ацетамид;
- N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-фенилпропанамид;
- N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)ацетамид;
- N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)ацетамид;
- N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(1-метил-1H-индол-3-ил)ацетамид;
- 2-(5-хлор-1-бензотиофен-3-ил)-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)ацетамид;
- 2-(1-бензотиофен-3-ил)-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)ацетамид;
- N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-3-циклопентилпропанамид;
- 2-(4-хлорфенил)-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)ацетамид;
- N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-4-оксо-4-фенилбутанамид;

N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)ацетамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-оксо-2-фенилацетамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(4-метилфенил)ацетамид;
 2-[1,1'-бифенил]-4-ил-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)ацетамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(1-нафтил)ацетамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-метокси-2-фенилацетамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-4-фенил-3-бутенамид;
 4-[(4-хлорфенил)сульфонил]-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-3-метил-2-тиофенкарбоксамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-фенилацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-хлорбензамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)ацетамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-4-хлорбензамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-1-бензотиофен-2-карбоксамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-3-фенилпропанамид;
 метил-4-{{(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)амино}карбонил}бензоат;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-3-бромбензамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-3,4-дихлорбензамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-бромбензамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-3-метоксибензамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-3-трифторметилбензамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-4-бутоксibenзамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-[5-(2,6-дифторбензил)-2-метоксифенил]ацетамид;
 N'-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)герифаламид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-4-(2-метилбензоил)-1H-пиррол-2-карбоксамид;
 2-[(4-ацетиламино)фенил]-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;
 4-бром-N-(5-циклобутил-1H-пиразол-3-ил)бензамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-4-(3-фторбензоил)-1H-пиррол-2-карбоксамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-4-(2-фторбензоил)-1H-пиррол-2-карбоксамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(1-пирролидинил)фенил]ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-5-(метилсульфонил)-2-тиофенкарбоксамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-оксо-4-фенил-3-бутенамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(3-тиенил)фенил]ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2,5-диметил-1-(2-тиенилметил)-1H-пиррол-3-карбоксамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-метил-5-фенил-3-фурамид;
 N-{2-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}бензамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2-нафтил)ацетамид;
 5-хлор-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-тиофенкарбоксамид;
 4'-{2-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}-[1,1'-бифенил]-4-карбоновую кислоту;
 4'-{2-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид;
 2-амино-N-(4-{2-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}фенил)ацетамид;
 2-[4-(аминаметил)фенил]-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;
 2-[4-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5-метил-3-изоксазолил]-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4'-этил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4'-трет-бутил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 4-{2-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-оксоэтил}бензамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид;
 N-(3-циклобутил-1H-пиразол-5-ил)-1H-пиррол-2-карбоксамид;
 (2S)-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(6-метокси-2-нафтил)пропанамид;
 (2S)-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-3,3,3-трифтор-2-метокси-2-фенилпропанамид;
 (2S)-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-метокси-2-фенилэтанамид;
 (2S)-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоксамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2,5-дифторфенил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3-метилфенил)ацетамид;
 (2S)-2-амино-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-фенилэтанамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4-нитрофенил)пропанамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2-хлор-6-фторфенил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4-бромметилфенил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4-метилсульфонилфенил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2-метилфенил)ацетамид;

N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-оксо-2-(2-тиенил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3,5-диметоксифенил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3,4-дифторфенил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3,4-дихлорфенил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3-бромфенил)ацетамид;
 (1R)-2-[(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)амино]-2-оксо-1-фенилэтилацетат;
 9H-флуорен-9-ил-(2S)-2-[[3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)амино]карбонил]-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилат;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4-метилсульфанилфенил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2-бромфенил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4-гидрокси-3-нитрофенил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3-нитрофенил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2,4-дихлорфенил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3,5-дифторфенил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4-бутоксифенил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3-фторфенил)ацетамид;
 (1S)-2-[(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)амино]-2-оксо-1-фенилэтилацетат;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-фтор-2-фенилацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2-метоксифенил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3,4,5-триметоксифенил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(пентафторфенил)ацетамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-3-метил-2-фенилпентанамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2-нитрофенил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-1-фенилциклопентан-1-карбоксамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4-трифторметоксифенил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4-этоксифенил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2-фторфенил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2-нитро-4-трифторметилфенил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2,6-дихлорфенил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2,6-дифторфенил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2,4,6-триметилфенил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[2,5-бис(трифторметил)фенил]ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[2-(2,4-дифторфенил)-1,3-тиазол-4-ил]ацетамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(2-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропанамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3-метилсульфониламинофенил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-{4-[2-оксо-(1-пирролидинил)этоксифенил]ацетамид};
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[3-(2-амино-2-оксоэтокси)фенил]ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-феноксиацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2,4-дихлорфеноксифенил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2,3,6-трифторфенил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4'-(трифторметокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3'-формил-4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4'-фтор-3'-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3'-ацетил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4'-формил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2',5'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(5'-фтор-2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2',5'-диметокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4'-ацетил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4'-этокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-((4'-метилтио)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3'-хлор-4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3'-этокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3',4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2'-этокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;

N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2',4'-диметокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2',3'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3'-(трифторметокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3'-ацетидамо-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4'-трифторметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4'-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(2-нафтил)фенил]ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(5-метил-2-тиенил)фенил]ацетамид;
 2-[4-(1-бензофуран-2-ил)фенил]-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-[4-(2-тиенил)фенил]ацетамид;
 2-[4-(1-бензотиен-2-ил)фенил]-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-[4-(2-оксо-1-пирролидинил)фенил]ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2-трифторметилфенил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(3-трифторметилфенил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4-фторфенил)ацетамид;
 N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-4-бромбензамид;
 N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2,4-дихлорбензамид;
 или их фармацевтически приемлемую соль.

8. Способ получения производного 3-аминопиразола, указанного в п.1, или его фармацевтически приемлемой соли, включающий

(а) взаимодействие соединения, представленного формулой (II)

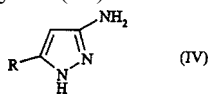


где R является таким, как определено п.1, и R₂ представляет собой алкильную группу, с ацетонитрилом в присутствии основного агента с получением соединения, представленного формулой (III)



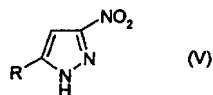
где R является таким, как определено выше;

(b) взаимодействие соединения, представленного формулой (III), с гидроксидом гидразина с получением соединения, представленного формулой (IV)



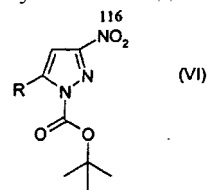
где R является таким, как определено выше;

(c) окисление соединения, представленного формулой (IV), с получением соединения, представленного формулой (V)



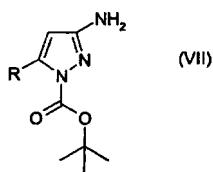
где R является таким, как определено выше;

(d) взаимодействие соединения, представленного формулой (V), с ангидридом трет-бутоксикарбонилловой кислоты (Boc₂O) с получением соединения, представленного формулой (VI)



где R является таким, как определено выше;

(e) восстановление соединения, представленного формулой (VI), с получением соединения, представленного формулой (VII)

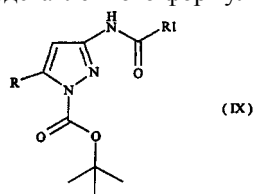


где R является таким, как определено выше;

(f) взаимодействие соединения, представленного формулой (VII) с соединением, представленным формулой (VIII)



где X представляет собой гидрокси- или подходящую удаляемую группу и R₁ является таким, как определено п.1, с получением соединения, представленного формулой (IX)

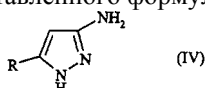


где R и R₁ являются такими, как определено выше; и

(g) гидролиз соединения, представленного формулой (IX), в кислой среде с получением соединения формулы (I), где R и R₁ являются такими, как указано выше.

9. Способ получения производного 3-аминопиразола, указанного в п.1, или его фармацевтически приемлемой соли, включающий

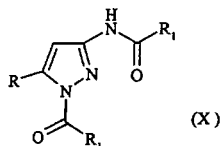
(a) взаимодействие соединения, представленного формулой (IV)



с соединением, представленным формулой (VIII)



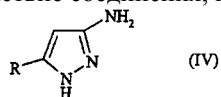
где R и R₁ являются такими, как определено п.1, и X представляет собой гидрокси- или подходящую удаляемую группу, такую как группу хлора или брома, с получением соединения, представленного формулой (X)



где R и R₁ являются такими, как определено выше; и

(b) селективный гидролиз соединения формулы (X) в основной среде с получением соединения, представленного формулой (I).

10. Способ получения производного 3-аминопиразола, указанного в п.1, или его фармацевтически приемлемой соли, включающий взаимодействие соединения, представленного формулой (IV)

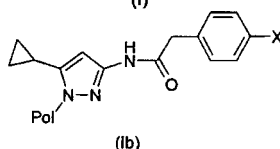
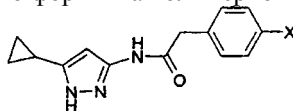


с соединением, представленным формулой (XI)

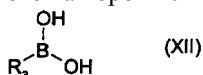


где R и R₁ являются такими, как определено п.1.

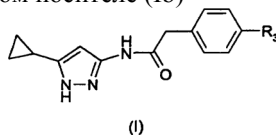
11. Способ получения производного 3-аминопиразола, указанного в п.1, или его фармацевтически приемлемой соли, включающий взаимодействие соединения формулы (I), где R₁ представляет собой 4-галогенфенилацетильную группу, или его формы на полимерном носителе (Ib)

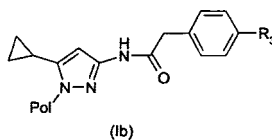


где X представляет собой атом галогена, такого как бром или иод, с соединением формулы (XII)



где R₃ представляет собой арильную группу, с получением соединения формулы (I), где R₃ представляет собой арил, или его формы на полимерном носителе (Ib)

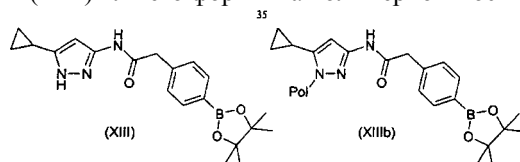




и, в случае соединения на полимерном носителе (Ib), его гидролиз посредством кислотной обработки с получением вышеуказанного соединения формулы (I).

12. Способ получения производного 3-аминопиразола, указанного в п.1, или его фармацевтически приемлемой соли, включающий

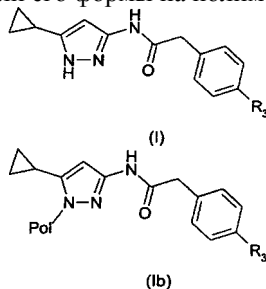
а) взаимодействие соединения формулы (I), где R₁ представляет собой 4-галогенфенилацетильную группу, или его формы на полимерном носителе (Ib) с пинаконовым эфиром дибороновой кислоты с получением соединения формулы (XIII) или его формы на полимерном носителе (XIIIb)



б) взаимодействие соединения формулы (XIII) или его формы на полимерном носителе (XIIIb) с соединением формулы (XIV)



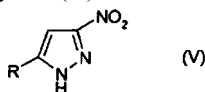
где R₃ представляет собой арил и X представляет собой бром или йод, с получением соединения формулы (I), где R₃ представляет собой арил, или его формы на полимерном носителе (Ib)



с) и в случае соединения на полимерном носителе (Ib) его гидролиз посредством кислотной обработки с получением вышеуказанного соединения формулы (I).

13. Способ по любому из пп.8-12, дополнительно включающий преобразование производного 3-аминопиразола, представленного формулой (I), в другое производное, представленное формулой (I), и/или в его соль.

14. Соединение, представленное формулой (V)



где R представляет собой C₃-C₆-циклоалкильную группу, необязательно замещенную линейной или разветвленной C₁-C₆-алкильной группой.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая производное 3-аминопиразола по п.1 и по крайней мере один фармацевтически приемлемый носитель и/или разбавитель.

16. Фармацевтическая композиция по п.15, дополнительно включающая одно или несколько химиотерапевтических средств.

17. Продукт, включающий соединение по п.1 или его фармацевтическую композицию по п.15 и одно или несколько химиотерапевтических средств, как комбинированный препарат для одновременного, раздельного или последовательного использования в противораковой терапии.

18. Применение соединения по п.1 в качестве лекарственного средства.

19. Применение соединения по п.1 при получении лекарственного средства, обладающего противоопухолевой активностью.

