

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 035127

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2020.04.30

(21) Номер заявки  
201591457

(22) Дата подачи заявки  
2014.02.28

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 403/14 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01)  
A61K 31/496 (2006.01)  
A61P 31/14 (2006.01)

## (54) ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИЧ

(31) 61/771,655; 61/857,636

(32) 2013.03.01; 2013.07.23

(33) US

(43) 2016.03.31

(86) PCT/US2014/019663

(87) WO 2014/134566 2014.09.04

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ДЖИЛИД САЙЭНС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:  
Брызгис Гедиминас, Каналес Эда,  
Чоу Чизнь-Хун, Грауп Майкл, Ху  
Юньфэн Эрик, Линк Джон О., Лю  
Ци, Лу Яфань, Сайто Роланд Д.,  
Шрёдер Скотт Д., Сомоза Джон Р.,  
Це Уинстон С., Чжан Дженнифер Р.,  
Лазервит Скотт Е., Халькомб  
Рэндэл Л. (US)

(74) Представитель:  
Нилова М.И. (RU)

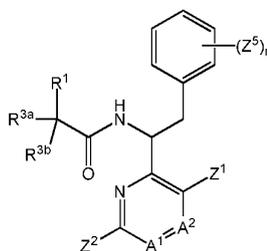
(56) WO-A1-2013006738

WO-A1-2013006792

JEONG J.U. ET AL.: "Synthesis of tetrasubstituted pyrazines and pyrazine N-oxides", TETRAHEDRON LETTERS, PERGAMON, GB, vol. 51, no. 6, 10 February 2010 (2010-02-10), pages 974-976, XP026827002, ISSN: 0040-4039 [retrieved on 2009-12-16], compounds 97-99

RYOICHI TANAKA ET AL.: "One-Pot Synthesis of Metalated Pyridines from Two Acetylenes, a Nitrile, and a Titanium(II) Alkoxide" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 127, no. 21, 1 June 2005 (2005-06-01), pages 7774-7780, XP055142515, ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/ja050261e, compounds 7a, 7b, 16

(57) В настоящем изобретении предложены соединения формулы IIIд



IIIд

или фармацевтически приемлемые соли указанных соединений. Также раскрыты фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы IIIд, способы лечения инфекции, вызванной вирусом ВИЧ, а также применения соединения формулы IIIд.

035127 B1

035127 B1

Заявка на настоящий патент испрашивает приоритет на основании предварительных заявок на патенты США с серийными номерами 61/771655, поданной 1 марта 2013 г., и 61/857636, поданной 23 июля 2013 г., содержание которых включено в настоящий патент во всей полноте посредством ссылки.

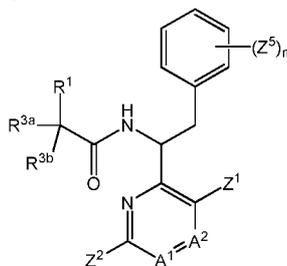
### Уровень техники

Одноцепочечные плюс-РНК вирусы, составляющие семейство Retroviridae (ретровирусы), включают вирусы подсемейства Orthoretrovirinae и родов Alpharetrovirus, Betaretrovirus, Gamaretrovirus, Deltaretrovirus, Epsilonretrovirus, Lentivirus и Spumavirus, вызывающие многочисленные заболевания человека и животных. Среди представителей Lentivirus, инфекция ВИЧ-1 (вирус иммунодефицита человека-1) у человека приводит к деплеции клеток Т-хэлперов и иммунной дисфункции, вызывая иммунодефицит и восприимчивость к инфекциям, спровоцированным ослаблением иммунитета. Доказано, что лечение инфекций, вызванных ВИЧ-1, высокоактивными антиретровирусными терапиями (highly active antiretroviral therapies, HAART) эффективно снижает вирусную нагрузку и существенно откладывает прогрессирование заболевания (Hammer, S.M., et al.; JAMA 2008, 300: 555-570). Тем не менее, указанные способы лечения могут привести к возникновению штаммов ВИЧ, устойчивых к используемым в настоящее время способам лечения (Taiwo, B., International Journal of Infectious Diseases 2009, 13:552-559; Smith, R.J., et al., Science 2010, 327:697-701). Следовательно, существует острая необходимость в обнаружении новых антиретровирусных агентов, активных в отношении появляющихся вариантов ВИЧ, устойчивых к лекарственным средствам.

### Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении предложены соединения и способы лечения инфекции, вызванной ВИЧ (т.е. вирусом иммунодефицита человека).

В одном из вариантов реализации предложено соединение формулы III d



III d,

в котором  $A^1$  представляет собой CH, C- $Z^3$  или азот;

$A^2$  представляет собой CH или азот;

$R^1$  представляет собой 6-12-членный арил, 5-12-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из азота и кислорода, или 3-12-членный гетероцикл, где любой 6-12-членный арил, 5-12-членный гетероарил или 3-12-членный гетероцикл  $R^1$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^4$ -группами, где указанные  $Z^4$ -группы являются одинаковыми или различными;

каждый  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  независимо представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил;

$Z^1$  представляет собой 6-12-членный арил, 5-14-членный гетероарил или 3-14-членный гетероцикл, где любой 6-12-членный арил, 5-14-членный гетероарил или 3-14-членный гетероцикл  $Z^1$  необязательно замещен 1, 2 или 3  $Z^{1a}$  или  $Z^{1b}$ , причем группы  $Z^{1a}$  и  $Z^{1b}$  являются одинаковыми или различными;

каждый  $Z^{1a}$  независимо представляет собой (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)карбоцикл, галоген, -CN, -OR<sup>n1</sup>, -NR<sup>q1</sup>R<sup>r1</sup>, -NR<sup>n1</sup>COR<sup>p1</sup>, -NR<sup>n1</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>p1</sup>, -NR<sup>n1</sup>CO<sup>q1</sup>R<sup>r1</sup>, -NR<sup>n1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>p1</sup>, -NR<sup>n1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>q1</sup>R<sup>r1</sup> или -C(O)NR<sup>q1</sup>R<sup>r1</sup>;

каждый  $Z^{1b}$  независимо представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 атомами галогена, которые являются одинаковыми или различными;

каждый  $Z^{1c}$  независимо представляет собой галоген, -CN или -OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)гетероалкил,



каждый  $Z^{1d}$  независимо представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил;

каждый  $R^{n1}$  независимо представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил;

каждый  $R^{p1}$  независимо представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)карбоцикл, 3-7-членный гетероцикл или 5-6-членный моноциклический гетероарил, где любой (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)карбоцикл, 3-7-членный гетероцикл или 5-6-членный моноциклический гетероарил  $R^{p1}$  необязательно замещен 1, 2 или 3  $Z^{1c}$ - или  $Z^{1d}$ -группами, причем указанные группы  $Z^{1c}$  и  $Z^{1d}$  являются одинаковыми или различными, и где (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил  $R^{p1}$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^{1c}$ -группами, причем указанные группы  $Z^{1c}$  являются одинаковыми или различными;

каждый  $R^{q1}$  и  $R^{r1}$  независимо представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)карбоцикл или 3-7-членный гетероцикл, где любой (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил  $R^{q1}$  или  $R^{r1}$  необязательно замещен 1, 2 или 3  $Z^{1c}$ -группами,

где указанные группы  $Z^{1c}$  являются одинаковыми или различными;

$Z^2$  представляет собой  $(C_2-C_8)$ алкенил,  $(C_2-C_8)$ алкинил, 6-12-членный арил, 5-12-членный C-связанный гетероарил, 3-12-членный C-связанный гетероциклил и  $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$ , где любой 6-12-членный арил, 5-12-членный C-связанный гетероарил  $Z^2$  необязательно замещен 1, 2 или 3  $Z^{2b}$  или  $Z^{2c}$ -группами, причем указанные группы  $Z^{2b}$  и  $Z^{2c}$  являются одинаковыми или различными, и где любой  $(C_2-C_8)$ алкинил  $Z^2$  необязательно замещен 1, 2 или 3  $Z^{2c}$ -группами, где указанные группы  $Z^{2c}$  являются одинаковыми или различными;

каждый  $R^{q3}$  и  $R^{r3}$  независимо представляет собой H;

каждый  $Z^{2b}$  независимо представляет собой оксо или  $(C_1-C_4)$ алкил;

каждый  $Z^{2c}$  независимо представляет собой оксо, галоген,  $-OR^{n4}$ ,  $-S(O)_2R^{p4}$ ,  $-NR^{q4}R^{r4}$ ,  $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$  или  $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$ ;

каждый  $R^{n4}$  независимо представляет собой H,  $(C_1-C_4)$ алкил или  $(C_1-C_4)$ гетероалкил;

каждый  $R^{p4}$  независимо представляет собой  $(C_1-C_8)$ алкил;

каждый  $R^{q4}$  и  $R^{r4}$  независимо представляет собой H или  $(C_1-C_4)$ гетероалкил;

каждый  $Z^3$  независимо представляет собой  $(C_1-C_4)$ гетероалкил или  $-NR^{n1}R^{p1}$ ;

каждый  $Z^4$  независимо представляет собой оксо,  $(C_1-C_8)$ алкил,  $(C_3-C_7)$ карбоцикл, галоген,  $-CN$ ,  $-OR^{n5}$ ,  $-NR^{q5}R^{r5}$ ,  $-NR^{n5}COR^{p5}$ ,  $-NR^{n5}CO_2R^{p5}$ ,  $-C(O)R^{n5}$ ,  $-C(O)OR^{n5}$  или  $-C(O)NR^{q5}R^{r5}$ , где любой  $(C_3-C_7)$ карбоцикл или  $(C_1-C_8)$ алкил  $Z^4$  необязательно замещен 1, 2 или 3  $Z^{4a}$ -группами, где указанные группы  $Z^{4a}$  являются одинаковыми или различными;

каждый  $Z^{4a}$  независимо представляет собой галоген или  $-OR^{n6}$ ;

каждый  $R^{n5}$ ,  $R^{p5}$ ,  $R^{q5}$ ,  $R^{r5}$  и  $R^{n6}$  независимо представляет собой H или  $(C_1-C_4)$ алкил;

каждый  $Z^5$  независимо представляет собой галоген, которые могут быть одинаковыми или различными; и

n равен 1 или 2;

где гетероарил относится к одиночному ароматическому кольцу или к системе из нескольких конденсированных колец, содержащих 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, причем системы из нескольких конденсированных колец могут быть необязательно замещены одной или более оксогруппами в карбоциклической или гетероциклической частях конденсированного кольца;

где гетероцикл относится к одиночному насыщенному или частично ненасыщенному кольцу или системе из нескольких конденсированных колец, которые содержат 1-3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, причем указанные системы из нескольких конденсированных колец могут быть необязательно замещены одной или более оксогруппами в карбоциклической или гетероциклической частях указанной системы из нескольких конденсированных колец;

где гетероалкил относится к алкилу, в котором один или более атомов углерода указанного алкила замещены O, S или  $NR^q$  (или если замещаемый атом углерода является концевым атомом, то OH, SH или  $N(R^q)_2$ ), где каждый  $R^q$  независимо представляет собой H или  $(C_1-C_6)$ алкил;

где C-связанный гетероцикл относится к гетероциклу, который связан с остальной частью соединения формулы I через атом углерода указанного гетероцикла;

где карбоцикл относится к одиночному насыщенному или одиночному частично ненасыщенному кольцу, состоящему только из атомов углерода, содержащему 3-7 атомов углерода или конденсированным, насыщенным и частично ненасыщенным системам из нескольких колец, состоящих только из атомов углерода;

или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

В одном варианте реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы III d или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель. В другом варианте реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, подробно описанное в настоящем патенте, включая соединение формул III d, III e или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель.

В одном варианте реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы III d или его фармацевтически приемлемую соль; и дополнительный терапевтический агент, где указанный дополнительный терапевтический агент представляет собой соединение, ингибирующее протеазу ВИЧ, нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ, ингибитор интегразы ВИЧ, ингибитор gp41, ингибитор CXCR4, ингибитор gp120, ингибитор CCR5, ингибитор полимеризации капсида или ингибитор некаталитического участка интегразы ВИЧ и их комбинации. В другом варианте реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение любой из формул III d, III e, или его фармацевтически приемлемую соль; и дополнительный терапевтический агент, где указанный дополнительный терапевтический агент представляет собой соединение, ингибирующее протеазу ВИЧ, нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ, ингибитор интегразы ВИЧ, ингибитор gp41, ингибитор CXCR4, ингибитор gp120, ингибитор CCR5, ингибитор полимеризации



приемлемая соль для применения в профилактическом или терапевтическом лечении вирусной инфекции, вызванной ВИЧ).

В одном варианте реализации предложено применение соединения формулы IIIд или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения вирусной инфекции, вызванной ВИЧ у млекопитающего.

Другие варианты реализации, объекты, отличительные признаки и преимущества приведены в последующем подробном описании вариантов реализации и частично станут понятны из описания или могут быть изучены при реализации заявленного изобретения. Указанные задачи и преимущества можно реализовывать и обеспечивать при помощи способов и композиций, конкретным образом отмеченных в напечатанном описании и формуле изобретения. Необходимо понимать, что вышеуказанное краткое описание, которое следует рассматривать как сжатое и общее изложение некоторых вариантов реализации, предложенных в настоящем патенте, предложено исключительно для удобства и помощи читателю и не ограничивает каким-либо образом объем или диапазон эквивалентов, который в соответствии с законодательством определен формулой изобретения.

### Подробное описание изобретения

Следует понимать, что последующее описание настоящего изобретения следует рассматривать как пример заявленного объекта изобретения, но не как ограничивающее прилагаемую формулу изобретения конкретными проиллюстрированными вариантами реализации. Заголовки, используемые в настоящем описании, приведены исключительно для удобства, и их не следует рассматривать как каким-либо образом ограничивающие формулу изобретения. Варианты реализации, проиллюстрированные после какого-либо заголовка, можно объединять с вариантами реализации, проиллюстрированными после какого-либо другого заголовка.

#### Определения.

Если не указано иное, все технические и научные термины, использованные в настоящем описании, имеют то же значение, как и обычно понимаемое средним специалистом в данной области. Тире в начале или в конце химической группы является вопросом удобства; химические группы могут быть изображены имеющими или не имеющими одно или более тире, не теряя при этом свое обычное значение. Волнистая линия, проведенная через линию в структуре, указывает на точку присоединения группы. Пунктирная линия указывает на необязательную связь. Префикс, такой как "C<sub>u-v</sub>" или (C<sub>u</sub>-C<sub>v</sub>) указывает, что следующая группа имеет от и до v атомов углерода. Например, "C<sub>1-6</sub>-алкил" означает, что алкильная группа имеет от 1 до 6 атомов углерода. Если не указано иное, предполагается, что следующие термины и фразы, используемые в настоящем описании, имеют следующие значения: При использовании в настоящем описании коммерческих названий заявители предполагают независимое включение продукта с коммерческим названием и активного фармацевтического ингредиента (ингредиентов) продукта с коммерческим названием. "Алкил" представляет собой насыщенный углеводород с прямой или разветвленной цепью. Например, алкильная группа может содержать от 1 до 8 атомов углерода (т.е. (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил) или от 1 до 6 атомов углерода (т.е. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил) или от 1 до 4 атомов углерода (т.е. (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил). Примеры подходящих алкильных групп включают, без ограничения, метил (Me, -CH<sub>3</sub>), этил (Et, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-пропил (n-Pr, n-пропил, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-пропил (i-Pr, изопропил, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1-бутил (n-Bu, n-бутил, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-метил-1-пропил (i-Bu, изобутил, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-бутил (s-Bu, втор-бутил, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-метил-2-пропил (t-Bu, трет-бутил, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1-пентил (n-пентил, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-пентил (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-пентил (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-метил-2-бутил (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-метил-2-бутил (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-метил-1-бутил (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-метил-1-бутил (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-гексил (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-гексил (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-гексил (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 2-метил-2-пентил (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-метил-2-пентил (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4-метил-2-пентил (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-метил-3-пентил (-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-метил-3-пентил (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,3-диметил-2-бутил (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,3-диметил-2-бутил (-CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) и октил (-C(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>).

"Алкенил" представляет собой углеводород с прямой или разветвленной цепью, содержащий по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную sp<sup>2</sup> связь. Например, алкенильная группа может содержать от 2 до 8 атомов углерода (т.е. C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил) или от 2 до 6 атомов углерода (т.е. C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил). Примеры подходящих алкенильных групп включают, без ограничения, этилен или винил (-CH=CH<sub>2</sub>), аллил (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>) и 5-гексенил (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>).

"Алкинил" представляет собой углеводород с прямой или разветвленной цепью, содержащий по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную sp связь. Например, алкинильная группа может содержать от 2 до 8 атомов углерода (т.е. C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкин) или от 2 до 6 атомов углерода (т.е. C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил). Примеры подходящих алкинильных групп включают, без ограничения, ацетиленовую (-C≡CH), пропаргиловую (-CH<sub>2</sub>C≡CH) и подобные.

Термин "галоген" в настоящем патенте относится к фтору, хлору, бром и йоду.

Термин "галогеналкил" в настоящем патенте относится к алкилу, определенному в настоящем па-

тенте, в котором один или более атомов водорода указанного алкила, каждый независимо от других, замещены галоген-заместителем. Например, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, в котором один или более атомов водорода указанного (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила были замещены галоген-заместителем. Примеры галогеналкилов включают, без ограничения, фторметил, фторхлорметил, дифторметил, дифторхлорметил, трифторметил, 1,1,1-трифторэтил и пентафторэтил.

Термин "гетероалкил" в настоящем патенте относится к алкилу, определенному в настоящем патенте, в котором один или более атомов углерода указанного алкила замещены O, S или NR<sup>q</sup> (или если замещаемый атом углерода является концевым атомом с OH, SH или N(R<sup>q</sup>)<sub>2</sub>), где каждый R<sup>q</sup> независимо представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил. Например, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)гетероалкил включает гетероалкил, состоящий из 1-8 атомов углерода и одного или более гетероатомов (например, O, S, NR<sup>q</sup>, OH, SH или N(R<sup>q</sup>)<sub>2</sub>). Таким образом, например, C<sub>1</sub>-гетероалкил охватывает, например, -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>. Примеры гетероалкилов включают, без ограничения, метоксиметил, этоксиметил, метокси, 2-гидроксиэтил и N,N'-диметилпропиламин.

Термин "арил" в настоящем патенте относится к одиночному ароматическому кольцу, состоящему только из атомов углерода, или системе из нескольких конденсированных колец, состоящих только из атомов углерода, где по меньшей мере одно из колец является ароматическим. Например, в конкретных вариантах реализации арильная группа содержит от 6 до 20 атомов углерода, от 6 до 14 атомов углерода или от 6 до 12 атомов углерода. Арил включает фенильный радикал. Арил также включает системы из нескольких конденсированных колец (например, системы колец, содержащие 2, 3 или 4 кольца), содержащие от 9 до 20 атомов углерода, в которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, и в которых другие кольца могут быть ароматическими или неароматическими (т.е. карбоцикл). Такие системы из нескольких конденсированных колец необязательно замещены одной или более (например, 1, 2 или 3) оксогруппами в любой карбоциклической части указанной системы из нескольких конденсированных колец. Указанные кольца указанной системы из нескольких конденсированных колец могут быть соединены друг с другом посредством конденсированных связей, спиро-связей и мостиковых связей, когда это позволяет валентность. Следует понимать, что место присоединения системы из нескольких конденсированных колец, определенной выше, может находиться в любом положении указанной системы колец, включая ароматическую или карбоциклическую часть кольца. Также следует понимать, что, когда упоминается конкретный "диапазон атомов"-членный арил (например, 6-12-членный арил), указанный диапазон атомов относится к общему числу атомов в указанном ариле. Например, 6-членный арил включает фенил и 10-членный арил включает нафтил и 1,2,3,4-тетрагидронафтил. Неограничивающие примеры арильных групп включают, без ограничения, фенил, инденил, нафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, антраценил и подобные.

Термин "гетероарил" в настоящем патенте относится к одиночному ароматическому кольцу, которое содержит по меньшей мере один атом кольца, не являющийся углеродом, где указанный атом выбран из группы, состоящей из кислорода, азота и серы; "гетероарил" также включает системы из нескольких конденсированных колец, которые содержат по меньшей мере одно ароматическое кольцо, причем указанные системы из нескольких конденсированных колец описаны далее. Таким образом, "гетероарил" включает одиночные ароматические кольца, состоящие из примерно 1-6 атомов углерода и примерно 1-4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы. Указанные атомы серы и азота также могут присутствовать в окисленной форме, при условии что кольцо является ароматическим. Примеры систем гетероарильных колец включают, без ограничения, пиридил, пиримидинил, оксазолил или фурил. "Гетероарил" также включает системы из нескольких конденсированных колец (например, системы колец, содержащие 2, 3 или 4 кольца), где указанная гетероарильная группа, определенная выше, конденсирована с одним или более кольцами, выбранными из гетероариллов (с образованием, например, 1,8-нафтиридинила), гетероциклов (с образованием, например, 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридинила), карбоциклов (с образованием, например, 5,6,7,8-тетрагидрохинолила) и арилов (с образованием, например, индазолила) с образованием системы из нескольких конденсированных колец. Таким образом, гетероарил (одиночное ароматическое кольцо или система из нескольких конденсированных колец) содержит примерно 1-20 атомов углерода и примерно 1-6 гетероатомов внутри гетероарильного кольца. Такие системы из нескольких конденсированных колец могут быть необязательно замещены одной или более (например, 1, 2, 3 или 4) оксогруппами в карбоциклической или гетероциклической частях конденсированного кольца. Кольца такой системы из нескольких конденсированных колец могут быть соединены друг с другом посредством конденсированных связей, спиро-связей и мостиковых связей, когда это позволяет валентность. Следует понимать, что отдельные кольца системы из нескольких конденсированных колец могут быть соединены в любом порядке относительно друг друга. Также следует понимать, что место присоединения системы из нескольких конденсированных колец (определенной выше для гетероарила) может находиться в любом положении указанной системы из нескольких конденсированных колец, включая гетероарильную, гетероциклическую, арильную или карбоциклическую часть системы из нескольких конденсированных колец. Также следует понимать, что место присоединения гетероарила или гетероарильной системы из нескольких конденсированных колец может находиться при любом подходящем атоме гетероарила или гетероарильной системы из нескольких кон-

денсированных колец, включая атом углерода или гетероатом (например, атом азота). Также следует понимать, что, когда упоминается конкретный "диапазон атомов"-членный гетероарил (например, 5-14-членный гетероарил), указанный диапазон атомов относится к общему числу атомов в указанном гетероариле и включает атомы углерода и гетероатомы. Например, 5-членный гетероарил включает тиазолил и 10-членный гетероарил включает хинолинил. Примеры гетероариллов включают, без ограничения, пиридил, пирролил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразолил, тиенил, индолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, фурил, оксадиазолил, тиадиазолил, хинолил, изохинолил, бензотиазолил, бензоксазолил, индазолил, хиноксалил, хиназолил, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинил бензофуранил, бензимидазолил, тианафенил, пирроло[2,3-b]пиридинил, хиназолинил-4(3H)-он, триазолил, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол и 3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол. Термин "С-связанный гетероарил" (углерод-связанный гетероарил) в настоящем патенте относится к гетероарилу, который связан у атома углерода указанного гетероарила с остальной частью соединения формулы I (например, С-связанный гетероарил Z<sup>2</sup> связан с кольцом А формулы I через атом углерода указанного С-связанного гетероарила). Термин "гетероцикл" или "гетероцикл" в настоящем патенте относится к одиночному насыщенному или частично ненасыщенному кольцу, которое содержит по меньшей мере один атом кольца, не являющийся углеродом, причем указанный атом выбран из группы, состоящей из кислорода, азота и серы; указанный термин также включает системы из нескольких конденсированных колец, содержащие по меньшей мере одно такое насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, причем указанные системы из нескольких конденсированных колец описаны далее. Таким образом, указанный термин включает одиночные насыщенные или частично ненасыщенные кольца (например, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членные кольца), состоящие из примерно 1-6 атомов углерода и примерно 1-3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы. Указанное кольцо может быть замещено одной или более (например, 1, 2 или 3) оксогруппами, и атомы серы и азота также могут находиться в окисленных формах. Примеры гетероциклов включают, без ограничения, азетидинил, тетрагидрофуранил и пиперидинил. Термин "гетероцикл" также включает системы из нескольких конденсированных колец (например, системы колец, содержащие 2, 3 или 4 кольца), где одиночное гетероциклическое кольцо (определенное выше) может быть конденсировано с одной или более группами, выбранными из гетероциклов (с образованием, например, 1,8-декагидронафтгиридинила), карбоциклов (с образованием, например, декагидрохинолила) и арилов, с образованием системы из нескольких конденсированных колец. Таким образом, гетероцикл (одиночное насыщенное или одиночное частично ненасыщенное кольцо, или система из нескольких конденсированных колец) содержит примерно 2-20 атомов углерода и 1-6 гетероатомов в составе гетероциклического кольца. Такие системы из нескольких конденсированных колец могут быть необязательно замещены одной или более (например, 1, 2, 3 или 4) оксогруппами в карбоциклической или гетероциклической частях указанной системы из нескольких конденсированных колец. Кольца такой системы из нескольких конденсированных колец могут быть соединены друг с другом посредством конденсированных связей, спиро-связей и мостиковых связей, когда это позволяет валентность. Следует понимать, что отдельные кольца системы из нескольких конденсированных колец могут быть соединены в любом порядке относительно друг друга. Также следует понимать, что место присоединения системы из нескольких конденсированных колец (определенной выше для гетероцикла) может находиться в любом положении указанной системы из нескольких конденсированных колец, включая гетероциклическую, арильную или карбоциклическую часть кольца. Также следует понимать, что место присоединения гетероцикла или гетероциклической системы из нескольких конденсированных колец может находиться при любом подходящем атоме гетероцикла или гетероциклической системы из нескольких конденсированных колец, включая атом углерода или гетероатом (например, атом азота). Также следует понимать, что, когда упоминается конкретный "диапазон атомов"-членный гетероцикл (например, 3-14-членный гетероцикл), указанный диапазон атомов относится к общему числу атомов в указанном гетероцикле и включает атомы углерода и гетероатомы. Например, 3-членный гетероцикл включает азиридинил и 10-членный гетероцикл включает 1,2,3,4-тетрагидрохинолил. Примеры гетероциклов включают, без ограничения, азиридинил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, гомопиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, тетрагидрофуранил, дигидрооксазолил, тетрагидропиранил, тетрагидротиипиранил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолил, бензоксазинил, дигидрооксазолил, хроманил, 1,2-дигидропиридинил, 2,3-дигидробензофуранил, 1,3-бензодиксолил, 1,4-бензодиксолил, спиро[циклопропан-1,1'-изоиндолинил]-3'-он, изоиндолинил-1-он, 2-окса-6-азаспиро[3,3]гептанил, имидазолдин-2-он и пирролидин-2-он.

Термин "С-связанный гетероцикл" (углерод-связанный гетероцикл) в настоящем патенте относится к гетероциклу, который связан у атома углерода указанного гетероцикла с остальной частью соединения формулы I (например, С-связанный гетероцикл Z<sup>2</sup> связан с кольцом А формулы I через атом углерода указанного С-связанного гетероцикла). Термин "карбоцикл" или "карбоцикл" относится к одиночному насыщенному (т.е. циклоалкил) или одиночному частично ненасыщенному (например, циклоалкенил, циклоалкадиенил и т.д.) кольцу, состоящему только из атомов углерода, содержащему 3-7 атомов углерода (т.е. (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)карбоцикл). Термин "карбоцикл" или "карбоцикл" также включает конденсированные, насыщенные и частично ненасыщенные системы из нескольких колец, состоящих только из атомов угле-

рода (например, системы колец, содержащие 2, 3 или 4 карбоциклических кольца). Соответственно, карбоцикл включает полициклические карбоциклы, такие как бициклические карбоциклы (например, бициклические карбоциклы, содержащие примерно 6-12 атомов углерода, такие как бицикло[3.1.0]гексан и бицикло[2.1.1]гексан), и полициклические карбоциклы (например, трициклические и тетрациклические карбоциклы, содержащие до 20 атомов углерода). Кольца системы из нескольких конденсированных колец могут быть соединены друг с другом посредством конденсированных связей, спиро-связей и мостиковых связей, когда это позволяет валентность. Например, полициклические карбоциклы могут быть соединены друг с другом через один атом углерода с образованием спиро-связи (например, спиропентан, спиро[4,5]декан и т.д.), через два смежных атома углерода с образованием сочлененного соединения (например, карбоциклы, такие как декагидронафталин, норсабинан, норкаран) или через два несмежных атома углерода с образованием мостикового соединения (например, норборнан, бицикло[2.2.2]октан и т.д.). Указанный "карбоцикл" или "карбоциклил" также может быть необязательно замещен одной или более (например, 1, 2 или 3) оксогруппами. Неограничивающие примеры моноциклических карбоциклов включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, 1-циклопент-1-енил, 1-циклопент-2-енил, 1-циклопент-3-енил, циклогексил, 1-циклогекс-1-енил, 1-циклогекс-2-енил и 1-циклогекс-3-енил.

Термин "галогенфенил" в настоящем патенте относится к фенилу, в котором один или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5) атомов водорода указанного фенила, каждый независимо от другого, замещены галоген-заместителем. Примеры галогенфенилов включают, без ограничения, фторфенил, 2,3-дихлорфенил, 3-бром-4-фторфенил и пентафторфенил.

Термин "галогенгетероарил" в настоящем патенте относится к гетероарилу, в котором один или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5) атомов водорода указанного гетероарила, каждый независимо от другого, замещены галоген-заместителем. Примеры галогенгетероариллов включают, без ограничения, 2-фторфурил, 2,3-дихлорпиридинил и 8-хлор-3-фторхинолинил.

Термин "галогенгетероцикл" в настоящем патенте относится к гетероциклу, в котором один или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5) атомов водорода указанного гетероцикла, каждый независимо от другого, замещены галоген-заместителем. Примеры галогенгетероариллов включают, без ограничения, 2-фторпиперидинил, 2-хлор-3-фторпиперазинил и 3-бромпирролидинил.

Специалисту в данной области будет понятно, что заместители и другие фрагменты соединений формулы I следует выбирать таким образом, чтобы получить соединение, которое является достаточно стабильным для получения фармацевтически применимого соединения, которое в свою очередь может быть составлено в приемлемо стабильную фармацевтическую композицию.

Соединения формулы I, обладающие такой стабильностью, рассматриваются как подпадающие под объем охраны настоящего изобретения. Сходным образом, специалисту в данной области будет понятно, что заместители и другие фрагменты соединений, подробно описанных в настоящем патенте, включая соединение любой из формул I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, II, IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIg, IIh, IIi, IIj и IIk или его фармацевтически приемлемую соль, следует выбирать таким образом, чтобы получить соединение, которое является достаточно стабильным для получения фармацевтически применимого соединения, которое в свою очередь может быть составлено в приемлемо стабильную фармацевтическую композицию. Соединения, подробно описанные в настоящем патенте, обладающие такой стабильностью, рассматриваются как подпадающие под объем охраны настоящего изобретения.

Определение "примерно", применяемое в связи с количеством, включает заявленное значение и имеет значение, определенное контекстом (например, включает степень погрешности, связанную с измерением определенного количества). Слово "примерно" также может быть обозначено символом "~" в контексте химического измерения (например, ~50 мг или pH ~7).

Термины "лечение" или "лечить" в тех случаях, когда они относятся к заболеванию или состоянию, включают предотвращение возникновения заболевания или состояния, ингибирование заболевания или состояния, устранение заболевания или состояния и/или облегчение одного или более симптомов заболевания или состояния.

В одном варианте реализации "лечение" или "лечить" включают одно или более из следующего: а) ингибирование заболевания или состояния (например, ослабление одного или более симптомов, являющихся следствием указанного заболевания или состояния, и/или уменьшение степени развития указанного заболевания или состояния); б) замедление или прекращение развития одного или более симптомов, связанных с заболеванием или состоянием (например, стабилизация указанного заболевания или состояния, отсрочка ухудшения состояния или прогрессии заболевания или состояния); и в) облегчение состояния при заболевании или состоянии, например, вызывание регрессии клинических симптомов, уменьшение интенсивности заболевания, отсрочка прогрессии заболевания, повышение качества жизни и/или продление жизни.

Стереоизомеры.

В настоящем описании для стереохимических определений и обозначений, как правило, руководствовались S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984), McGraw-Hill Book Company, New York; и Eliel, E. и Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994), John Wiley & Sons, Inc., New York.

Термин "хиральный" относится к молекулам, обладающим структурой, которая не совпадает с их зеркальным отражением, тогда как термин "ахиральный" относится к молекулам, которые совпадают с их зеркальным отражением.

Термин "стереоизомеры" относится к соединениям, которые имеют одинаковый химический состав, но отличаются расположением атомов или групп в пространстве.

Термин "диастереомер" относится к стереоизомеру с двумя или более центрами или осями хиральности, молекулы которого не являются зеркальным отражением друг друга. Диастереомеры обычно обладают различными физическими свойствами, например, температурами плавления, температурами кипения, спектральными характеристиками и реакционными способностями. Смеси диастереомеров можно разделять при помощи высокоэффективных аналитических способов, таких как электрофорез и хроматография. Термин "энантиомеры" относится к двум стереоизомерам соединения, которые являются несоместимыми зеркальными отражениями друг друга. Соединения, описанные в настоящем патенте, могут иметь хиральные центры, например, хиральные атомы углерода. Такие соединения, таким образом, включают рацемические смеси всех стереоизомеров, включая энантиомеры, диастереомеры и атропоизомеры. Кроме того, соединения, описанные в настоящем патенте, включают обогащенные или разделенные оптические изомеры на любом или всех асимметричных хиральных атомах. Сходным образом, композиции, описанные в настоящем патенте, также включают рацемические смеси всех стереоизомеров, включая энантиомеры, диастереомеры и атропоизомеры соединений, описанных в настоящем патенте. Кроме того, соединения и композиции, описанные в настоящем патенте, включают обогащенные или разделенные оптические изомеры на любом или всех асимметричных хиральных атомах. Другими словами, хиральные центры, очевидные из изображений, предложены в качестве хиральных изомеров или рацемических смесей. Рацемические и диастереомерные смеси, а также отдельные оптические изомеры, выделенные или синтезированные, по существу не содержащие своих энантиомерных или диастереомерных партнеров, входят в объем охраны настоящего изобретения. Рацемические смеси можно разделять на их отдельные, по существу оптически чистые изомеры посредством широко известных способов, таких как, например, разделение диастереомерных солей, образованных с оптически активными вспомогательными веществами, например кислотами или основаниями, с последующим превращением обратно в оптически активные вещества. Требуемый оптический изомер также может быть синтезирован посредством стереоспецифичных реакций, начиная с подходящего стереоизомера требуемого исходного вещества.

В настоящее изобретение включены любые или все стереохимические формы, включая любые энантиомерные или диастереомерные формы и геометрические изомеры описанных соединений или их смесей. Если стереохимия не обозначена отдельно в химической структуре или названии, предполагается, что указанная структура или название охватывает все возможные стереоизомеры, в том числе геометрические изомеры, изображенного соединения. Также предполагаются композиции, содержащие соединение согласно настоящему изобретению, такие как композиция по существу чистого соединения, включающая конкретную стереохимическую форму, в том числе конкретный геометрический изомер, указанных соединений. Композиции, содержащие смесь соединений согласно настоящему изобретению в любом соотношении, также охвачены в настоящем изобретении, включая смеси двух или более стереохимических форм соединения согласно настоящему изобретению в любом соотношении, таким образом, что охвачены рацемические, нерацемические, энантиомерно обогащенные и скалемические смеси соединения.

Следует понимать, что для соединений, описанных в настоящем патенте, в случае, когда связь изображена в нестереохимической манере (например, плоской), атом, к которому присоединена связь, включает все возможные стереохимические варианты. Также следует понимать, что в случае, когда связь изображена стереохимическим способом (например, жирной, жирной клиновидной, пунктирной или пунктирной клиновидной), атом, к которому присоединена стереохимическая связь, обладает стереохимией согласно изображению, если не указано иное. Соответственно, в одном варианте реализации соединение, описанное в настоящем патенте, более чем на 50% является одиночным энантиомером. В другом варианте реализации соединение, описанное в настоящем патенте, по меньшей мере на 80% является одиночным энантиомером. В другом варианте реализации соединение, описанное в настоящем патенте, по меньшей мере на 90% является одиночным энантиомером. В другом варианте реализации соединение, описанное в настоящем патенте, по меньшей мере на 98% является одиночным энантиомером. В другом варианте реализации соединение, описанное в настоящем патенте, по меньшей мере на 99% является одиночным энантиомером. В другом варианте реализации соединение, описанное в настоящем патенте, более чем на 50% является одиночным диастереомером. В другом варианте реализации соединение, описанное в настоящем изобретении, по меньшей мере на 80% является одиночным диастереомером. В другом варианте реализации соединение, описанное в настоящем патенте, по меньшей мере на 90% является одиночным диастереомером. В другом варианте реализации соединение, описанное в настоящем патенте, по меньшей мере на 98% является одиночным диастереомером. В другом варианте реализации соединение, описанное в настоящем патенте, по меньшей мере на 99% является одиночным диастереомером.

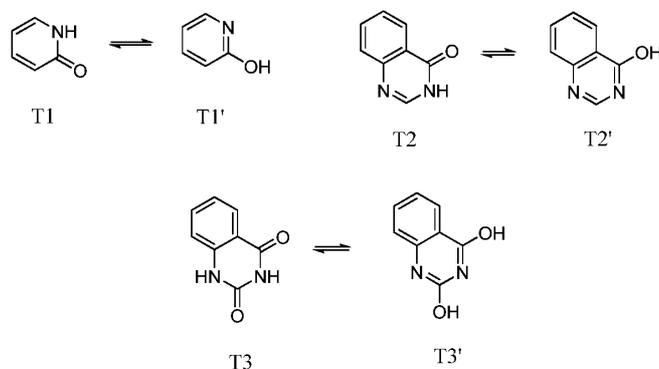
Соответственно, в одном варианте реализации композиция, описанная в настоящем патенте, более

чем на 50% является одиночным энантиомером. В другом варианте реализации композиция, описанная в настоящем патенте, по меньшей мере на 80% является одиночным энантиомером. В другом варианте реализации композиция, описанная в настоящем патенте, по меньшей мере на 90% является одиночным энантиомером. В другом варианте реализации композиция, описанная в настоящем патенте, по меньшей мере на 98% является одиночным энантиомером. В другом варианте реализации композиция, описанная в настоящем патенте, по меньшей мере на 99% является одиночным энантиомером. В другом варианте реализации композиция, описанная в настоящем патенте, более чем на 50% является одиночным диастереомером. В другом варианте реализации композиция, описанная в настоящем патенте, по меньшей мере на 80% является одиночным диастереомером. В другом варианте реализации композиция, описанная в настоящем патенте, по меньшей мере на 90% является одиночным диастереомером. В другом варианте реализации композиция, описанная в настоящем патенте, по меньшей мере на 98% является одиночным диастереомером. В другом варианте реализации композиция, описанная в настоящем патенте, по меньшей мере на 99% является одиночным диастереомером.

В конкретных вариантах реализации соединения, описанные в настоящем патенте, проявляют атропоизомеризм, являющийся следствием стерического препятствия, оказывающего влияние на скорость осевого вращения вокруг одинарной связи. В конкретных обстоятельствах полученные конформационные изомеры наблюдают в виде отчетливых структур с применением способов характеристики, таких как ЯМР и ВЭЖХ. В конкретных вариантах реализации соединения, описанные в настоящем патенте, существуют в форме смеси атропоизомеров. Примеры синтеза, приведенные в настоящем описании, указывают, в каких случаях наблюдали такие смеси атропоизомеров. Тем не менее, детектирование

атропоизомеров зависит от таких факторов, как температура, растворитель, условия очистки и временные рамки спектроскопической методики. Данные характеристики, приведенные в настоящем описании, могут не отображать состояние равновесия, в зависимости от условий очистки, выделения, обработки, примененных растворителей и температуры. Таутомеры

Соединения, описанные в настоящем патенте, в определенных случаях также могут существовать в форме таутомерных изомеров. Хотя может быть изображена только одна делокализованная резонансная структура, предполагается, что все такие формы входят в объем настоящего изобретения. Например, ен-аминные таутомеры могут существовать для систем пурина, пиримидина, имидазола, гуанидина, амидина и тетразола, и все их возможные таутомерные формы входят в объем настоящего изобретения. Другой неограничивающий пример включает кето-енольные таутомеры гетероариллов. Такие таутомеры проиллюстрированы T1/T1', T2/T2' и T3/T3'. Все такие таутомерные формы также входят в объем настоящего изобретения.



#### Защитные группы.

"Защитная группа" относится к фрагменту соединения, который маскирует или изменяет свойства функциональной группы или свойства соединения в целом. Химические защитные группы и стратегии защиты или снятия защиты хорошо известны в данной области. См., например, "Защитные группы в органической химии" (Protective Groups in Organic Chemistry. Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., Нью-Йорк, 1991). Защитные группы часто используют для маскировки реакционной способности конкретных функциональных групп, для содействия эффективности требуемых химических реакций, например, созданию и разрушению химических связей в определенном и запланированном порядке. Защита функциональных групп соединения изменяет другие физические свойства, кроме реакционной способности защищаемой функциональной группы, такие как полярность, липофильность (гидрофобность) и другие свойства, которые могут быть измерены при помощи стандартных аналитических средств. Химически защищенные промежуточные соединения могут сами по себе быть биологически активными или неактивными.

#### Соли и гидраты.

"Фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения, которая является фармацевтически приемлемой и которая обладает (или может быть преобразована в форму, которая обладает) требуемой фармакологической активностью исходного соединения. Фармацевтически приемлемые соли в

целом считаются безопасными и подходящими для применения без вызывания нежелательной токсичности, раздражения, аллергической реакции и подобного, при разумном соотношении польза/риск. Примеры "фармацевтически приемлемых солей" соединений, описанных в настоящем патенте, включают соли, являющиеся производными подходящего основания, такого как щелочной металл (например, натрий), щелочноземельный металл (например, магний), аммоний и  $NX_4^+$  (где X представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -алкил). Фармацевтически приемлемые соли атома азота или амино-группы включают, например, соли органических карбоновых кислот, таких как уксусная, бензойная, камфорсульфоновая, лимонная, глюкогептоновая, глюконовая, молочная, фумаровая, винная, малеиновая, малоновая, яблочная, миндальная, изэтиновая, лактобионовая, янтарная, 2-нафталинсульфоновая, масляная, пальмитиновая, пропионовая, стеариновая и триметилуксусная кислоты; органических сульфоновых кислот, таких как метнасульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая и п-толуолсульфоновая кислоты; и неорганических кислот, таких как соляная, бромистоводородная, серная, азотная, фосфорная и сульфаминовая кислоты. Фармацевтически приемлемые соли соединения гидроксигруппы включают анион указанного соединения в комбинации с подходящим катионом, таким как  $Na^+$  и  $NX_4^+$  (где X независимо выбран из H или  $C_1$ - $C_4$ -алкильной группы). Фармацевтически приемлемые соли также включают соли, образованные при замещении кислотного протона, присутствующего в исходном соединении, ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочно-земельного металла или ионом алюминия; или связывания с органическим основанием, таким как диэтаноламин, триэтаноламин, N-метилглюкамин и подобные. Также в это определение включены аммоний и замещенные или кватернизованные соли аммония. Типичные неограничивающие перечни фармацевтически приемлемых солей могут быть найдены в изданиях S.M. Berge et al, J. Pharma Sci., 66(1), 1-19 (1977) и Remington: The Science and Practice of Pharmacy, R. Hendrickson, ed., 21st edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Филадельфия, Пенсильвания, (2005), на с. 732, табл. 38-5, оба из которых включены в настоящее описание посредством ссылки. Для терапевтического применения соли активных ингредиентов соединений, описанных в настоящем патенте, обычно являются фармацевтически приемлемыми, т.е. они будут представлять собой соли, являющиеся производными физиологически приемлемой кислоты или основания. Однако соли кислот или оснований, не являющиеся фармацевтически приемлемыми, также могут найти применение, например, в получении или очистке соединения формулы I или другого соединения, описанного в настоящем патенте. Все соли, как являющиеся, так и не являющиеся производными физиологически приемлемой соли или основания, входят в объем настоящего изобретения.

Соли металлов обычно получают путем проведения реакции между гидроксидом металла и соединением, описанным в настоящем патенте. Примерами солей металлов, полученных таким образом, являются соли, содержащие  $Li^+$ ,  $Na^+$  и  $K^+$ . Менее растворимая соль металла может быть осаждена из раствора более растворимой соли путем добавления подходящего соединения металла.

Кроме того, возможно образование солей путем присоединения конкретных органических и неорганических кислот, например, HCl, HBr,  $H_2SO_4$ ,  $H_3PO_4$  или органических сульфоновых кислот, к основным центрам, таким как амины. Наконец, следует понимать, что композиции в настоящем описании содержат соединения, описанные в настоящем патенте, в их неионизированных, а также цвиттер-ионных формах, и комбинации со стехиометрическими количествами воды, как в гидратах.

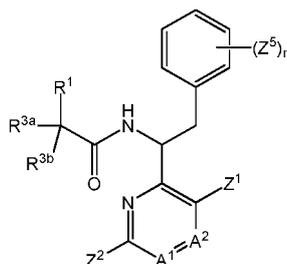
Часто в результате кристаллизации получают сольват соединения согласно настоящему изобретению. В настоящем патенте термин "сольват" относится к комплексу, содержащему одну или более молекул соединения согласно настоящему изобретению и одну или более молекул растворителя. Растворителем может являться вода, и в этом случае сольват может представлять собой гидрат. В качестве альтернативы растворитель может представлять собой органический растворитель. Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в форме гидрата, включая моногидрат, дигидрат, полугидрат, полуторагидрат, тригидрат, тетрагидрат и подобные, а также в соответствующих сольватированных формах. Соединение согласно настоящему изобретению может представлять собой истинные сольваты, в то время как в других случаях соединение согласно настоящему изобретению может лишь задерживать дополнительную воду или представлять собой смесь воды и некоторого дополнительного растворителя.

#### Изотопы.

Специалисту в данной области понятно, что настоящее изобретение также включает любое заявленное соединение, которое может быть обогащено на любом или всех атомах свыше встречающихся в природе изотопных отношений одним или более изотопами такими как, без ограничения, дейтерий ( $^2H$  или D). В качестве неограничивающего примера, в конкретных вариантах реализации группа  $-CH_3$  замещена  $-CD_3$ . Конкретные значения, перечисленные ниже для радикалов, заместителей и диапазонов в вариантах реализации настоящего изобретения, приведены только в иллюстративных целях; они не исключают другие определенные значения или другие значения в пределах определенных диапазонов для радикалов и заместителей.

#### Соединения формулы III.

В настоящем описании предложены соединения формулы IIIд



III d,

в которых  $A^1$  представляет собой  $\text{CH}$ ,  $\text{C-Z}^3$  или азот;

$A^2$  представляет собой  $\text{CH}$  или азот;

$R^1$  представляет собой 6-12-членный арил, 5-12-членный гетероарил или 3-12-членный гетероцикл, где любой 6-12-членный арил, 5-12-членный гетероарил или 3-12-членный гетероцикл  $R^1$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^4$ -группами, причем указанные группы  $Z^4$  являются одинаковыми или различными;

каждый  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  независимо представляет собой  $\text{H}$  или  $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкил;

$Z^1$  представляет собой 6-12-членный арил, 5-14-членный гетероарил или 3-14-членный гетероцикл, где любой 6-12-членный арил, 5-14-членный гетероарил или 3-14-членный гетероцикл  $Z^1$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^{1a}$  или  $Z^{1b}$ , причем указанные группы  $Z^{1a}$  и  $Z^{1b}$  являются одинаковыми или различными;

каждый  $Z^{1a}$  независимо представляет собой  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ карбоцикл, 5-12-членный гетероарил, 3-12-членный гетероцикл, галоген,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^{\text{nl}}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{p1}}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{q1}}\text{R}^{\text{r1}}$ ,  $-\text{SR}^{\text{nl}}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{p1}}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{p1}}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{q1}}\text{R}^{\text{r1}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{q1}}\text{R}^{\text{r1}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{nl}}\text{COR}^{\text{p1}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{nl}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{p1}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{q1}}\text{CONR}^{\text{q1}}\text{R}^{\text{r1}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{nl}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{p1}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{nl}}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{p1}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{nl}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{q1}}\text{R}^{\text{r1}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{nl}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{nl}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{q1}}\text{R}^{\text{r1}}$  и  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{nl}}\text{COR}^{\text{p1}}$ , где любой  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ карбоцикл, 5-12-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл  $Z^{1a}$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^{1c}$  или  $Z^{1d}$ -группами, причем указанные группы  $Z^{1c}$  и  $Z^{1d}$  являются одинаковыми или различными;

каждый  $Z^{1b}$  независимо представляет собой  $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 атомами галогена, которые являются одинаковыми или различными;

каждый  $Z^{1c}$  независимо представляет собой галоген,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{q2}}\text{R}^{\text{r2}}$  или  $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ гетероалкил;

каждый  $Z^{1d}$  независимо представляет собой  $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкил или  $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ галогеналкил;

каждый  $R^{\text{nl}}$  независимо представляет собой  $\text{H}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкил,  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ карбоцикл, 3-7-членный гетероцикл или 5-6-членный моноциклический гетероарил, где любой  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ карбоцикл, 3-7-членный гетероцикл или 5-6-членный моноциклический гетероарил  $R^{\text{nl}}$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^{1c}$  или  $Z^{1d}$ -группами, причем указанные группы  $Z^{1c}$  и  $Z^{1d}$  являются одинаковыми или различными, и где любой  $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкил  $R^{\text{nl}}$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^{1c}$ -группами, причем указанные группы  $Z^{1c}$  являются одинаковыми или различными;

каждый  $R^{\text{p1}}$  независимо представляет собой  $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкил,  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ карбоцикл, 3-7-членный гетероцикл или 5-6-членный моноциклический гетероарил, где любой  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ карбоцикл, 3-7-членный гетероцикл или 5-6-членный моноциклический гетероарил  $R^{\text{p1}}$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^{1c}$  или  $Z^{1d}$ -группами, причем указанные группы  $Z^{1c}$  и  $Z^{1d}$  являются одинаковыми или различными, и где любой  $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкил  $R^{\text{p1}}$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^{1c}$ -группами, причем указанные группы  $Z^{1c}$  являются одинаковыми или различными;

каждый  $R^{\text{q1}}$  и  $R^{\text{r1}}$  независимо представляет собой  $\text{H}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкил,  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ карбоцикл, 3-7-членный гетероцикл или 5-6-членный моноциклический гетероарил, где любой  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ карбоцикл, 3-7-членный гетероцикл или 5-6-членный моноциклический гетероарил  $R^{\text{q1}}$  или  $R^{\text{r1}}$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^{1c}$  или  $Z^{1d}$ -группами, причем указанные группы  $Z^{1c}$  и  $Z^{1d}$  являются одинаковыми или различными, и где любой  $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкил  $R^{\text{q1}}$  или  $R^{\text{r1}}$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^{1c}$ -группами, причем указанные группы  $Z^{1c}$  являются одинаковыми или различными, или  $R^{\text{q1}}$  и  $R^{\text{r1}}$  совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, причем указанный 5-, 6- или 7-членный гетероцикл необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^{1c}$  или  $Z^{1d}$ -группами, причем указанные группы  $Z^{1c}$  и  $Z^{1d}$  являются одинаковыми или различными;

каждый  $R^{\text{q2}}$  и  $R^{\text{r2}}$  независимо представляет собой  $\text{H}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкил,  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ карбоцикл или  $R^{\text{q2}}$  и  $R^{\text{r2}}$  совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членный гетероцикл;

$Z^2$  представляет собой  $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ алкенил,  $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ алкинил, 6-12-членный арил, 5-12-членный  $\text{C}$ -связанный гетероарил, 3-12-членный  $\text{C}$ -связанный гетероцикл,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{n3}}$  или  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{q3}}\text{R}^{\text{r3}}$ , где любой 6-12-членный арил, 5-12-членный  $\text{C}$ -связанный гетероарил или 3-12-членный  $\text{C}$ -связанный гетероцикл  $Z^2$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^{2b}$  или  $Z^{2c}$ -группами, причем указанные группы  $Z^{2b}$  и  $Z^{2c}$  являются одинаковыми или различными, и где любой  $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ алкенил или  $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ алкинил  $Z^2$  необязательно за-

мещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^{2c}$ -группами, причем указанные группы  $Z^{2c}$  являются одинаковыми или различными;

каждый  $R^{n3}$  независимо представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил;

каждый  $R^{q3}$  и  $R^{r3}$  независимо представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил;

каждый  $Z^{2b}$  независимо представляет собой оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гетероалкил или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галогеналкил;

каждый  $Z^{2c}$  независимо представляет собой оксо, галоген, -CN, -OR<sup>n4</sup>, -OC(O)R<sup>p4</sup>, -OC(O)NR<sup>q4</sup>R<sup>r4</sup>, -SR<sup>n4</sup>, -S(O)R<sup>p4</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>p4</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>q4</sup>R<sup>r4</sup>, -NR<sup>q4</sup>R<sup>r4</sup>, -NR<sup>n4</sup>COR<sup>p4</sup>, -NR<sup>n4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>p4</sup>, -NR<sup>n4</sup>CONR<sup>q4</sup>R<sup>r4</sup>, -NR<sup>n4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>p4</sup>, -NR<sup>n4</sup>S(O)<sub>2</sub>OR<sup>p4</sup>, -NR<sup>n4</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>q4</sup>R<sup>r4</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>n4</sup>, -C(O)OR<sup>n4</sup> или -C(O)NR<sup>q4</sup>R<sup>r4</sup>;

каждый  $R^{n4}$  независимо представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галогеналкил или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гетероалкил;

каждый  $R^{p4}$  независимо представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галогеналкил или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гетероалкил;

каждый  $R^{q4}$  и  $R^{r4}$  независимо представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галогеналкил или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гетероалкил;

каждый  $Z^3$  независимо представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гетероалкил;

каждый  $Z^4$  независимо представляет собой оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)карбоцикл, галоген, -CN, -OR<sup>n5</sup>, -NR<sup>q5</sup>R<sup>r5</sup>, -NR<sup>n5</sup>COR<sup>p5</sup>, -NR<sup>n5</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>p5</sup>, -C(O)R<sup>n5</sup>, -C(O)OR<sup>n5</sup> или -C(O)NR<sup>q5</sup>R<sup>r5</sup>, где любой (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)карбоцикл или (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил  $Z^4$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^{4a}$ -группами, причем указанные группы  $Z^{4a}$  являются одинаковыми или различными;

каждый  $Z^{4a}$  независимо представляет собой галоген, -CN или -OR<sup>n6</sup>;

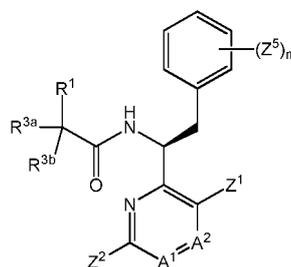
каждый  $R^{n5}$ ,  $R^{p5}$ ,  $R^{r5}$  и  $R^{n6}$  независимо представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил;

каждый  $Z^5$  независимо представляет собой галоген, которые могут быть одинаковыми или различными; и

n равен 0, 1, 2 или 3;

или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

В конкретных вариантах реализации соединения формулы IIId представляет собой соединение формулы IIIe.



IIIe

или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

Конкретные значения, перечисленные ниже, представляют собой значения для соединений формулы IIId, IIIe в соответствующих случаях. Например, значения, приведенные ниже в отношении формулы IIId, могут быть равным образом применены к всем связанным формулам формулы IIIe, которые допускают присутствие такой переменной.

Таким образом, следует понимать, что любая переменная для соединений формулы III может быть объединена с любой другой переменной для соединений формулы III, как если бы каждая и любая комбинация переменных была перечислена конкретно и отдельно. Например, следует понимать, что любое конкретное значение  $R^1$ , детально описанное для соединений формулы III, может быть объединено с любым другим конкретным значением для одной или более переменных  $A^1$ ,  $Z^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{3a}$  или  $R^{3b}$  формулы IIId, как если бы каждая и любая комбинация переменных была перечислена конкретно и отдельно.

В конкретных вариантах реализации формулы IIId  $A^1$  представляет собой СН. В конкретных вариантах реализации  $A^1$  представляет собой C- $Z^3$ . В конкретных вариантах реализации  $A^1$  представляет собой азот.

В конкретных вариантах реализации формулы IIId  $A^2$  представляет собой СН. В конкретных вариантах реализации  $A^2$  представляет собой азот.

В конкретных вариантах реализации формулы IIId  $A^1$  представляет собой СН и  $A^2$  представляет собой СН. В конкретных вариантах реализации  $A^1$  представляет собой C- $Z^3$  и  $A^2$  представляет собой СН. В конкретных вариантах реализации  $A^1$  представляет собой азот и  $A^2$  представляет собой СН.

В конкретных вариантах реализации формулы IIId  $A^1$  представляет собой СН и  $A^2$  представляет собой азот. В конкретных вариантах реализации  $A^1$  представляет собой C- $Z^3$  и  $A^2$  представляет собой азот.

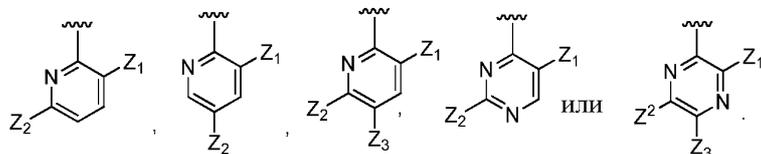


нил А замещен одной  $Z^1$ -группой в показанном положении, одной  $Z^2$ -группой и необязательно замещен 1  $Z^3$ -группой.

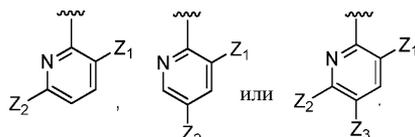
В конкретных вариантах реализации А представляет собой пиразинил, где любой пиридинил А замещен одной  $Z^1$ -группой в показанном положении и одной  $Z^2$ -группой.

Согласно одному аспекту А не замещен  $Z^3$ -группой.

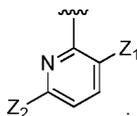
В конкретных вариантах реализации А представляет собой:



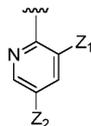
В конкретных вариантах реализации А представляет собой



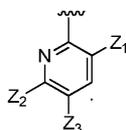
В конкретных вариантах реализации А представляет собой



В конкретных вариантах реализации А представляет собой



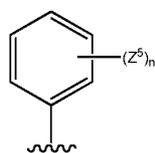
В конкретных вариантах реализации А представляет собой



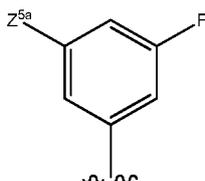
В конкретных вариантах реализации формулы IIIд  $R^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 атомами галогена, которые могут быть одинаковыми или различными. В конкретных вариантах реализации  $R^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный 1 или 2 атомами галогена, которые могут быть одинаковыми или различными. В конкретных вариантах реализации  $R^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный 2 атомами галогена, которые могут быть одинаковыми или различными. В конкретных вариантах реализации  $R^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный 1 атомом галогена.

В конкретных вариантах реализации  $R^2$  представляет собой 3,5-дифторфенил или 3-фторфенил. В конкретных вариантах реализации  $R^2$  представляет собой 3,5-дифторфенил. В конкретных вариантах реализации  $R^2$  представляет собой 3-фторфенил.

В конкретных вариантах реализации группа



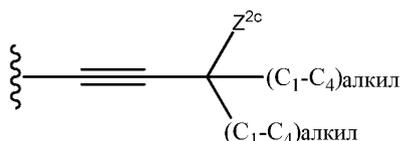
представляет собой



где  $Z^{5a}$  представляет собой Н или галоген.

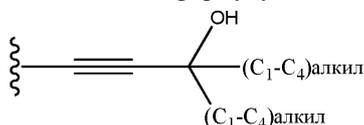
В конкретных вариантах реализации формулы IIIд каждый  $Z^3$ , когда он присутствует, независимо представляет собой метокси, диметиламино или метиламино. В конкретных вариантах реализации  $Z^3$ , когда он присутствует, представляет собой метокси. В конкретных вариантах реализации  $Z^3$ , когда он





где каждая из групп  $(C_1-C_4)$ алкил  $Z^2$ , если присутствует, необязательно замещена 1, 2 или 3  $Z^{2c}$ -группами, причем указанные группы  $Z^{2b}$  могут быть одинаковыми или различными.

В конкретных вариантах реализации  $Z^2$  имеет формулу



где каждая из групп  $(C_1-C_4)$ алкил  $Z^2$  необязательно замещена 1, 2 или 3  $Z^{2c}$ -группами, причем указанные группы  $Z^{2b}$  могут быть одинаковыми или различными.

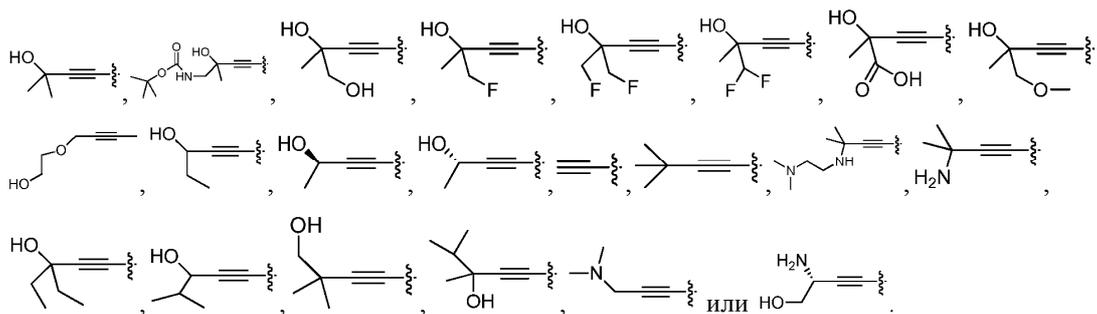
В конкретных вариантах реализации формулы IIId  $Z^2$  замещен 1, 2, 3 или 4  $Z^{2b}$  или  $Z^{2c}$ -группами, причем указанные группы  $Z^{2b}$  и  $Z^{2c}$  могут быть одинаковыми или различными. В конкретных вариантах реализации  $Z^2$  замещен 1, 2 или 3  $Z^{2b}$  или  $Z^{2c}$ -группами, причем указанные группы  $Z^{2b}$  и  $Z^{2c}$  могут быть одинаковыми или различными. В конкретных вариантах реализации  $Z^2$  замещен 1 или 2  $Z^{2b}$  или  $Z^{2c}$ -группами, причем указанные группы  $Z^{2b}$  и  $Z^{2c}$  могут быть одинаковыми или различными. В конкретных вариантах реализации  $Z^2$  замещен 1  $Z^{2b}$  или  $Z^{2c}$ -группой.

В конкретных вариантах реализации формулы IIId  $Z^2$  необязательно замещен 1, 2 или 3  $Z^{2b}$  или  $Z^{2c}$ -группами, причем указанные группы  $Z^{2b}$  и  $Z^{2c}$  могут быть одинаковыми или различными. В конкретных вариантах реализации  $Z^2$  замещен 1  $Z^{2b}$  или  $Z^{2c}$ -группой. В конкретных вариантах реализации  $Z^2$  замещен 2  $Z^{2b}$  или  $Z^{2c}$ -группами, причем указанные группы  $Z^{2b}$  и  $Z^{2c}$  могут быть одинаковыми или различными. В конкретных вариантах реализации  $Z^2$  замещен 3  $Z^{2b}$  или  $Z^{2c}$ -группами, причем указанные группы  $Z^{2b}$  и  $Z^{2c}$  могут быть одинаковыми или различными.

В конкретных вариантах реализации формулы IIId  $Z^2$  замещен 1, 2, 3 или 4  $Z^{2c}$ -группами, причем указанные группы  $Z^{2c}$  могут быть одинаковыми или различными. В конкретных вариантах реализации  $Z^2$  замещен 1, 2 или 3  $Z^{2c}$ -группами, причем указанные группы  $Z^{2c}$  могут быть одинаковыми или различными. В конкретных вариантах реализации  $Z^2$  замещен 1 или 2  $Z^{2c}$ -группами, причем указанные группы  $Z^{2c}$  могут быть одинаковыми или различными. В конкретных вариантах реализации  $Z^2$  замещен 1  $Z^{2c}$ -группой.

В конкретных вариантах реализации формулы IIId  $Z^2$  необязательно замещен 1, 2 или 3  $Z^{2c}$ -группами, причем указанные группы  $Z^{2c}$  могут быть одинаковыми или различными. В конкретных вариантах реализации  $Z^2$  замещен 1  $Z^{2c}$ -группой. В конкретных вариантах реализации  $Z^2$  замещен 2  $Z^{2c}$ -группами, причем указанные группы  $Z^{2c}$  могут быть одинаковыми или различными. В конкретных вариантах реализации  $Z^2$  замещен 3  $Z^{2c}$ -группами, причем указанные группы  $Z^{2c}$  могут быть одинаковыми или различными. В конкретных вариантах реализации каждый  $Z^{2c}$  независимо представляет собой галоген,  $-OR^{n4}$ ,  $NR^{q4}R^{r4}$ ,  $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$ ,  $-C(O)OR^{n4}$  или  $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$ . В конкретных вариантах реализации каждый  $Z^{2c}$  независимо представляет собой галоген или  $-OR^{n4}$ . В конкретных вариантах реализации  $Z^2$ , необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^{2b}$  или  $Z^{2c}$ -группами, представляет собой





В конкретных вариантах реализации реализации  $Z^2$ , необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^{2b}$

или  $Z^{2c}$ -группами, представляет собой

В конкретных вариантах реализации формулы III d  $R^1$  представляет собой 5-12-членный гетероарил, где любой 5-12-членный гетероарил  $R^1$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^4$ -группами.

В конкретных вариантах реализации формулы III d  $R^1$  представляет собой 8-12-членный бициклический гетероарил или 8-12-членный трициклический гетероарил, где любой 8-12-членный бициклический гетероарил или 8-12-членный трициклический гетероарил  $R^1$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^4$ -группами. В конкретных вариантах реализации  $R^1$  представляет собой 8-12-членный трициклический гетероарил, где указанный 8-12-членный трициклический гетероарил  $R^1$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^4$ -группами.

В конкретных вариантах реализации  $R^1$  представляет собой 8-12-членный бициклический гетероарил или 8-12-членный трициклический гетероарил, где указанный 8-12-членный бициклический гетероарил или 8-12-членный трициклический гетероарил содержит 4-10 атомов углерода и 1-5 гетероатомов в системе колец, и где любой 8-12-членный бициклический гетероарил или 8-12-членный трициклический гетероарил  $R^1$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^4$ -группами.

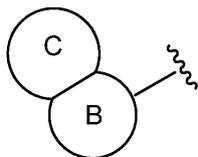
В конкретных вариантах реализации  $R^1$  представляет собой 8-12-членный бициклический гетероарил или 8-12-членный трициклический гетероарил, где указанный 8-12-членный бициклический гетероарил или 8-12-членный трициклический гетероарил содержит по меньшей мере одно частично ненасыщенное кольцо, и где любой 8-12-членный бициклический гетероарил или 8-12-членный трициклический гетероарил  $R^1$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^4$ -группами.

В конкретных вариантах реализации  $R^1$  представляет собой 8-12-членный трициклический гетероарил, где указанный 8-12-членный трициклический гетероарил содержит по меньшей мере одно частично ненасыщенное кольцо, и где любой 8-12-членный бициклический гетероарил или 8-12-членный трициклический гетероарил  $R^1$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^4$ -группами.

В конкретных вариантах реализации формулы III d  $R^1$  представляет собой 8-12-членный бициклический гетероарил или 8-12-членный трициклический гетероарил, где указанный 8-12-членный бициклический гетероарил или 8-12-членный трициклический гетероарил содержит 4-9 атомов углерода и 1-5 гетероатомов в системе колец, и где любой 8-12-членный бициклический гетероарил или 8-12-членный трициклический гетероарил  $R^1$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^4$ -группами.

В конкретных вариантах реализации  $R^1$  представляет собой 8-12-членный бициклический гетероарил, где указанный 8-12-членный бициклический гетероарил содержит 6-9 атомов углерода и 1-3 гетероатома в системе колец, и где любой 8-12-членный бициклический гетероарил  $R^1$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^4$ -группами. В конкретных вариантах реализации  $R^1$  представляет собой 8-12-членный бициклический гетероарил или 8-12-членный трициклический гетероарил, где указанный 8-12-членный бициклический гетероарил или 8-12-членный трициклический гетероарил содержит 6-9 атомов углерода и 1-3 гетероатома в системе колец, и где любой 8-12-членный бициклический гетероарил или 8-12-членный трициклический гетероарил  $R^1$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^4$ -группами.

В конкретных вариантах реализации формулы III d  $R^1$  имеет следующую формулу II a:



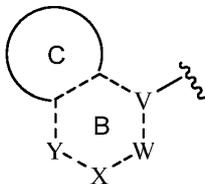
II a,

в которой C совместно с двумя атомами углерода кольца B, к которым он присоединен, образует 3-7-членный моноциклический карбоцикл, 5-8-членный бициклический карбоцикл, 3-7-членный моноциклический гетероцикл или 5-8-членный бициклический гетероцикл, где любой 3-7-членный моноциклический карбоцикл, 5-8-членный бициклический карбоцикл, 3-7-членный моноциклический гетероцикл или

5-8-членный бициклический гетероцикл С необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^4$ -группами, причем указанные группы  $Z^4$  являются одинаковыми или различными; и

В представляет собой 5 или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 атома азота, причем В необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^4$ -группами, причем указанные группы  $Z^4$  являются одинаковыми или различными.

В конкретных вариантах реализации формулы IIIд  $R^1$  имеет следующую формулу IIб:



IIб,

в которой С совместно с двумя атомами углерода кольца В, к которым он присоединен, образует 3-7-членный моноциклический карбоцикл, 5-8-членный бициклический карбоцикл, 3-7-членный моноциклический гетероцикл или 5-8-членный бициклический гетероцикл, где любой 3-7-членный моноциклический карбоцикл, 5-8-членный бициклический карбоцикл, 3-7-членный моноциклический гетероцикл или 5-8-членный бициклический гетероцикл С необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^4$ -группами, причем указанные группы  $Z^4$  являются одинаковыми или различными; и

В представляет собой 5 или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 атома азота;

V представляет собой С или N;

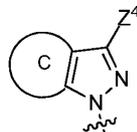
W представляет собой  $CZ^{4c}$ ,  $NZ^{4c}$  или N; X представляет собой  $CZ^{4c}$ ,  $NZ^{4c}$  или N;

Y представляет собой  $CZ^{4c}$ , N или отсутствует;

связи, обозначенные штрихами, выбраны из одинарных связей и двойных связей, причем связи, обозначенные штрихами, V, W, X и Y выбраны таким образом, чтобы 5 или 6-членный моноциклический гетероарил В был ароматическим; и

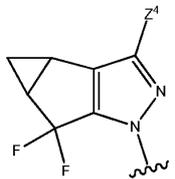
каждый  $Z^{4c}$  независимо выбран из H или  $Z^4$ , причем группы  $Z^4$  являются одинаковыми или различными.

В конкретных вариантах реализации формулы IIIд  $R^1$  имеет следующую формулу:



в которой С совместно с двумя атомами углерода, к которым он присоединен, образует 3-7-членный моноциклический карбоцикл или 5-9-членный бициклический карбоцикл, где любой 3-7-членный моноциклический карбоцикл или 5-9-членный бициклический карбоцикл С необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^4$ -группами, причем указанные группы  $Z^4$  являются одинаковыми или различными.

В конкретных вариантах реализации формулы IIIд  $R^1$  имеет следующую формулу:



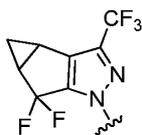
В конкретных вариантах реализации формулы III С совместно с двумя атомами углерода, к которым он присоединен, образует 5-7-членный моноциклический карбоцикл или 5-7-членный бициклический карбоцикл, где любой 5-7-членный моноциклический карбоцикл или 5-7-членный бициклический карбоцикл С необязательно замещен 1, 2, 3 или 4  $Z^4$ -группами, причем указанные группы  $Z^4$  являются одинаковыми или различными.

В конкретных вариантах реализации формулы III каждый  $Z^4$  независимо представляет собой  $(C_1-C_8)$ алкил,  $(C_3-C_7)$ карбоцикл, галоген,  $-CN$ ,  $-NR^{q5}R^{r5}$ ,  $-NR^{n5}COR^{p5}$ ,  $-NR^{n5}CO_2R^{p5}$ ,  $-C(O)OR^{n5}$  или  $-C(O)NR^{q5}R^{r5}$ , где любой  $(C_3-C_7)$ карбоцикл или  $(C_1-C_8)$ алкил  $Z^4$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^{4a}$ -группами.

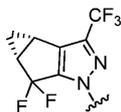
В конкретных вариантах реализации каждый  $Z^4$  независимо представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил или галоген, где любой  $(C_1-C_6)$ алкил  $Z^4$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 атомами галогена, которые могут быть одинаковыми или различными. В конкретных вариантах реализации каждый  $Z^4$  независимо



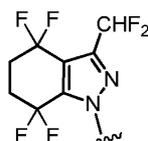
В конкретных вариантах реализации  $R^1$ , необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^4$ -группами, представляет собой



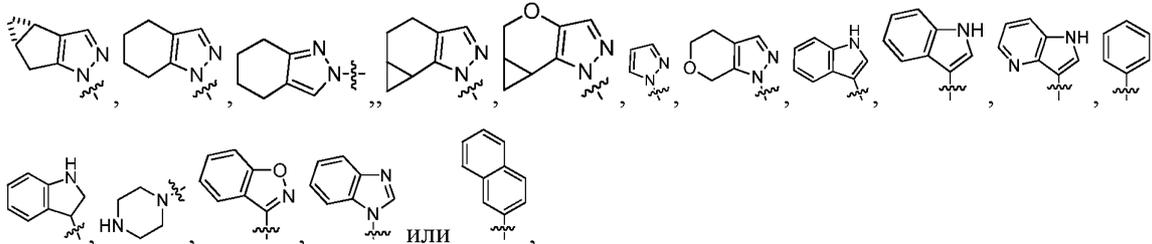
В конкретных вариантах реализации  $R^1$ , необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^4$ -группами, представляет собой



В конкретных вариантах реализации  $R^1$ , необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^4$ -группами, представляет собой



В конкретных вариантах реализации  $R^1$  представляет собой



необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^4$ -группами.

В конкретных вариантах реализации  $R^1$  представляет собой



необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^4$ -группами.

В конкретных вариантах реализации формулы III d каждый  $Z^4$  независимо представляет собой ( $C_1$ - $C_6$ )алкил или галоген, где любой ( $C_1$ - $C_6$ )алкил  $Z^4$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 атомами галогена, которые могут быть одинаковыми или различными.

В конкретных вариантах реализации каждый  $Z^4$  независимо представляет собой ( $C_1$ - $C_6$ )алкил, -CN или галоген, где любой ( $C_1$ - $C_6$ )алкил  $Z^4$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 атомами галогена, которые могут быть одинаковыми или различными.

В конкретных вариантах реализации каждый  $Z^4$  независимо представляет собой фтор, трифторметил или диформетил.

В конкретных вариантах реализации каждый  $Z^4$  независимо представляет собой фтор, трифторметил, -CN или диформетил.

В конкретных вариантах реализации формулы III d  $Z^1$  представляет собой фенил, 5-14-членный гетероарил или 3-14-членный гетероцикл, где любой фенил, 5-14-членный гетероарил или 3-14-членный гетероцикл  $Z^1$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^{1a}$  или  $Z^{1b}$ -группами.

В конкретных вариантах реализации  $Z^1$  представляет собой фенил, 5-12-членный гетероарил или 3-12-членный гетероцикл, где любой фенил, 5-12-членный гетероарил или 3-12-членный гетероцикл  $Z^1$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^{1a}$  или  $Z^{1b}$ -группами.

В конкретных вариантах реализации  $Z^1$  представляет собой фенил, 5-14-членный гетероарил или 3-14-членный гетероцикл, где любой фенил, 5-14-членный гетероарил или 3-14-членный гетероцикл  $Z^1$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^{1a}$ -группами. В конкретных вариантах реализации  $Z^1$  представляет собой фенил, 5-12-членный гетероарил или 3-12-членный гетероцикл, где любой фенил, 5-12-членный гетероарил или 3-12-членный гетероцикл  $Z^1$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^{1a}$ -группами. В конкретных вариантах реализации  $Z^1$  представляет собой фенил, 5-6-членный моноциклический гетероарил, 8-10-членный бициклический гетероарил, 8-10-членный бициклический гетероцикл или 9-12-членный трициклический гетероцикл, где любой фенил, 5-6-членный моноциклический гетероарил, 8-10-членный бициклический гетероарил, 8-10-членный бициклический гетероцикл или 9-12-членный трициклический гетероцикл  $Z^1$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^{1a}$  или  $Z^{1b}$ -группами.



В конкретных вариантах реализации  $Z^1$  замещен 2  $Z^{1a}$ -группами, где каждый  $Z^{1a}$  независимо представляет собой  $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$ ,  $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$  или галоген.

В конкретных вариантах реализации каждый  $Z^{1a}$  независимо представляет собой галоген или  $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$  и каждый  $Z^{1b}$  представляет собой  $(C_1-C_8)$ алкил, которые могут быть одинаковыми или различными.

В конкретных вариантах реализации  $Z^{1a}$  представляет собой  $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$  или  $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$ .

В конкретных вариантах реализации  $Z^{1a}$  представляет собой галоген. В конкретных вариантах реализации  $Z^{1a}$  представляет собой  $-NR^{q1}R^{r1}$ ,  $-NR^{n1}COR^{p1}$ ,  $-NR^{n1}CO_2R^{p1}$  или  $-NR^{q1}CONR^{q1}R^{r1}$ .

В конкретных вариантах реализации  $Z^{1a}$  представляет собой галоген,  $-OR^{n1}$  или  $-C(O)NR^{q1}R^{r1}$ .

В конкретных вариантах реализации  $Z^{1a}$  представляет собой галоген или  $-C(O)NR^{q1}R^{r1}$ .

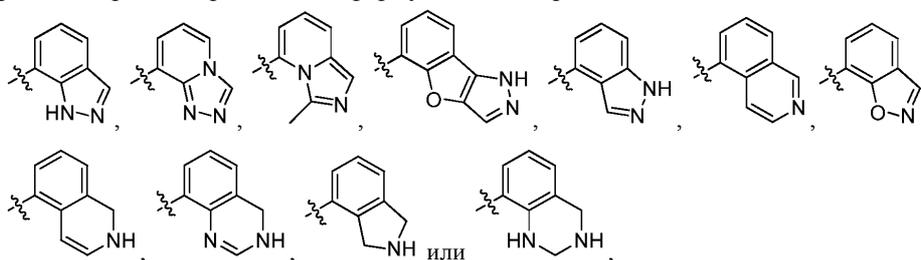
В конкретных вариантах реализации  $Z^{1a}$  представляет собой галоген,  $-OH$  или  $-C(O)NH_2$ .

В конкретных вариантах реализации  $Z^{1a}$  представляет собой фтор,  $-OH$  или  $-C(O)NH_2$ .

В конкретных вариантах реализации каждый  $Z^{1b}$  представляет собой  $(C_1-C_8)$ алкил, которые могут быть одинаковыми или различными.

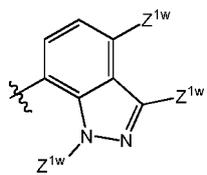
В конкретных вариантах реализации каждый  $Z^{1b}$  независимо представляет собой метил или диформетил.

В конкретных вариантах реализации формулы III d  $Z^1$  представляет собой



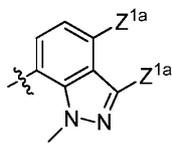
необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^{1a}$  или  $Z^{1b}$ .

В конкретных вариантах реализации  $Z^1$  представляет собой



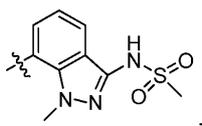
где каждый  $Z^{1w}$  независимо представляет собой  $Z^{1a}$ ,  $Z^{1b}$  или H. В конкретных вариантах реализации каждый  $Z^{1a}$  независимо представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-OR^{n1}$ ,  $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$ ,  $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$ ,  $-NR^{q1}R^{r1}$ ,  $-NR^{n1}COR^{p1}$ ,  $-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$  или  $-NR^{n1}CO_2R^{p1}$ ; каждый  $Z^{1b}$  независимо представляет собой  $(C_1-C_8)$ -алкил, где указанный  $(C_1-C_8)$ -алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 атомами галогена, которые являются одинаковыми или различными; и по меньшей мере один из  $Z^{1w}$  представляет собой  $Z^{1a}$  или  $Z^{1b}$ . В конкретных вариантах реализации по меньшей мере два из  $Z^{1w}$  независимо представляют собой  $Z^{1a}$ . В конкретных вариантах реализации каждый  $Z^{1a}$  независимо представляет собой галоген,  $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$  или  $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$ .

В конкретных вариантах реализации  $Z^1$  представляет собой



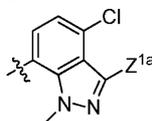
где каждый  $Z^{1a}$  независимо представляет собой галоген,  $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$  или  $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$ .

В конкретных вариантах реализации  $Z^1$  представляет собой



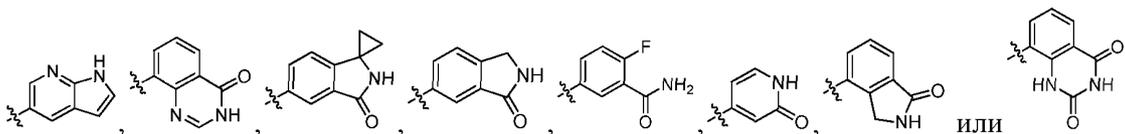
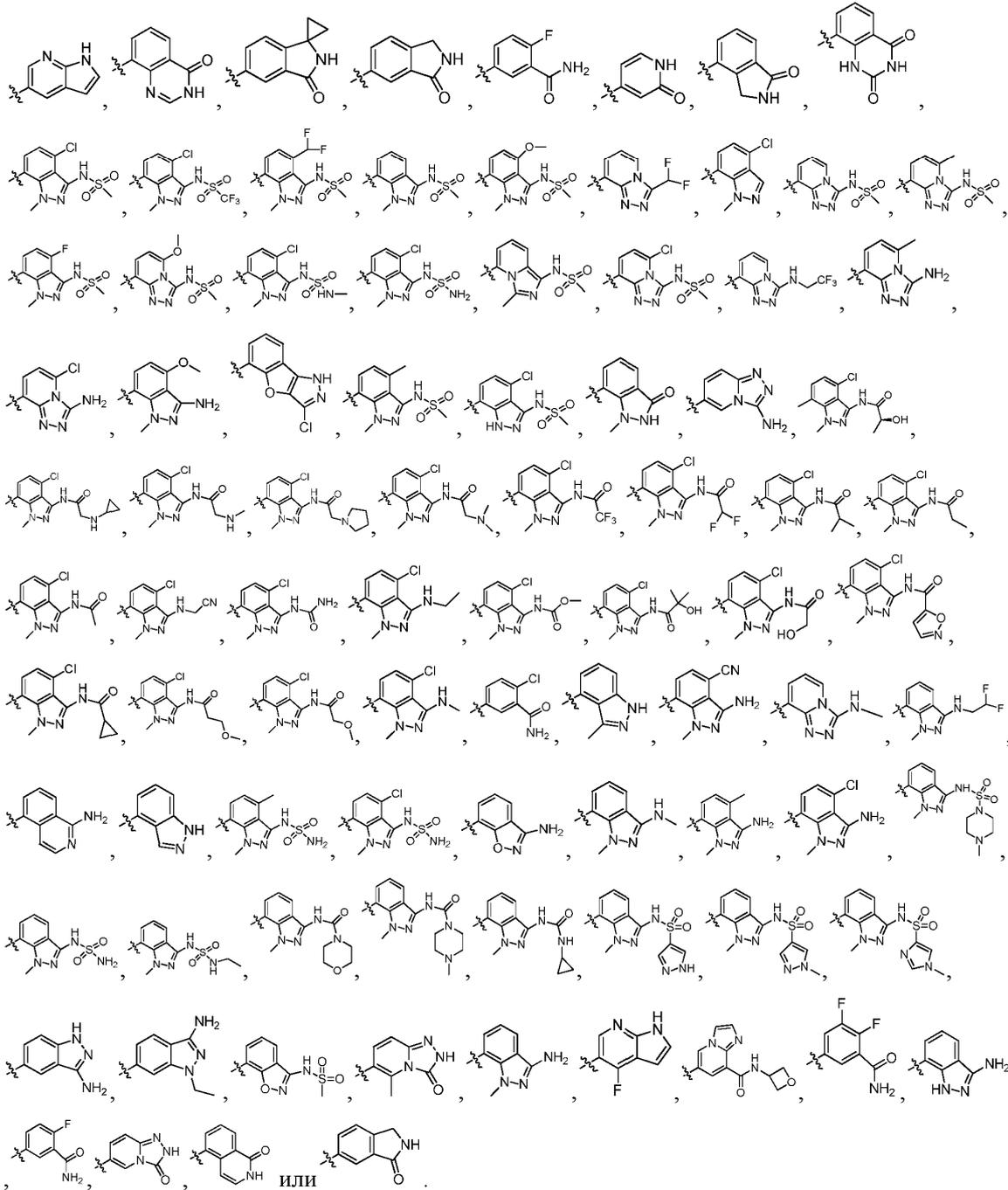
необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4  $Z^{1a}$  или  $Z^{1b}$ .

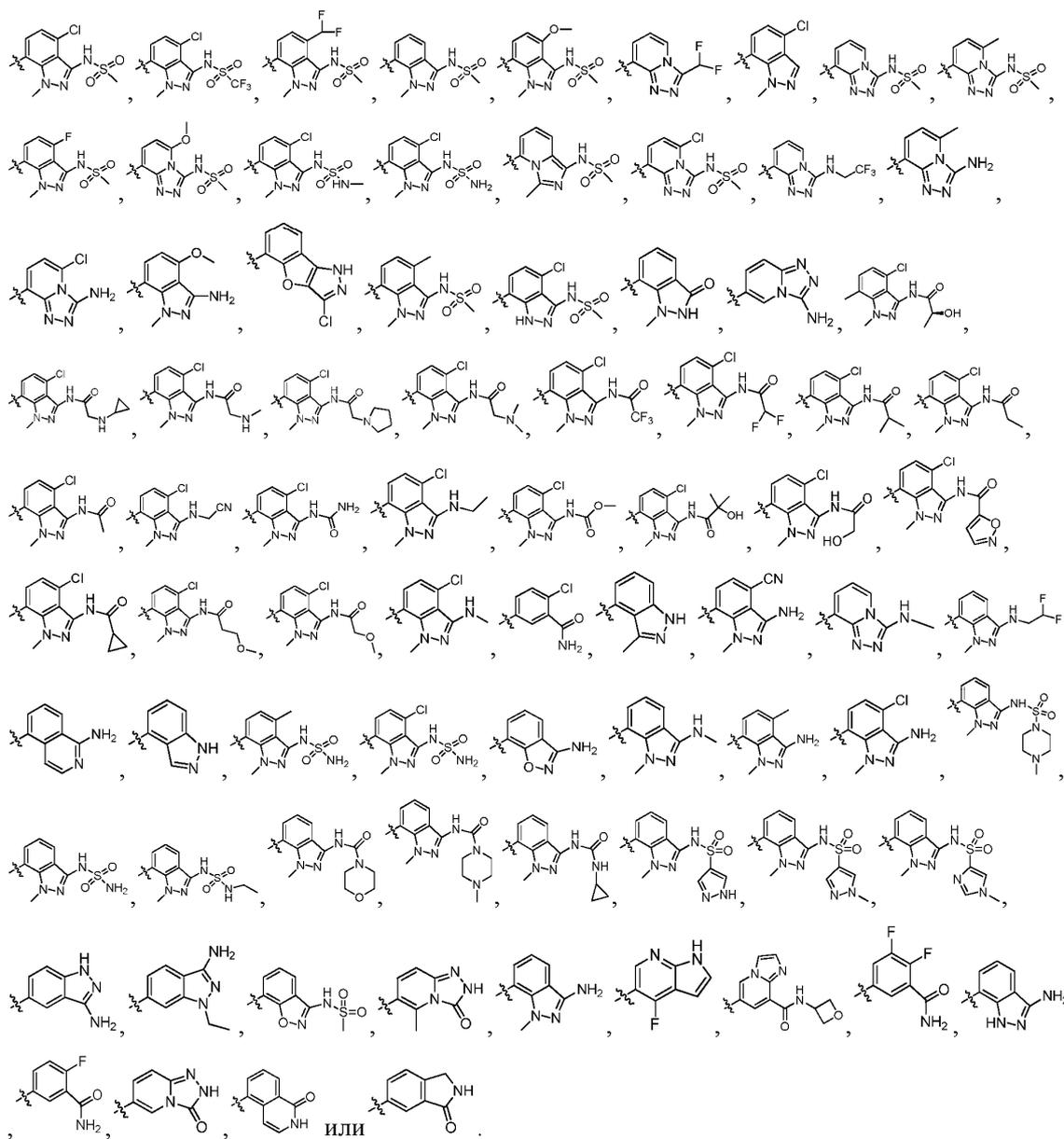
В конкретных вариантах реализации  $Z^1$  представляет собой



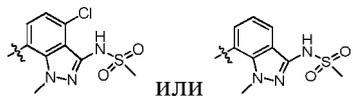
В конкретных вариантах реализации  $Z^1$ , необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^{1a}$  или  $Z^{1b}$ .

группами, представляет собой

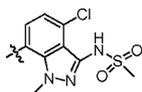




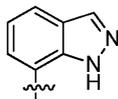
В конкретных вариантах реализации  $Z^1$ , необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^{1a}$  или  $Z^{1b}$ -группами, представляет собой



В конкретных вариантах реализации  $Z^1$ , необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^{1a}$  или  $Z^{1b}$ -группами, представляет собой



В конкретных вариантах реализации  $Z^1$  представляет собой



В конкретных вариантах реализации  $Z^2$ -A- $Z^1$  представляет собой:





обязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^{2b}$  или  $Z^{2c}$ -группами, и где любой  $(C_2-C_8)$ алкинил  $Z^2$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^{2c}$ -группами.

В одном варианте формулы III d  $Z^1$  представляет собой фенил, 5-6-членный моноциклический гетероарил, 8-10-членный бициклический гетероарил, 8-10-членный бициклический гетероцикл или 9-12-членный трициклический гетероцикл, где любой фенил, 5-6-членный моноциклический гетероарил, 8-10-членный бициклический гетероарил, 8-10-членный бициклический гетероцикл или 9-12-членный трициклический гетероцикл  $Z^1$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^{1a}$ -группами, которые могут быть одинаковыми или различными; и  $Z^2$  представляет собой  $(C_2-C_8)$ алкинил, 6-12-членный арил, 5-12-членный С-связанный гетероарил, 3-12-членный С-связанный гетероцикл или  $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$ , где любой 6-12-членный арил, 5-12-членный С-связанный гетероарил или 3-12-членный С-связанный гетероцикл  $Z^2$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^{2b}$  или  $Z^{2c}$ -группами, которые могут быть одинаковыми или различными, и где любой  $(C_2-C_8)$ алкинил  $Z^2$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^{2c}$ -группами, которые могут быть одинаковыми или различными. В одном варианте формулы III d  $Z^1$  представляет собой бициклический гетероарил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^{1a}$ -группами, которые могут быть одинаковыми или различными; и  $Z^2$  представляет собой  $(C_2-C_8)$ алкинил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^{2c}$ -группами, которые могут быть одинаковыми или различными. В одном варианте формулы III d  $R^1$  представляет собой 5-12-членный гетероарил;  $Z^1$  представляет собой фенил, 5-6-членный моноциклический гетероарил, 8-10-членный бициклический гетероарил, 8-10-членный бициклический гетероцикл или 9-12-членный трициклический гетероцикл, где любой фенил, 5-6-членный моноциклический гетероарил, 8-10-членный бициклический гетероарил, 8-10-членный бициклический гетероцикл или 9-12-членный трициклический гетероцикл  $Z^1$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^{1a}$ -группами, которые могут быть одинаковыми или различными; и  $Z^2$  представляет собой  $(C_2-C_8)$ алкинил, 6-12-членный арил, 5-12-членный С-связанный гетероарил, 3-12-членный С-связанный гетероцикл или  $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$ , где любой 6-12-членный арил, 5-12-членный С-связанный гетероарил или 3-12-членный С-связанный гетероцикл  $Z^2$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^{2b}$  или  $Z^{2c}$ -группами, которые могут быть одинаковыми или различными, и где любой  $(C_2-C_8)$ алкинил  $Z^2$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^{2c}$ -группами, которые могут быть одинаковыми или различными.

В конкретных вариантах реализации формулы III d  $A^1$  представляет собой СН, С- $Z^3$  или азот;  $A^2$  представляет собой СН или азот;

$R^1$  представляет собой 6-12-членный арил, 5-12-членный гетероарил или 3-12-членный гетероцикл, где любой 6-12-членный арил, 5-12-членный гетероарил или 3-12-членный гетероцикл  $R^1$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^4$ -группами, которые могут быть одинаковыми или различными;

$R^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 атомами галогена, которые могут быть одинаковыми или различными;

каждый  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  независимо представляет собой Н или  $(C_1-C_3)$ алкил;

$Z^1$  представляет собой 6-12-членный арил, 5-14-членный гетероарил или 3-14-членный гетероцикл, где любой 6-12-членный арил, 5-14-членный гетероарил или 3-14-членный гетероцикл  $Z^1$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^{1a}$  или  $Z^{1b}$ , которые могут быть одинаковыми или различными;

каждый  $Z^{1a}$  независимо представляет собой оксо,  $(C_3-C_7)$ карбоцикл, галоген,  $-CN$ ,  $-O-(C_1-C_8)$ алкил,  $-OC(O)R^{p1}$ ,  $-OC(O)R^{r1}$ ,  $-NR^{q1}R^{r1}$ ,  $-NR^{q1}COR^{p1}$ ,  $-NR^{n1}CO_2R^{p1}$ ,  $-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$ ,  $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$ ,  $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$ ,  $-C(O)R^{n1}$ ,  $-C(O)OR^{n1}$  или  $-C(O)R^{r1}$ ;

каждый  $Z^{1b}$  независимо представляет собой  $(C_1-C_8)$ алкил необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 атомами галогена, которые могут быть одинаковыми или различными;

каждый  $R^{n1}$  независимо представляет собой Н или  $(C_1-C_8)$ алкил;

каждый  $R^{p1}$  независимо представляет собой  $(C_1-C_8)$ алкил,  $(C_3-C_7)$ карбоцикл, 3-7-членный гетероцикл или 5-6-членный моноциклический гетероарил, где любой  $(C_3-C_7)$ карбоцикл, 3-7-членный гетероцикл или 5-6-членный моноциклический гетероарил  $R^{p1}$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $(C_1-C_8)$ алкил, которые могут быть одинаковыми или различными, и где любой  $(C_1-C_8)$ алкил  $R^{p1}$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 атомами галогена, гидроксил,  $-O-(C_1-C_8)$ алкил или  $-NR^{q2}R^{r2}$ , которые могут быть одинаковыми или различными;

каждый  $R^{q1}$  и  $R^{r1}$  независимо представляет собой Н,  $(C_1-C_8)$ алкил,  $(C_3-C_7)$ карбоцикл или 3-7-членный гетероцикл, где любой  $(C_1-C_8)$ алкил  $R^{q1}$  или  $R^{r1}$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 атомами галогена или  $-CN$ , которые могут быть одинаковыми или различными, или  $R^{q1}$  и  $R^{r1}$  совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, где указанный 5-, 6- или 7-членный гетероцикл необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $(C_1-C_8)$ алкилами, которые могут быть одинаковыми или различными;

каждый  $R^{q2}$  и  $R^{r2}$  независимо представляет собой Н,  $(C_1-C_8)$ алкил,  $(C_3-C_7)$ карбоцикл, или  $R^{q2}$  и  $R^{r2}$  совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членный гетероцикл;

$Z^2$  представляет собой  $(C_2-C_8)$ алкинил,  $(C_2-C_8)$ алкинил, 6-12-членный арил, 5-12-членный С-связанный гетероарил, 3-12-членный С-связанный гетероцикл,  $-C(O)R^{n3}$  или  $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$ , где любой 6-12-членный арил, 5-12-членный С-связанный гетероарил или 3-12-членный С-связанный гетероцикл  $Z^2$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^{2b}$  или  $Z^{2c}$ -группами, которые могут быть одинаковыми или раз-

личными, и где любой (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкенил или (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкинил Z<sup>2</sup> необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 Z<sup>2c</sup>-группами, которые могут быть одинаковыми или различными;

каждый R<sup>h3</sup> независимо представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил;

каждый R<sup>q3</sup> и R<sup>r3</sup> независимо представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил;

каждый Z<sup>2b</sup> независимо представляет собой оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гетероалкил или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галогеналкил;

каждый Z<sup>2c</sup> независимо представляет собой оксо, галоген, -CN, -OR<sup>n4</sup>, NR<sup>q4</sup>R<sup>r4</sup>, -NR<sup>n4</sup>COR<sup>p4</sup>, -NR<sup>n4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>p4</sup>, -NR<sup>n4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>p4</sup>, -C(O)R<sup>n4</sup>, -C(O)OR<sup>n4</sup> или -C(O)NR<sup>q4</sup>R<sup>r4</sup>;

каждый R<sup>n4</sup> независимо представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гетероалкил;

каждый R<sup>p4</sup> независимо представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил;

каждый R<sup>q4</sup> и R<sup>r4</sup> независимо представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гетероалкил;

каждый Z<sup>3</sup> независимо представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гетероалкил или галоген;

каждый Z<sup>4</sup> независимо представляет собой оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)карбоцикл, галоген, -CN, -OR<sup>n5</sup>, -NR<sup>q5</sup>R<sup>r5</sup>, -NR<sup>n5</sup>COR<sup>p5</sup>, -NR<sup>n5</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>p5</sup>, -C(O)R<sup>n5</sup>, -C(O)OR<sup>n5</sup> или -C(O)NR<sup>q5</sup>R<sup>r5</sup>, где любой (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)карбоцикл или (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил Z<sup>4</sup> необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 Z<sup>4a</sup>-группами, которые могут быть одинаковыми или различными;

каждый Z<sup>4a</sup> независимо представляет собой галоген, -CN или -OR<sup>n6</sup>; и

каждый R<sup>n5</sup>, R<sup>p5</sup>, R<sup>q5</sup>, R<sup>r5</sup> и R<sup>n6</sup> независимо представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил.

В конкретных вариантах реализации формулы III d

A<sup>1</sup> представляет собой CH, C-Z<sup>3</sup> или азот;

A<sup>2</sup> представляет собой CH или азот;

R<sup>1</sup> представляет собой 6-12-членный арил, 5-12-членный гетероарил или 3-12-членный гетероцикл, где любой 6-12-членный арил, 5-12-членный гетероарил или 3-12-членный гетероцикл R<sup>1</sup> необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 Z<sup>4</sup>-группами, которые могут быть одинаковыми или различными;

каждый R<sup>3a</sup> и R<sup>3b</sup> независимо представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил;

Z<sup>1</sup> представляет собой 6-12-членный арил, 5-14-членный гетероарил или 3-14-членный гетероцикл, где любой 6-12-членный арил, 5-14-членный гетероарил или 3-14-членный гетероцикл Z<sup>1</sup> необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 Z<sup>1a</sup> или Z<sup>1b</sup>, которые могут быть одинаковыми или различными;

каждый Z<sup>1a</sup> независимо представляет собой оксо, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)карбоцикл, галоген, -CN, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, -OC(O)R<sup>p1</sup>, -OC(O)NR<sup>q1</sup>R<sup>r1</sup>, -NR<sup>q1</sup>R<sup>r1</sup>, -NR<sup>q1</sup>COR<sup>p1</sup>, -NR<sup>n1</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>p1</sup>, -NR<sup>n1</sup>CONR<sup>q1</sup>R<sup>r1</sup>, -NR<sup>n1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>p1</sup>, -NR<sup>n1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>q1</sup>R<sup>r1</sup>, -C(O)R<sup>n1</sup>, -C(O)OR<sup>n1</sup> или -C(O)R<sup>r1</sup>;

каждый Z<sup>1b</sup> независимо представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 атомами галогена, которые могут быть одинаковыми или различными;

каждый R<sup>n1</sup> независимо представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил;

каждый R<sup>p1</sup> независимо представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)карбоцикл, 3-7-членный гетероцикл или 5-6-членный моноциклический гетероарил, где любой (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)карбоцикл, 3-7-членный гетероцикл или 5-6-членный моноциклический гетероарил R<sup>p1</sup> необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкилами, которые могут быть одинаковыми или различными, и где любой (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил R<sup>p1</sup> необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 атомами галогена, гидроксил, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил или -NR<sup>q2</sup>R<sup>r2</sup>, которые могут быть одинаковыми или различными;

каждый R<sup>q1</sup> и R<sup>r1</sup> независимо представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)карбоцикл или 3-7-членный гетероцикл, где любой (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил R<sup>q1</sup> или R<sup>r1</sup> необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 атомами галогена или -CN, которые могут быть одинаковыми или различными, или R<sup>q1</sup> и R<sup>r1</sup> совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, причем указанный 5-, 6- или 7-членный гетероцикл необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкилами, которые могут быть одинаковыми или различными;

каждый R<sup>q2</sup> и R<sup>r2</sup> независимо представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)карбоцикл или R<sup>q2</sup> и R<sup>r2</sup> совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членный гетероцикл;

Z<sup>2</sup> представляет собой (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкенил, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкинил, 6-12-членный арил, 5-12-членный C-связанный гетероарил, 3-12-членный C-связанный гетероцикл, -C(O)R<sup>n3</sup> или -C(O)NR<sup>q3</sup>R<sup>r3</sup>, где любой 6-12-членный арил, 5-12-членный C-связанный гетероарил или 3-12-членный C-связанный гетероцикл Z<sup>2</sup> необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 Z<sup>2b</sup> или Z<sup>2c</sup>-группами, которые могут быть одинаковыми или различными, и где любой (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкенил или (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкинил Z<sup>2</sup> необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 Z<sup>2c</sup>-группами, которые могут быть одинаковыми или различными;

каждый R<sup>h3</sup> независимо представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил;

каждый R<sup>q3</sup> и R<sup>r3</sup> независимо представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил;

каждый Z<sup>2b</sup> независимо представляет собой оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гетероалкил или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галогеналкил;

каждый Z<sup>2c</sup> независимо представляет собой оксо, галоген, -CN, -OR<sup>n4</sup>, NR<sup>q4</sup>R<sup>r4</sup>, -NR<sup>n4</sup>COR<sup>p4</sup>, -NR<sup>n4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>p4</sup>, -NR<sup>n4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>p4</sup>, -C(O)R<sup>n4</sup>, -C(O)OR<sup>n4</sup> или -C(O)NR<sup>q4</sup>R<sup>r4</sup>;

каждый R<sup>n4</sup> независимо представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гетероалкил;

каждый R<sup>p4</sup> независимо представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил;

каждый  $R^{q4}$  и  $R^{r4}$  независимо представляет собой H,  $(C_1-C_4)$ алкил или  $(C_1-C_4)$ гетероалкил;

$Z^3$  независимо представляет собой  $(C_1-C_4)$ гетероалкил или галоген;

каждый  $Z^4$  независимо представляет собой оксо,  $(C_1-C_8)$ алкил,  $(C_3-C_7)$ карбоцикл, галоген,  $-CN$ ,  $-OR^{n5}$ ,  $-NR^{q5}R^{r5}$ ,  $-NR^{n5}COR^{p5}$ ,  $-NR^{n5}CO_2R^{p5}$ ,  $-C(O)R^{n5}$ ,  $-C(O)OR^{n5}$  или  $-C(O)NR^{q5}R^{r5}$ , где любой  $(C_3-C_7)$ карбоцикл или  $(C_1-C_8)$ алкил  $Z^4$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^{4a}$ -группами, которые могут быть одинаковыми или различными;

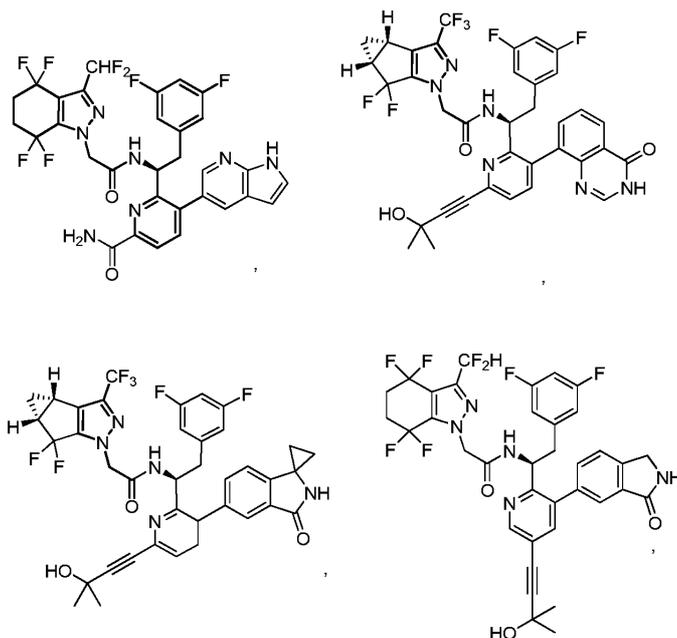
каждый  $Z^{4a}$  независимо представляет собой галоген,  $-CN$  или  $-OR^{n6}$ ; и

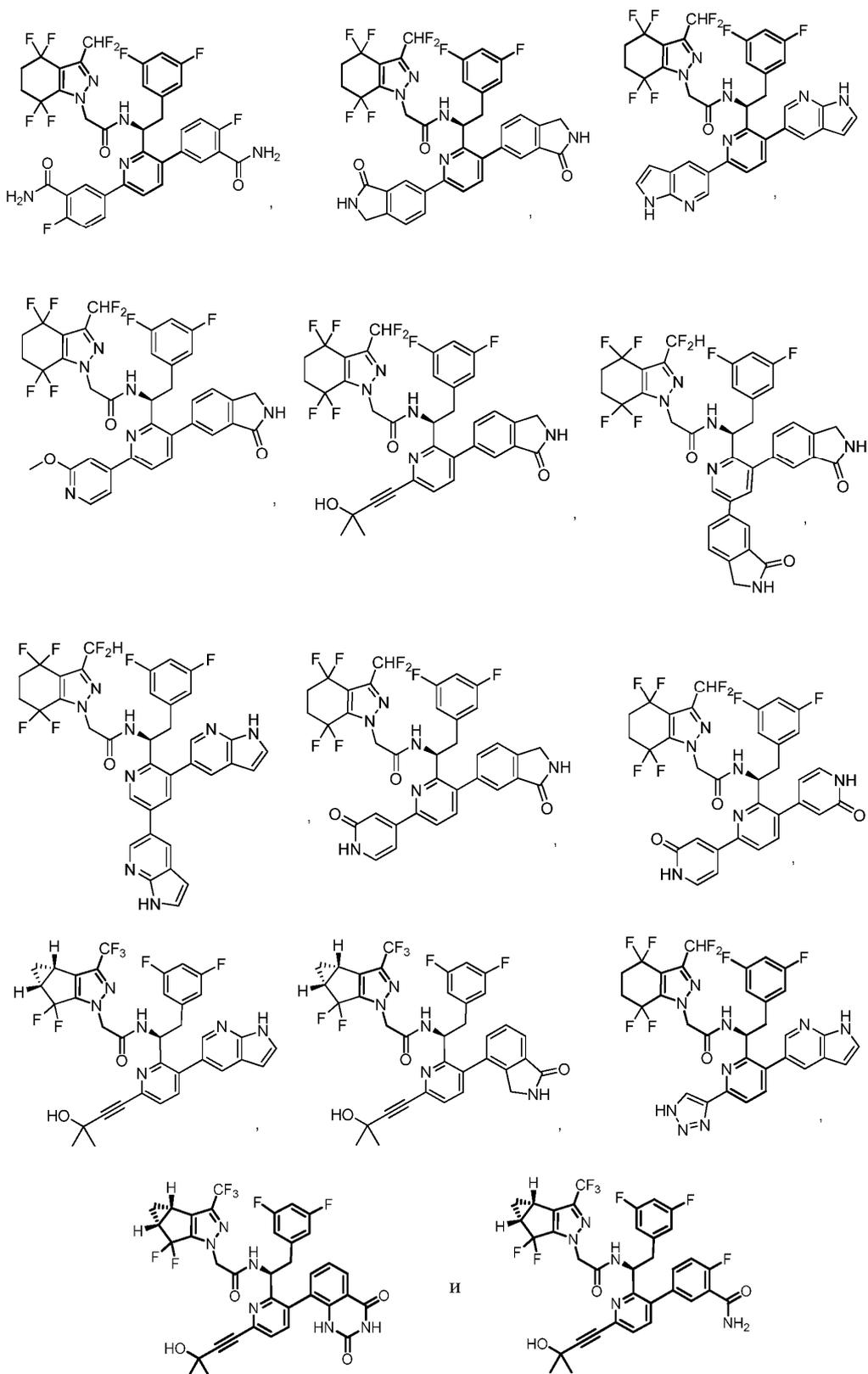
каждый  $R^{n5}$ ,  $R^{p5}$ ,  $R^{q5}$ ,  $R^{r5}$  и  $R^{n6}$  независимо представляет собой H или  $(C_1-C_4)$ алкил;

каждый  $Z^5$  независимо представляет собой галоген, которые могут быть одинаковыми или различными; и

$n$  равен 0, 1, 2 или 3.

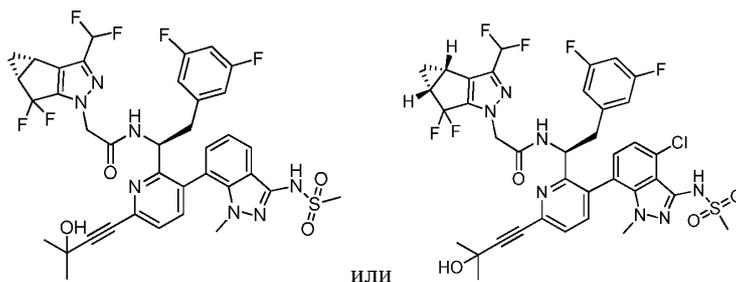
В одном варианте реализации соединения формулы I выбрано из:





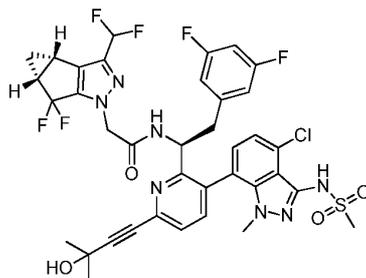
и фармацевтически приемлемых солей указанных соединений.

В конкретных вариантах реализации соединение представляет собой



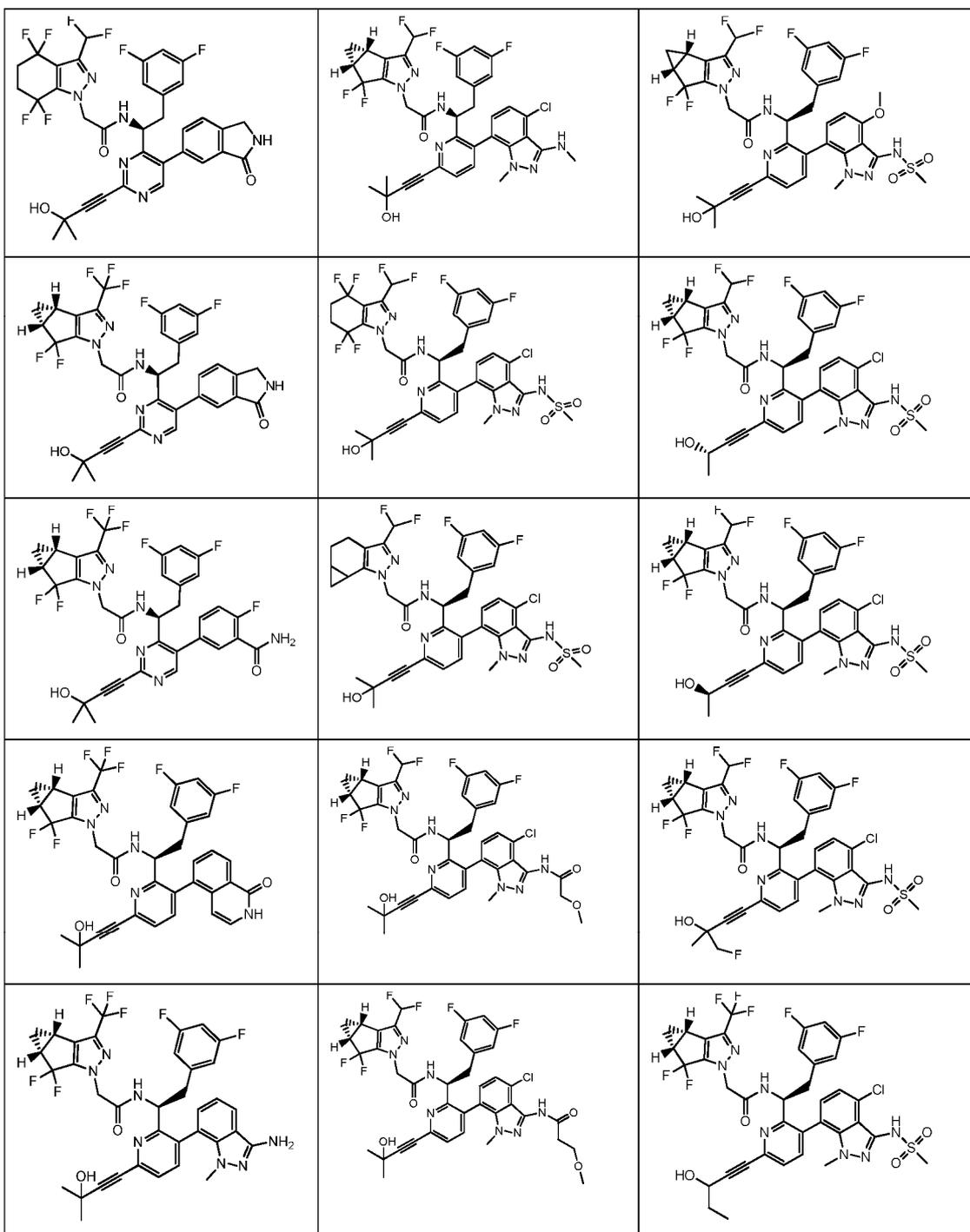
или фармацевтически приемлемую соль указанных соединений.

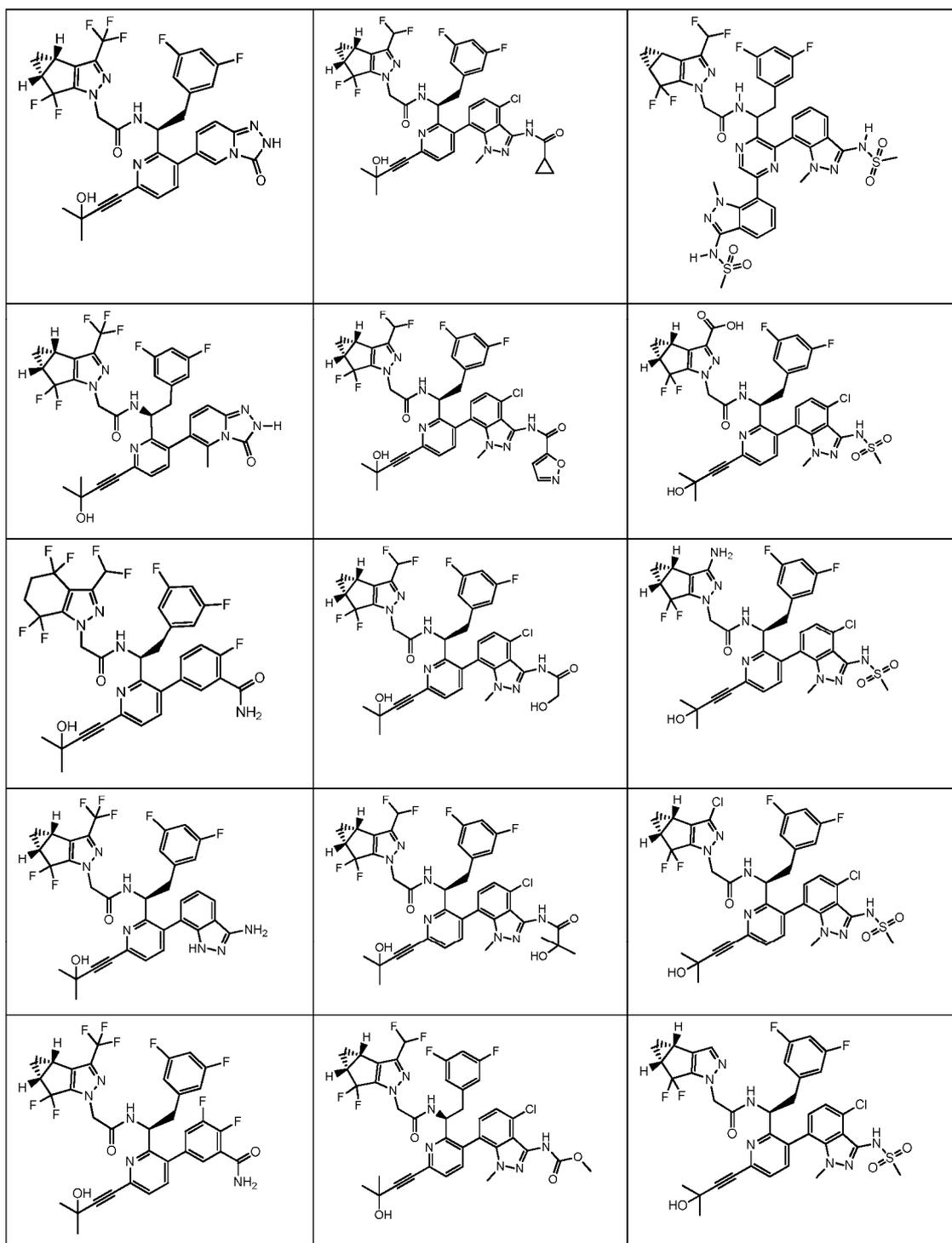
В конкретных вариантах реализации соединение представляет собой

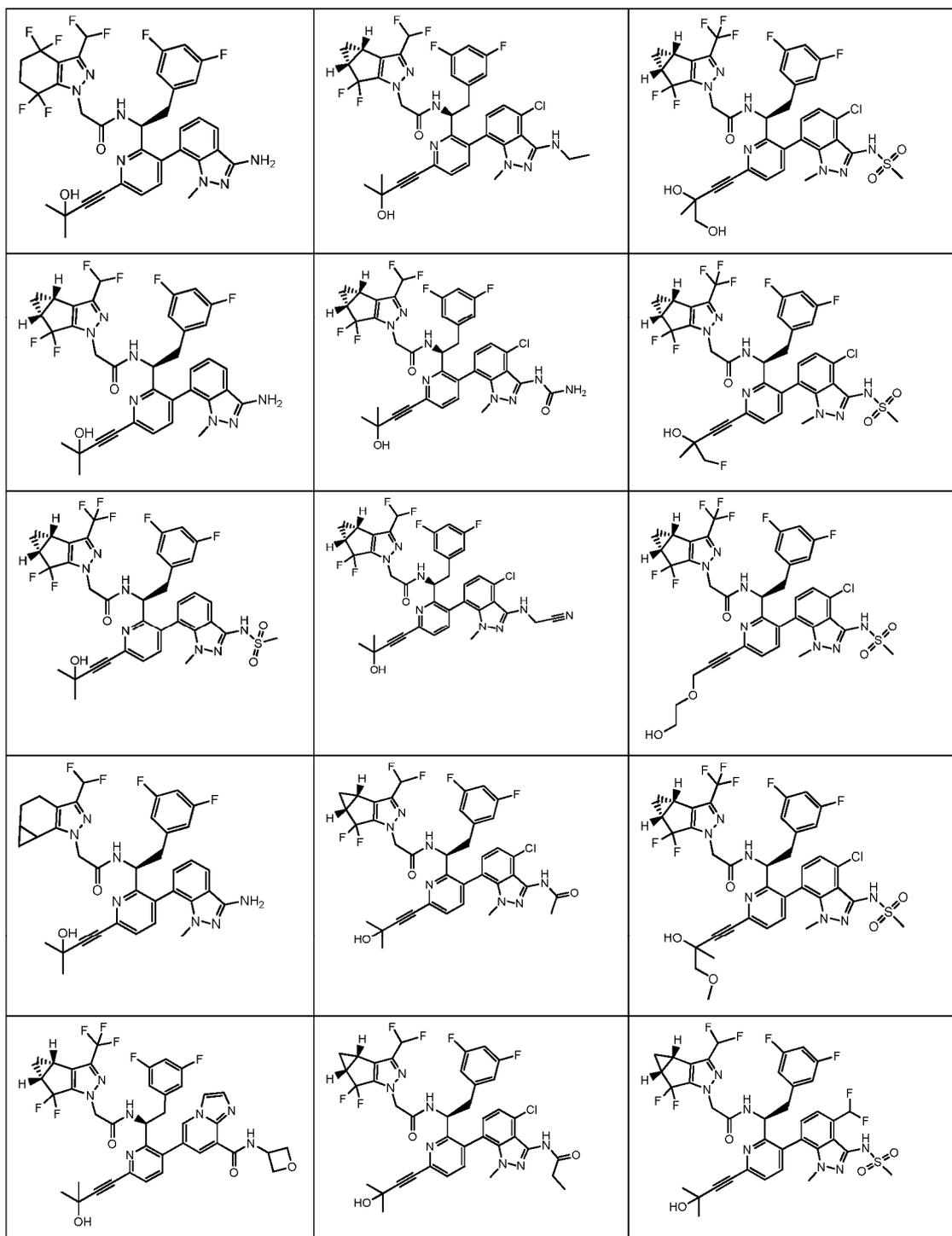


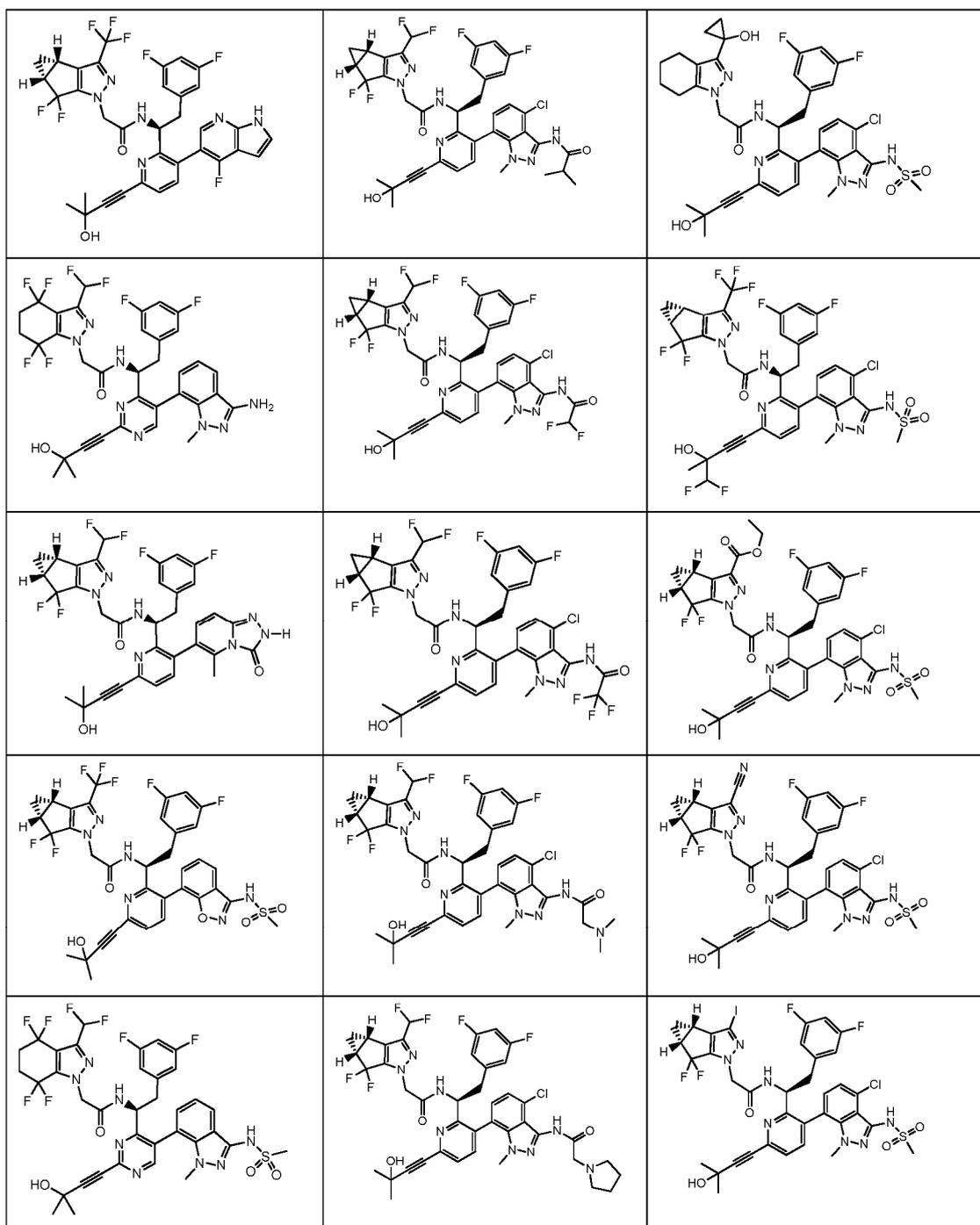
или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения.

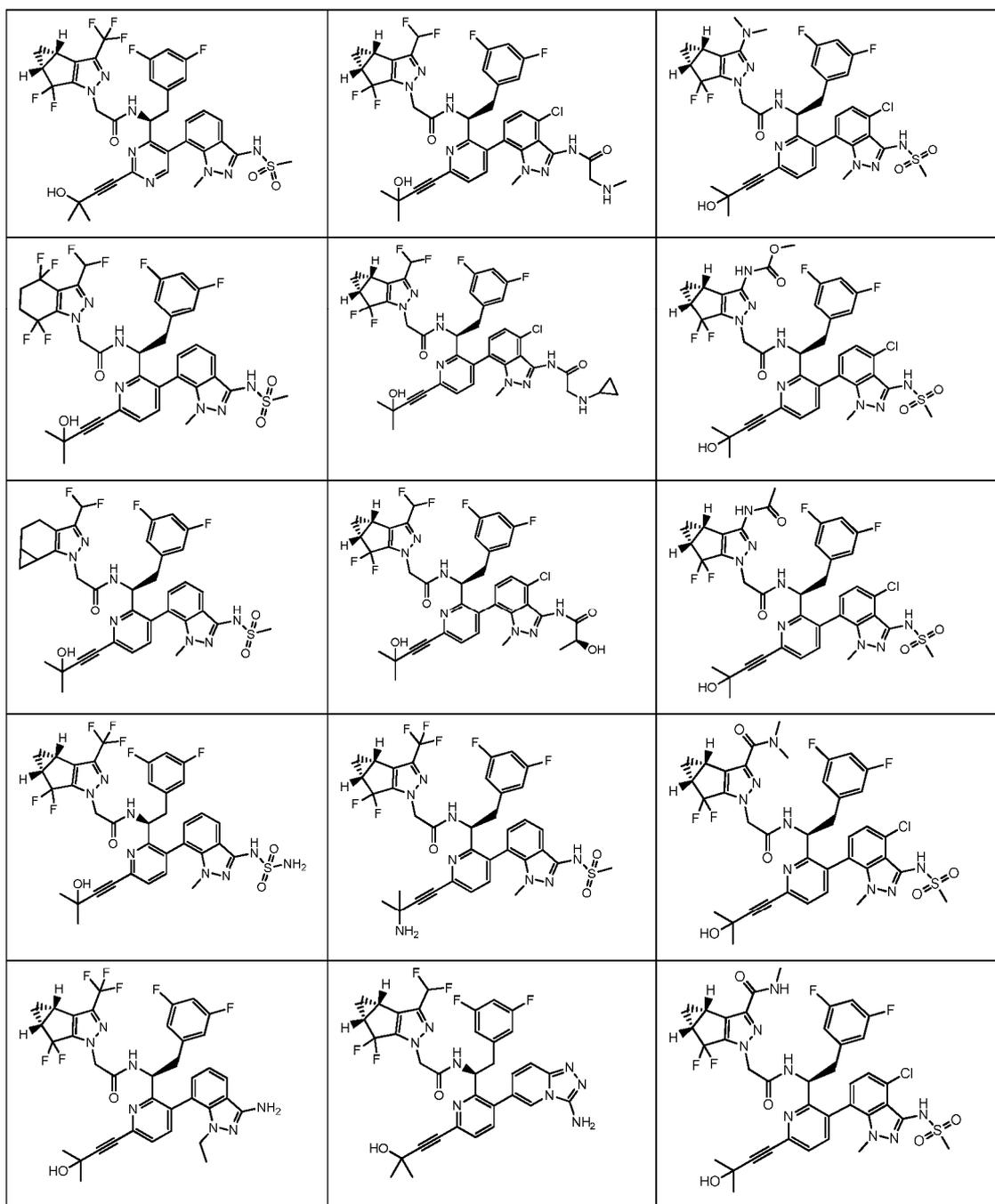
В конкретных вариантах реализации соединение или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения представляет собой:

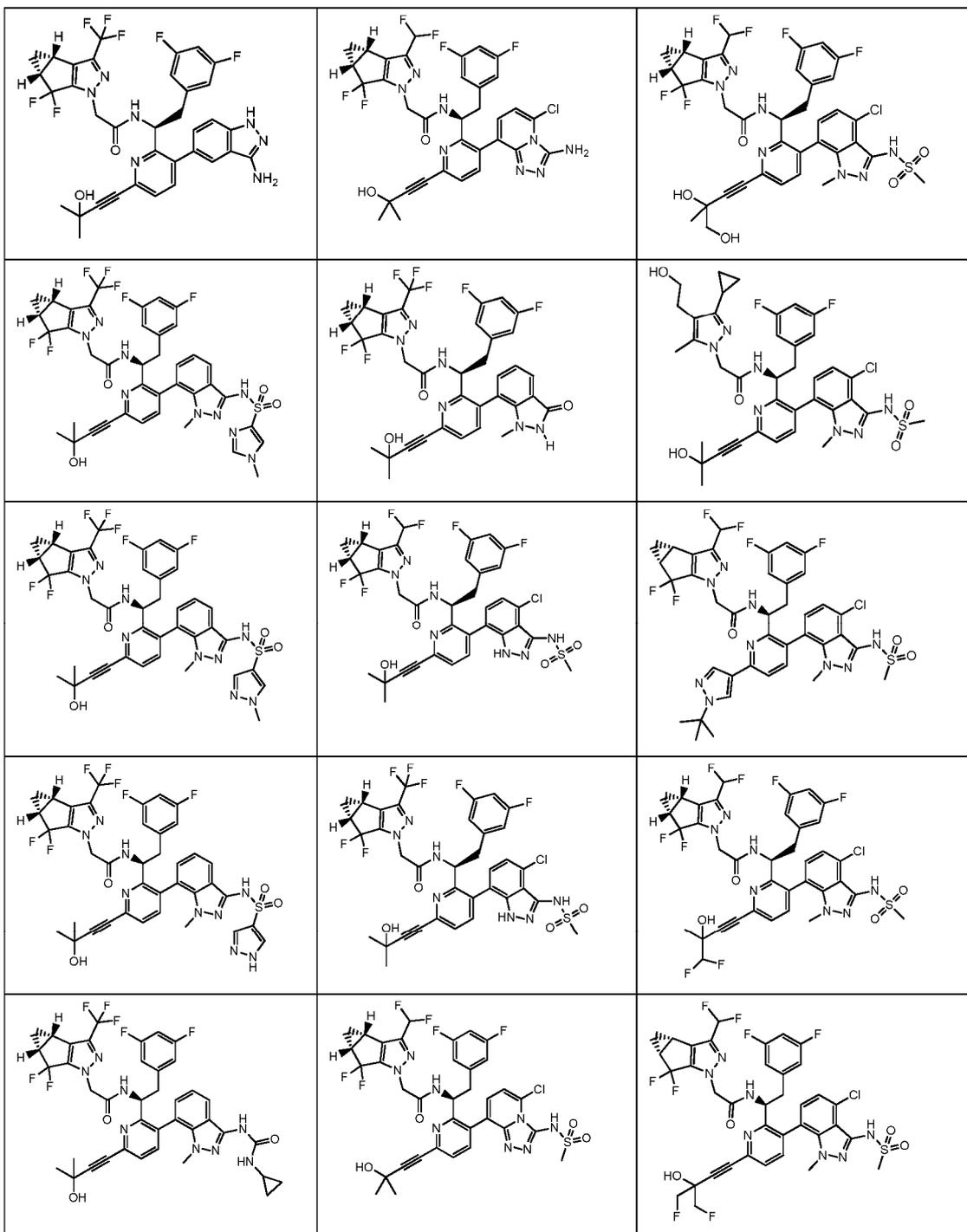


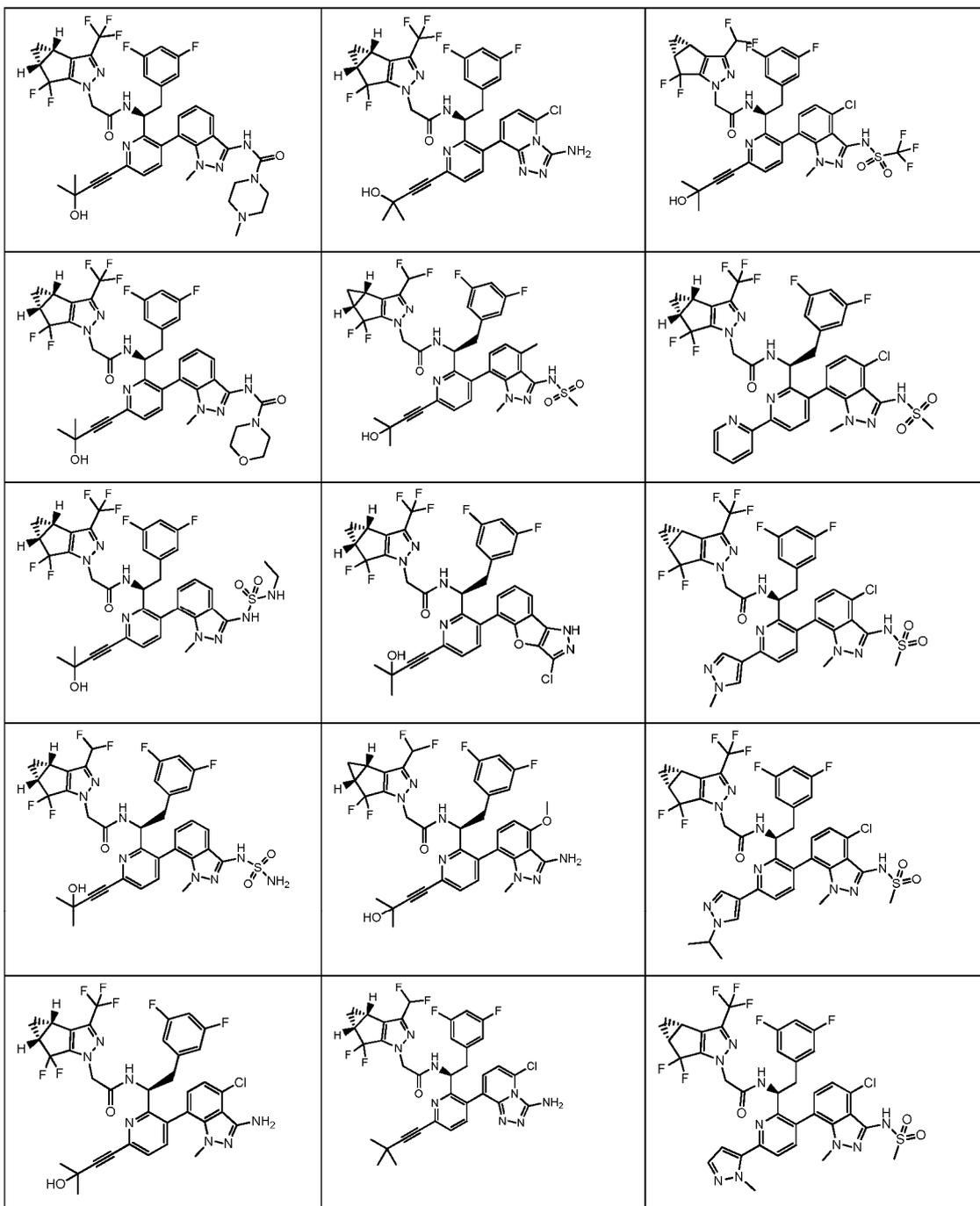


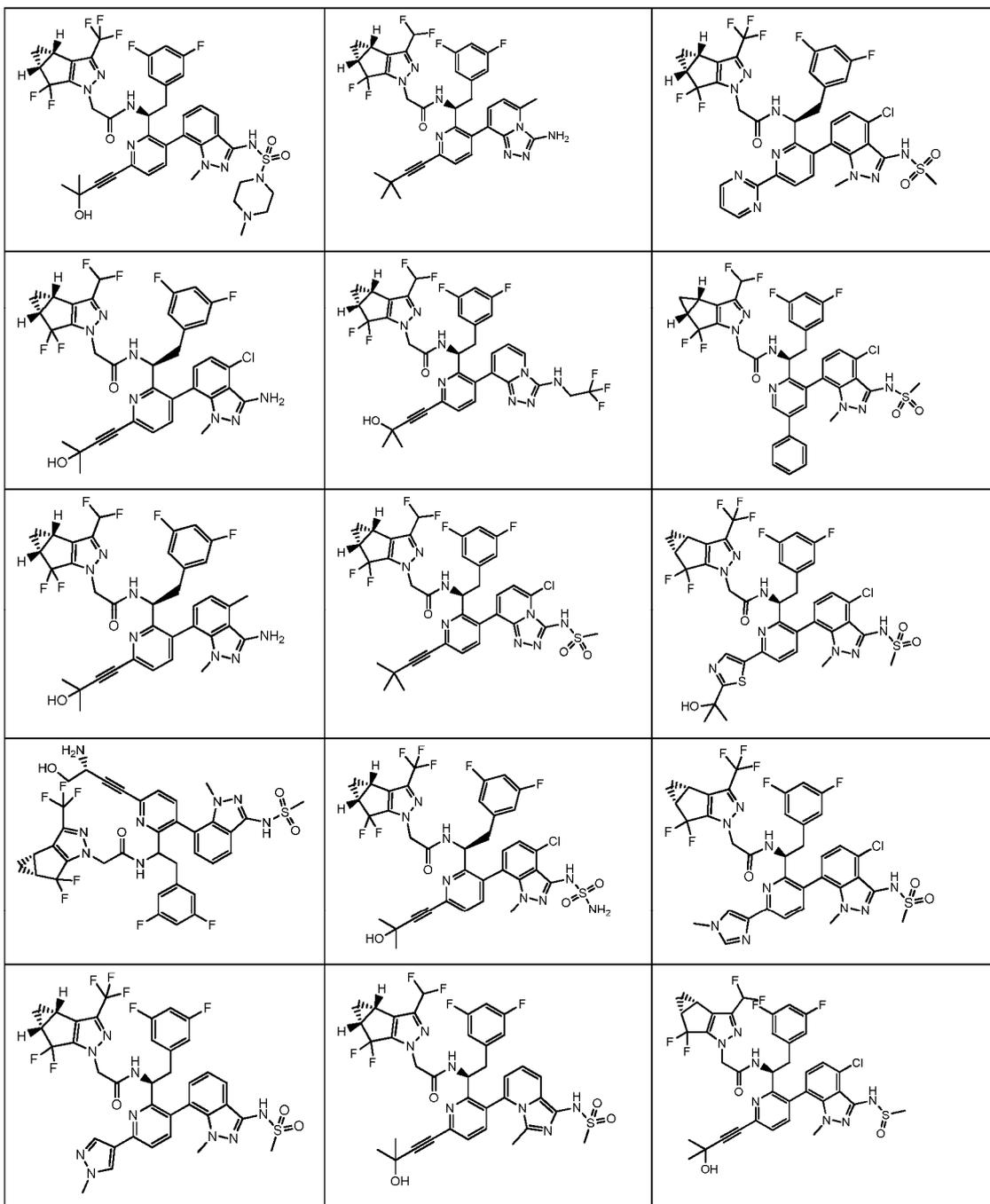


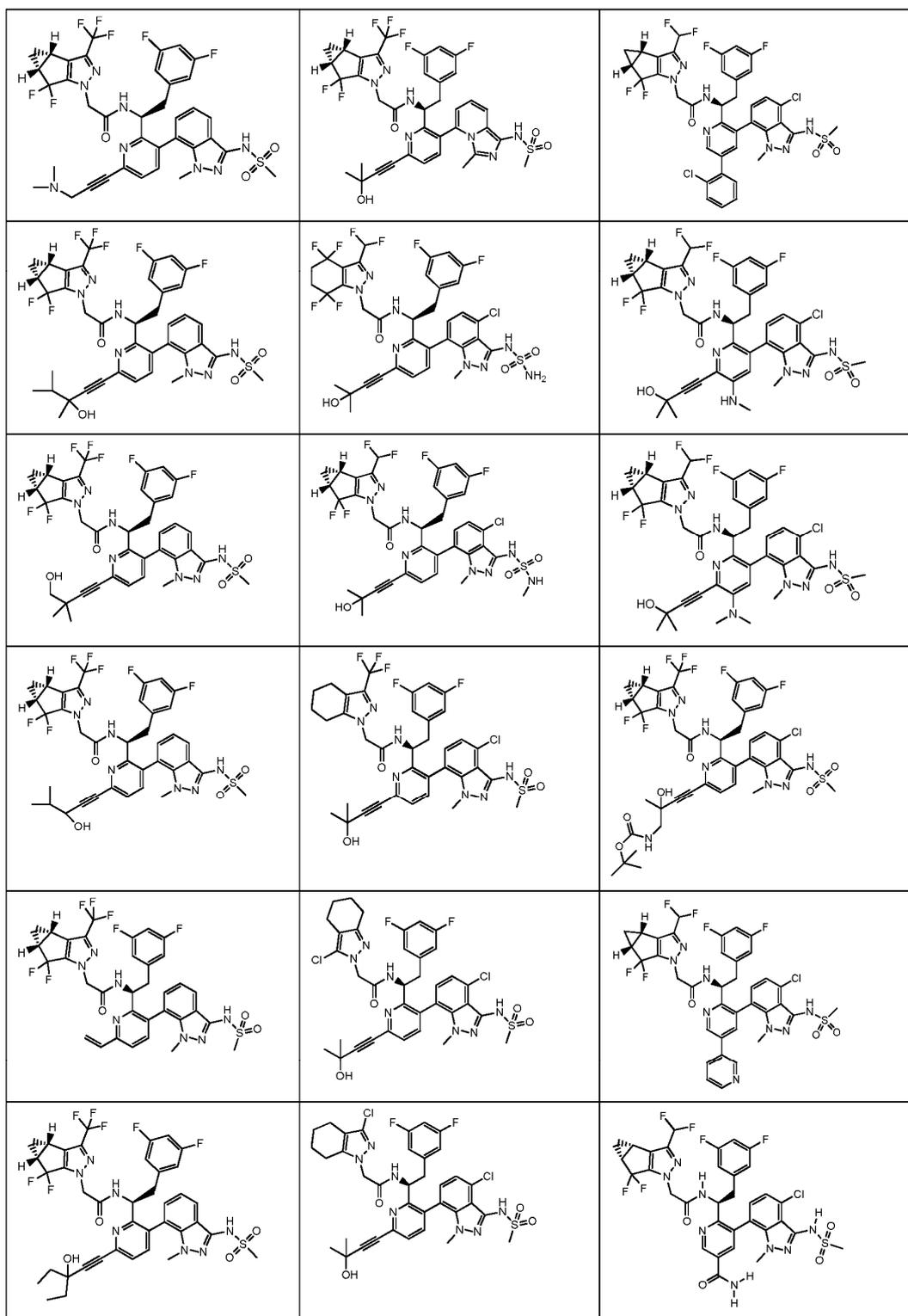


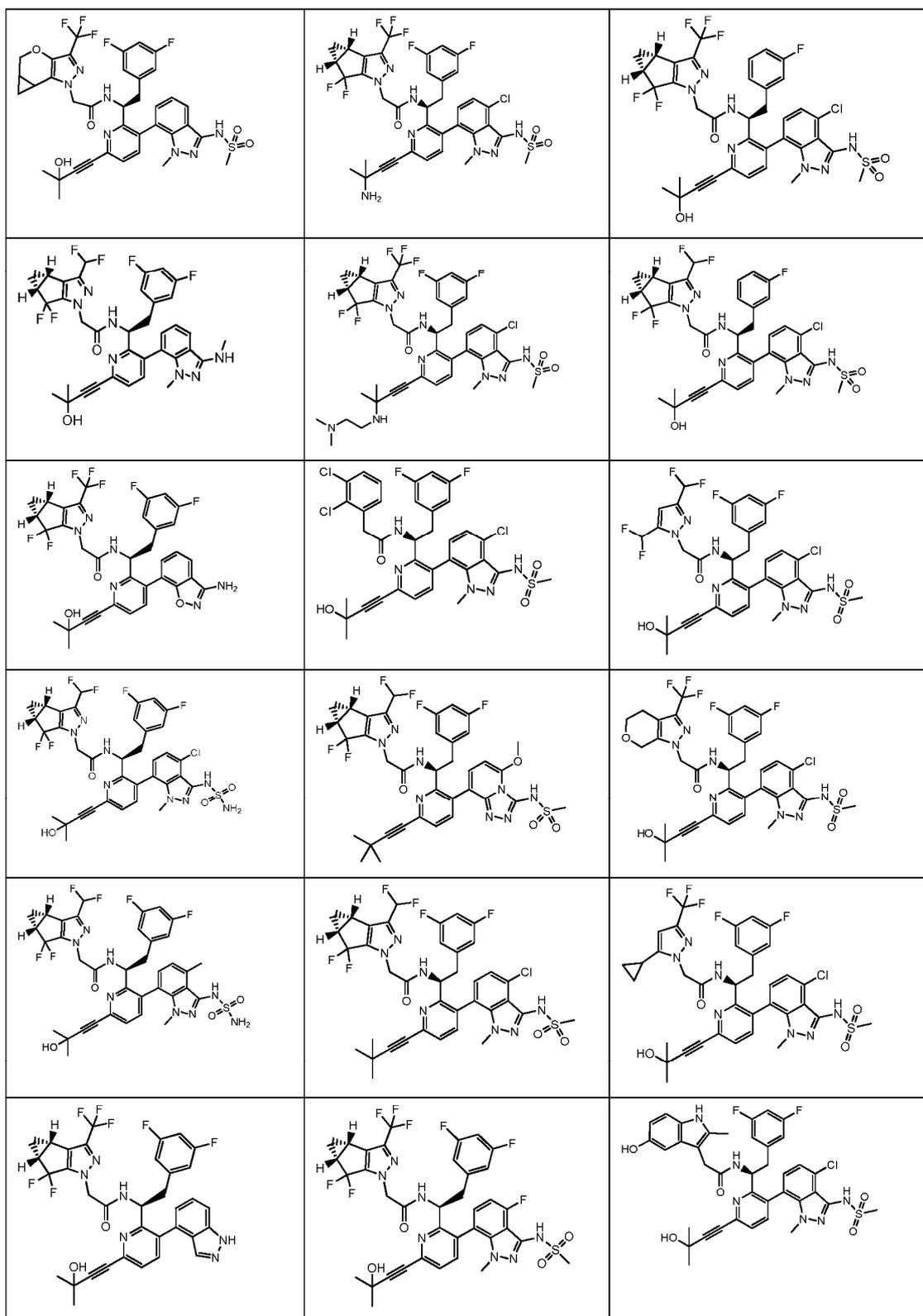


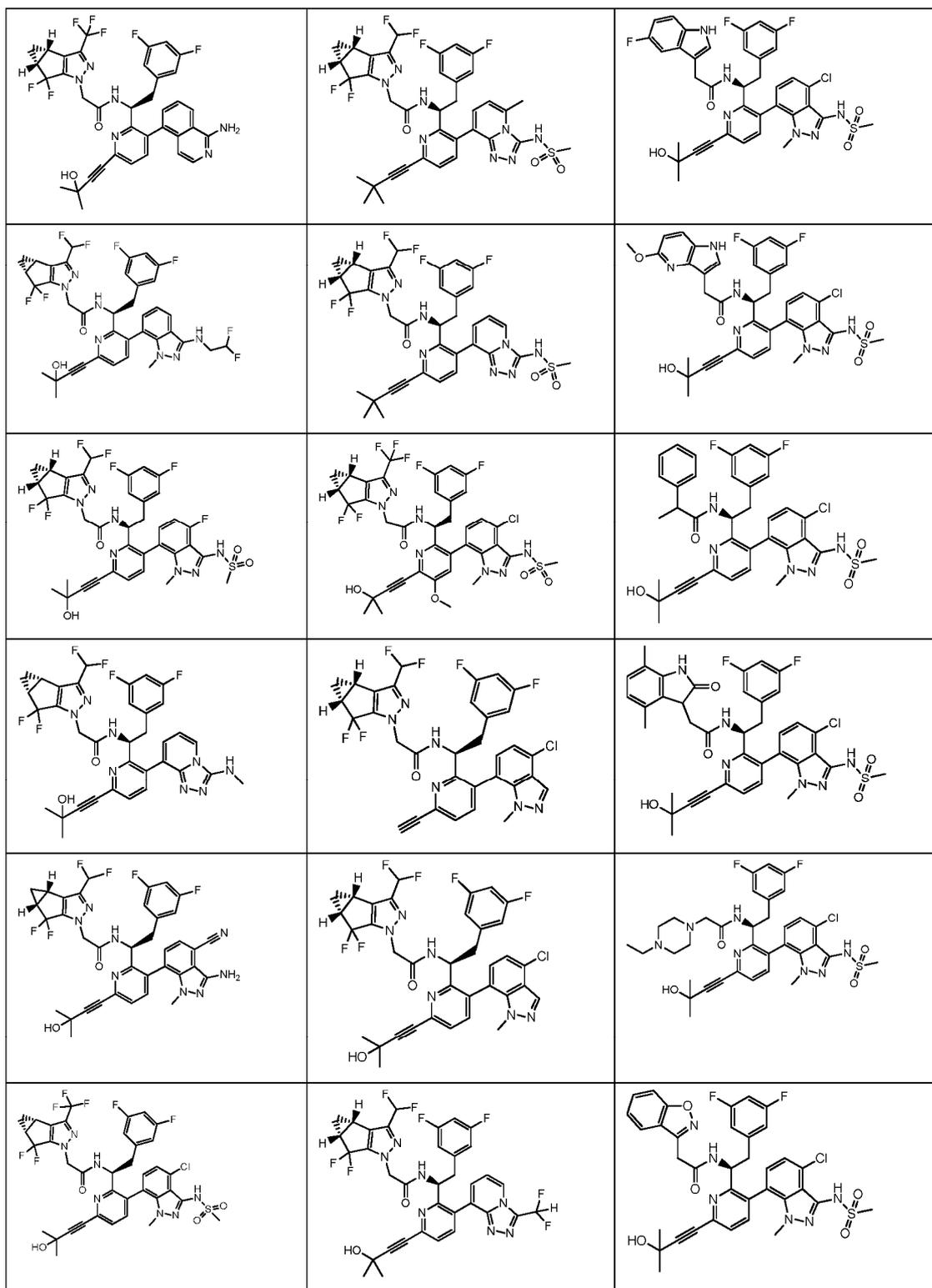


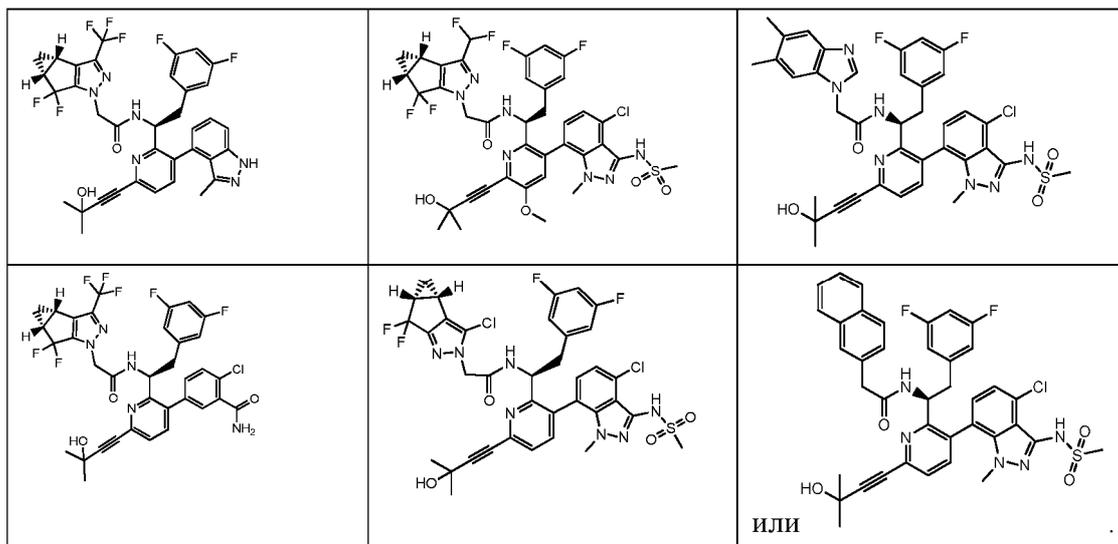




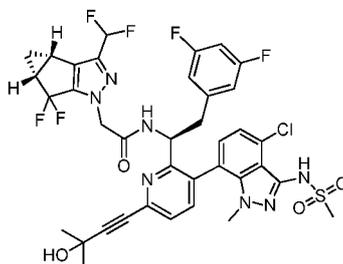






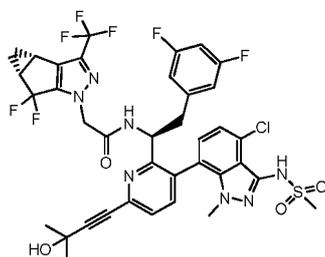


В конкретных вариантах реализации соединение представляет собой



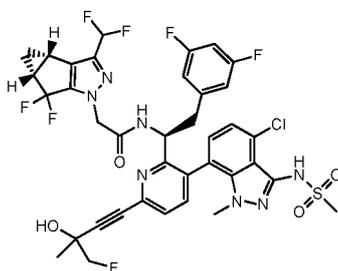
или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения.

В конкретных вариантах реализации соединение представляет собой



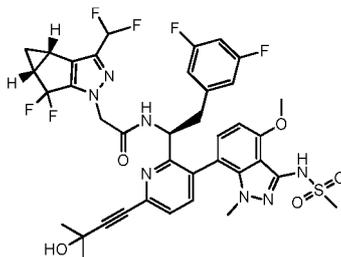
или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения.

В конкретных вариантах реализации соединение представляет собой

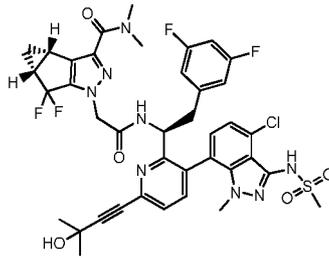


или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения.

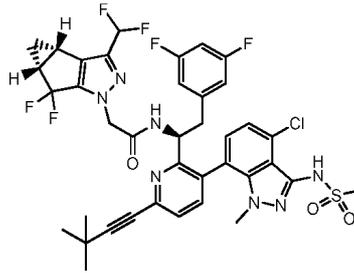
В конкретных вариантах реализации соединение представляет собой



или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения.  
В конкретных вариантах реализации соединение представляет собой



или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения.  
В конкретных вариантах реализации соединение представляет собой

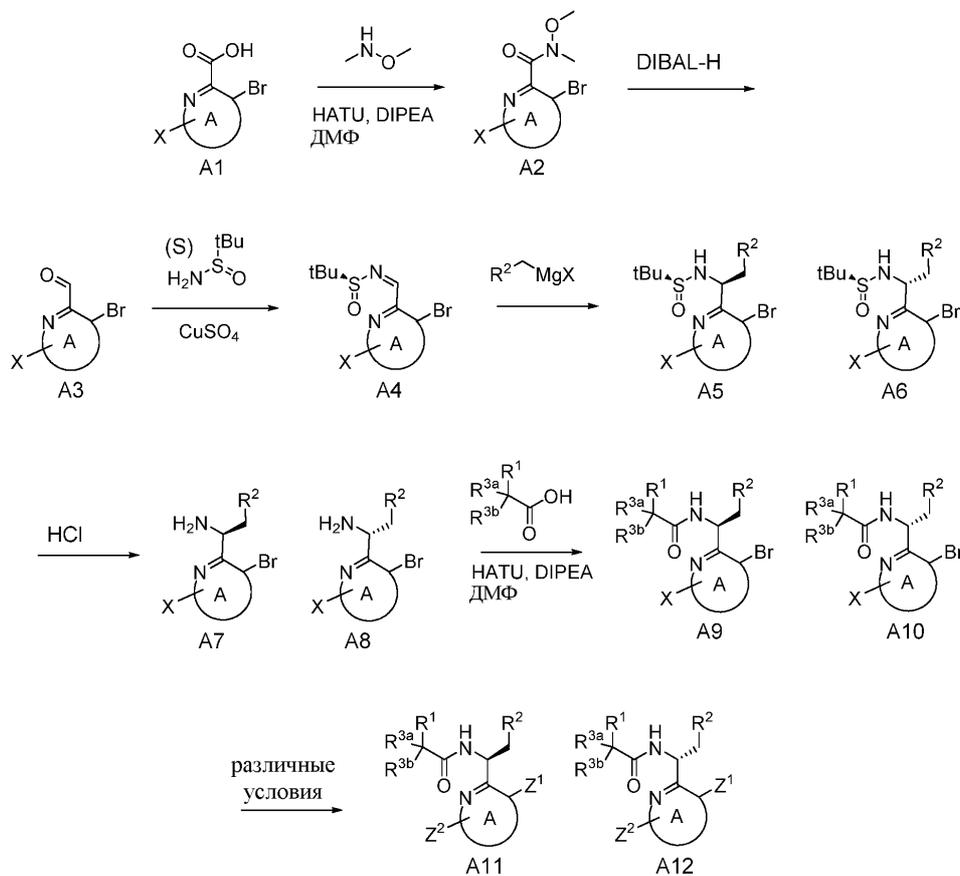


или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения.

#### Общие методики синтеза

Следующие схемы описывают способы, подходящие для получения соединений формулы I. Следующие схемы сходным образом описывают способы, подходящие для получения соединений формулы III.

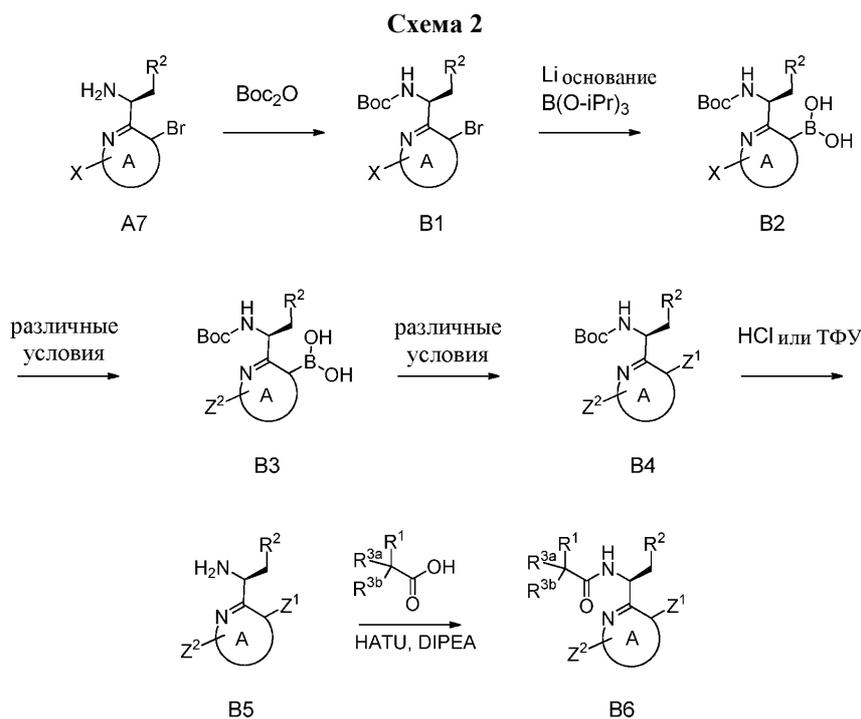
#### Схема 1



На схеме 1 описан общий стереоселективный путь, используемый для получения соединений формулы I. Схему также применяют для получения соединений формулы III. Гетероарильные кислоты формулы A1 (где X представляет собой диверсифицируемую химическую группу, такую как NH<sub>2</sub>, SH или

галоген, которые должным образом защищены) превращают в соответствующие альдегиды и затем конденсируют с хиральным вспомогательным веществом с обеспечением стереоселективного добавления нуклеофильного реагента. На схеме 1 изображено превращение гетероарильной кислоты A1, содержащей две диверсифицируемые функциональные группы (например, X и Br), в соответствующий альденид. За этим следует конденсация альдегида A3 с (S) трет-бутансульфинамидом и добавление реагента Гриньяра с получением смеси A5 и A6, обогащенной A5. Указанную смесь разделяют при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением чистых диастереомеров. Удаление вспомогательного вещества позволяет получить амины A7 и A8, которые связывают с различными карбоновыми кислотами с получением гетероарильных соединений формулы A9 и A10. Диверсификацию A9 и A10 осуществляют при помощи различных способов, включая алкилирование, ацилирование, цианирование, ароматическое нуклеофильное замещение, а также реакции перекрестного сочетания с металлическими катализаторами, такие как сочетания Сузуки, сочетания типа Бухвальда-Хартвига и сочетания Соногашира.

На схеме 2 описан общий стереоселективный путь, используемый для получения соединений формул I и III.



На схеме 2 изображена защита амина A7 относительно соединения формулы B1. За этим следует превращение Br в соответствующую бороновую кислоту. Диверсификацию функциональной группы X и бороновой кислоты достигают при помощи различных способов, включая алкилирование, ацилирование, цианирование, ароматическое нуклеофильное замещение, а также реакции перекрестного сочетания с металлическими катализаторами, такие как сочетания Сузуки, сочетания типа Бухвальда-Хартвига и сочетания Соногашира, с получением соединений формул B3 и B4. Снятие защиты с последующим образованием амида с применением различных карбоновых кислот позволяет получить соединения формулы I.

#### Комбинированная терапия.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения инфекции, вызванной ВИЧ, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем патенте, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более дополнительных терапевтических агентов, подходящих для лечения инфекции, вызванной ВИЧ.

Соединение, описанное в настоящем патенте (например, соединение любой из формул I и III или его фармацевтически приемлемая соль), можно комбинировать с одним или более дополнительных терапевтических агентов в любой величине дозы указанного соединения (например, от 50 до 300 мг соединения).

В одном варианте реализации способ лечения или предотвращения инфекции, вызванной ВИЧ, у человека, имеющего указанную инфекцию или подверженного риску возникновения указанной инфекции, причем указанный способ включает введение человеку терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем патенте, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более дополнительных терапевтических агентов. В одном варианте реализации настоящего изобретения предложены фармацевтические композиции,

содержащие соединение, описанное в настоящем патенте, или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим агентом, а также фармацевтически приемлемый носитель. Например, терапевтический агент, применяемый в комбинации с соединением, описанным в настоящем патенте, может представлять собой агент против ВИЧ.

В одном варианте реализации предложена комбинация фармацевтических агентов, содержащих соединение, описанное в настоящем патенте, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами.

В одном варианте реализации предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение, описанное в настоящем патенте, или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим агентом, а также фармацевтически приемлемый носитель. В одном варианте реализации указанный дополнительный терапевтический агент может представлять собой агент против ВИЧ. Например, в некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из соединений, ингибирующих протеазу ВИЧ (ингибиторов протеазы ВИЧ), нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического участка интегразы ВИЧ (аллостерических ингибиторов), ингибиторов входа (например, ингибиторов CCR5, ингибиторов gp41 (т.е. ингибиторов слияния) и ингибиторов присоединения CD4), ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов G6PD и НАДФН-оксидазы, ингибиторов полимеризации в капсиде или соединений, разрушающих капсид, таких как предложенные в заявке на патент США № 2013/0165489 (Университет штата Пенсильвания) и WO2013/006792 (PharmaResources), усилителей фармакокинетики и других лекарственных средств для лечения ВИЧ и их комбинаций.

В дополнительных вариантах реализации дополнительный терапевтический агент выбран из одного или более агентов, таких как:

(1) ингибиторы протеазы ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из ампренавира, атазанавира, фосампренавира, индинавира, лопинавира, ритонавира, нелфинавира, саквинавира, типранавира, брекканавира, дарунавира, TMC-126, TMC-114, мозенавира (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35 и AG 1859;

(2) нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из каправирина, эмвирина, делавиридина, эфавиренца, невирапина, (+) каланолида А, этравирина, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, рилпивирена, BILR 355 BS, VRX 840773, лерсивирина (UK-453061), RDEA806, KM023 и МК-1439;

(3) нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из зидовудина, эмтрицитабина, диданозина, ставудина, залцитабина, ламивудина, абакавира, амдоксовира, элвудитабина, аловудина, MIV-210, ±-FTC, D-d4FC, эмтрицитабина, фосфазида, фосзивудина тидоксила, априцитибина (AVX754), амдоксовира, KP-146I, GS-9131 (Gilead Sciences) и фосалвудина тидоксила (предыдущее название HDP 99.0003);

(4) нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из тенофовира, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата (GileadSciences), тенофовира алафенамида гемифумарата, тенофовира алафенамида, GS-7340 (Gilead Sciences), GS-9148 (Gilead Sciences), адефовира, адефовира дипивоксила, CMX-001 (Chimerix) или CMX-157 (Chimerix);

(5) ингибиторы интегразы ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из куркумина, производных куркумина, цикориевой кислоты, производных цикориевой кислоты, 3,5-дикофеилхинной кислоты, производных 3,5-дикофеилхинной кислоты, ауринтрикарбоновой кислоты, производных ауринтрикарбоновой кислоты, феноэтилового эфира кофеиновой кислоты, производных феноэтилового эфира кофеиновой кислоты, тирфостина, производных тирфостина, кверцетина, производных кверцетина, S-1360, AR-177, L-870812 и L-870810, ралтегравира, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, МК-2048, BA 011, элвитегравира, долутегравира и GSK-744;

(6) ингибиторы некаталитического участка интегразы ВИЧ (NCINI, или аллостерические ингибиторы), включая, без ограничения, BI-224436, CX0516, CX05045, CX14442, соединения, предложенные в WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences), содержание каждой из которых включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылок;

(7) ингибиторы gp41, выбранные из группы, состоящей из энфувиртида, сифувиртида, албувиртида, FB006M и TRI-1144;

(8) ингибитор CXCR4AMD-070;

(9) ингибитор входа SP01A;

(10) ингибитор gp120BMS-488043;

(11) ингибитор G6PD и НАДФН-оксидазы иммунитин;

(12) ингибиторы CCR5, выбранные из группы, состоящей из аплавирока, викривирока, маравирока,

ценекривока, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer) и CCR5mAb004;

(13) ингибиторы присоединения CD4, выбранные из группы, состоящей из ибализумаба (ТМВ-355) и BMS-068 (BMS-663068);

(14) усилители фармакокинетики, выбранные из группы, состоящей из кобицистата, ритонавира и SPI-452; и

(15) другие лекарственные средства для лечения ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (бевирилат), HRG214, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ипилимумаб), PBS 119, ALG 889 и PA-1050040 (PA-040).

В конкретных вариантах реализации соединения, описанное в настоящем патенте, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными терапевтическими агентами. В конкретных вариантах реализации соединения, описанное в настоящем патенте, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с двумя дополнительными терапевтическими агентами. В других вариантах реализации соединения, описанное в настоящем патенте, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с тремя дополнительными терапевтическими агентами. В дополнительных вариантах реализации соединения, описанное в настоящем патенте, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с четырьмя дополнительными терапевтическими агентами. Указанные два, три, четыре или более дополнительных терапевтических агентов могут представлять собой различные терапевтические агенты, выбранные из одного класса терапевтических агентов, или они могут быть выбраны из различных классов терапевтических агентов. В конкретном варианте реализации соединения, описанное в настоящем патенте, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ. В другом конкретном варианте реализации соединения, описанное в настоящем патенте, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и соединением, ингибирующим протеазу ВИЧ. В дополнительном варианте реализации соединения, описанное в настоящем патенте, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и соединением, ингибирующим протеазу ВИЧ. В дополнительном варианте реализации соединения, описанное в настоящем патенте, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и усилителем фармакокинетики.

В конкретном варианте реализации соединения, описанное в настоящем патенте, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с тенофовиrom, тенофовира дизопроксилom фумаратом, тенофовира дизопроксилom гемифумаратом, тенофовира дизопроксилom, тенофовира алафенамидом фумаратом, тенофовира алафенамидом гемифумаратом и тенофовира алафенамидом. В другом конкретном варианте реализации соединения, описанное в настоящем патенте, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с тенофовира дизопроксилom фумаратом, тенофовира дизопроксилom гемифумаратом или тенофовира алафенамидом. В конкретном варианте реализации соединения, описанное в настоящем патенте, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с эмтрицитабином, абакавиром или ламивудином.

В конкретном варианте реализации соединения, описанное в настоящем патенте, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с одним из: тенофовира, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида, и одним из: эмтрицитабина, абакавира или ламивудина. В конкретном варианте реализации соединения, описанное в настоящем патенте, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с одним из: тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата, тенофовира алафенамида фумарата или тенофовира алафенамида и одним из: эмтрицитабина или абакавира.

В некоторых вариантах реализации соединения, описанное в настоящем патенте, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с 5-30 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах реализации соединения, описанное в настоящем патенте, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с 5-10; 5-15; 5-20; 5-25; 25-30; 20-30; 15-30 или 10-30 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах реализации соединения, описанное в настоящем патенте, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с 10 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах реализации соединения, описанное в настоящем патенте, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с 25 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида и 200 мг эмтрицитабина. Соединение, описанное в настоящем патенте (например, соединение любой из формул I и III или его фармацевтически приемлемая соль), можно объединять с агентами, описанными в настоящем патенте, в любой величине дозы указанного соединения (например, от 50 до 300

мг соединения), как если бы каждая комбинация дозировок была перечислена конкретно и отдельно.

В некоторых вариантах реализации соединение, описанное в настоящем патенте, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с 200-400 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата, тенофовира дизопроксила и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах реализации соединение, описанное в настоящем патенте, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с 200-250; 200-300; 200-350; 250-350; 250-400; 350-400; 300-400 или 250-400 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата, тенофовира дизопроксила и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах реализации соединение, описанное в настоящем патенте, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата, тенофовира дизопроксила и 200 мг эмтрицитабина. Соединение, описанное в настоящем патенте (например, соединение любой из формул I и III или его фармацевтически приемлемая соль), можно объединять с агентами, описанными в настоящем патенте, в любой величине дозы указанного соединения (например, от 50 до 300 мг соединения), как если бы каждая комбинация дозировок была перечислена конкретно и отдельно.

В некоторых вариантах реализации одно или более соединений, описанных в настоящем патенте, объединяют с одним или более активными терапевтическими агентами в единичную лекарственную форму для одновременного или последовательного введения пациенту. В конкретных вариантах реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая одно или более соединений, описанных в настоящем патенте, объединенных с одним или более активными терапевтическими агентами. В конкретных вариантах реализации соединения, описанные в настоящем патенте, объединяют с одним или более терапевтически активными агентами в твердую лекарственную форму. Комбинированную терапию можно вводить в одновременном или последовательном режиме. При последовательном введении возможно введение комбинации в два или более этапов. В некоторых вариантах реализации одно или более соединений, описанных в настоящем патенте, вводят совместно с одним или более активных терапевтических агентов. Совместное введение соединения, описанного в настоящем патенте, с одним или более активных терапевтических агентов в целом относится к такому одновременному или последовательному введению соединения, описанного в настоящем патенте, и одного или более активных терапевтических агентов, при котором терапевтически эффективные количества описанного в настоящем патенте соединения и одного или более активных терапевтических агентов одновременно присутствуют в теле пациента. В еще одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения ВИЧ-инфекции, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем патенте, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более дополнительных терапевтических агентов, таких как описанные выше. Фармацевтические составы

Соединения, описанные в настоящем патенте, составляют с общепринятыми носителями (например, неактивными ингредиентами или вспомогательными веществами), которые выбирают в соответствии с обычной практикой. Таблетки будут содержать вспомогательные вещества, включая скользящие вещества, наполнители, связующие вещества и подобные. Водные составы приготавливают в стерильной форме, и когда они предназначены не для перорального введения, обычно они являются изотоничными. Все составы могут необязательно содержать вспомогательные вещества, такие как изложенные в "Руководстве по фармацевтическим вспомогательным веществам" (Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986)). Вспомогательные вещества включают аскорбиновую кислоту и другие антиоксиданты, хелатирующие агенты, такие как ЭДТА, углеводы, такие как декстрин, гидроксилалкилцеллюлозу, гидроксилалкилметилцеллюлозу, стеариновую кислоту и подобные. В одном варианте реализации предложен состав в твердой лекарственной форме, включающей твердую пероральную лекарственную форму. pH указанных составов варьирует от примерно 3 до примерно 11, но обычно составляет от примерно 7 до 10.

Несмотря на то что возможно введение активных ингредиентов самих по себе, предпочтительным может являться их предоставление в форме фармацевтических составов (композиций). Указанные составы, для применения как у животных, так и у человека, согласно настоящему изобретению содержат по меньшей мере один активный ингредиент, определенный выше, совместно с одним или более приемлемых носителей и необязательно других терапевтических ингредиентов. Указанный носитель (носители) должен быть "приемлемым" в смысле совместимости с другими ингредиентами состава, а также физиологической безвредности для его получателя.

Составы включают составы, подходящие для вышеизложенных путей введения. В целях удобства составы могут быть представлены в единичной лекарственной форме и могут быть приготовлены любым из способов, широко известных в области фармации. Способы и составы в целом приведены в издании Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Истон, Пенсильвания). Подобные способы включают стадию объединения активного ингредиента с неактивными ингредиентами (например, носителем, фармацевтическими вспомогательными веществами и т.д.), что включает один или более вспомогательных ингредиентов. В целом составы получают путем равномерного и тщательного объединения активного ингредиента с жидкими носителями или мелкодисперсными твердыми носителями, или обоими одновременно, и последующим формованием продукта при необходимости.

Описанные в настоящем патенте составы, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в форме дискретных единиц, включая, без ограничения, капсулы, крахмальные капсулы или таблетки, каждая из которых содержит заранее определенное количество активного ингредиента.

Фармацевтические составы, описанные в настоящем патенте, содержат одно или более соединений, описанных в настоящем патенте, совместно с одним или более фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ и необязательно других терапевтических агентов. Фармацевтические составы, содержащие активный ингредиент, могут находиться в любой форме, подходящей для предполагаемого способа введения. Для перорального применения могут быть приготовлены, например, таблетки, пастилки, таблетки для рассасывания, водные или масляные суспензии, растворимые порошки или гранулы, эмульсии, твердые или мягкие капсулы, сиропы или эликсиры. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть получены при помощи любого способа, известного в данной области для производства фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или более агентов, включая подсластители, вкусовые агенты, красители и консерванты для получения препарата с приятным вкусом. Приемлемыми являются таблетки, содержащие активный ингредиент в смеси с нетоксичным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, подходящим для производства таблеток. Указанные вспомогательные вещества могут представлять собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция или натрия, лактоза, лактозы моногидрат, кроскармеллоза натрия, повидон, фосфат кальция или натрия; гранулирующие агенты и агенты для улучшения распадаемости таблеток, такие как маисовый крахмал или альгиновая кислота; связующие агенты, такие как целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал, желатин или камедь; и смазывающие агенты, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут не иметь покрытия или могут быть покрыты при помощи известных способов, включая микроинкапсуляцию для отложенного распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте и обеспечения тем самым пролонгированного действия в течение более длительного периода. Например, возможно использование такого вещества, вызывающего замедление, как моностеарат глицерина или диастеарат глицерина по отдельности или с воском. Количество активного ингредиента, которое объединяют с неактивными ингредиентами для получения лекарственной формы, будет варьировать в зависимости от реципиента лечения и конкретного способа введения. Например, в некоторых вариантах реализации лекарственная форма для перорального введения человеку содержит примерно от 1 до 1000 мг активного вещества, составленного с адекватным и подходящим количеством вещества-носителя (например, неактивного ингредиента или вспомогательного вещества). В некоторых вариантах реализации лекарственная форма (например, для перорального введения человеку) содержит от 10 до 1000 мг или от 50 до 1000 мг, или от 100 до 1000 мг, или от 200 до 1000 мг, или от 300 до 1000 мг, или от 10 до 800 мг, или от 10 до 600 мг, или от 10 до 500 мг, или от 10 до 400 мг, или от 10 до 300 мг, или от 50 до 800 мг, или от 100 до 600 мг, или от 150 до 500 мг, или от 200 до 400 мг, или от 50 до 500 мг, или от 10 до 300 мг, или от 50 до 300 мг, или от 10 до 200 мг, или от 50 до 200 мг, или от 100 до 300 мг, или от 100 до 200 мг, или от 200 до 300 мг активного вещества (например, соединения любой из формул I или III). В некоторых вариантах реализации лекарственная форма для перорального введения человеку содержит по меньшей мере любое из 10, 25, 50, 100, 150, 200, 250 или 300 мг и не более чем 500 или 800 или 1000 мг активного вещества (например, по меньшей мере от 50 до не более чем 500 мг). В некоторых вариантах реализации лекарственная форма для перорального введения человеку содержит по меньшей мере любое из 10, 25, 50, 100, 150, 200, 250 или 300 мг или не более чем 500 или 800 или 1000 мг активного вещества. В некоторых вариантах реализации лекарственная форма для перорального введения человеку содержит по меньшей мере любое из 10, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 или 1000 мг активного вещества. Понимают, что лекарственная форма в количестве, предложенном в настоящем патенте, может быть введена пациенту (например, человеку, нуждающемуся в этом) в соответствии со схемой дозирования, предложенной в настоящем патенте, например, с введением дозы один, два или три раза в сутки. Согласно одному аспекту схема дозирования предусматривает введение по меньшей мере 10 мг и не более чем 1000 мг активного вещества (например, соединения любой из формул I или III) каждые сутки, и, как понимается, указанное количество может быть представлено в любой подходящей лекарственной форме и количестве (например, 500 мг два раза в сутки или 1000 мг один раз в сутки предоставят одинаковое количество дозы-1000 мг/сутки). Настоящее изобретение охватывает введение дозы индивидууму (например, человеку, нуждающемуся в этом) лекарственной формы соединения (например, соединения любой из формул I или III), содержащей по меньшей мере 50 мг и не более чем 300 мг соединения. В конкретных вариантах реализации вещество-носитель составляет от примерно 5 до примерно 95% общего состава композиций (масса:масса).

Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, отдельно упомянутым выше, составы согласно настоящему изобретению могут содержать другие агенты, распространенные в данной области, имеющие отношение к типу рассматриваемого состава, например, агенты, подходящие для перорального введения, могут содержать вкусовые добавки.

В настоящем изобретении дополнительно предложены ветеринарные композиции, содержащие по меньшей мере один активный ингредиент, определенный выше, с ветеринарным носителем.

Ветеринарные носители представляют собой вещества, подходящие для целей введения компози-

ции согласно настоящему изобретению, и могут представлять собой твердые, жидкие или газообразные вещества, которые в остальном являются инертными или приемлемыми в области ветеринарии и совместимыми с активным ингредиентом. Указанные ветеринарные композиции могут быть введены перорально, парентерально или любым другим требуемым путем.

Эффективная доза активного ингредиента зависит по меньшей мере от природы состояния, подвергающегося лечению, токсичности, того, применяется ли соединение в профилактических целях (меньшие дозировки), способа доставки и фармацевтического состава, и будет определена лечащим врачом при помощи стандартных исследований с увеличением дозы.

#### Пути введения.

Одно или более соединений, описанных в настоящем патенте (именуемых в настоящем описании активными ингредиентами), вводят любым путем, отвечающим состоянию, подвергающемуся лечению. Подходящие пути включают пероральный, ректальный, назальный, местный (включая буккальный и сублингвальный), вагинальный и парентеральный (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный, интрадермальный, интратекальный и эпидуральный) и подобные. Следует понимать, что предпочтительный путь может варьировать в зависимости от, например, состояния реципиента. Преимуществом соединений, описанных в настоящем патенте, является то, что они являются перорально биодоступными и могут быть введены пероральным путем.

#### Схема дозирования.

Соединение, такое как соединение любой из формул I и III, может быть введено индивидууму в соответствии с эффективной схемой дозирования на требуемый период времени или срок, такой как по меньшей мере примерно один месяц, по меньшей мере примерно 2 месяца, по меньшей мере примерно 3 месяца, по меньшей мере примерно 6 месяцев или по меньшей мере примерно 12 месяцев или более. В одном варианте соединения вводят по ежедневной или прерывающейся схеме в течение жизни индивидуума. Дозировка или частота дозировки соединения любой из формул I и III может быть изменена в течение курса лечения, например, на основании суждения лечащего врача, осуществляющего введение соединения.

Соединение может быть введено индивидууму (например, человеку) в эффективном количестве. Согласно одному аспекту соединения вводят один раз в сутки. Согласно одному аспекту соединения вводят два раза в сутки. Согласно одному аспекту вводят три раза в сутки. Следует понимать, что соединение может быть введено в любой дозировке, предложенной в настоящем патенте, например, дозировке, которая обеспечит дозу по меньшей мере 10 мг/сутки и не более чем 1000 мг/сутки. Рассматривается пероральная дозировка один раз в сутки, например, путем введения лекарственной формы, содержащей от 50 до 300 мг соединения.

Противовирусные свойства соединения согласно настоящему изобретению могут быть определены с применением теста А, описанного ниже.

#### Тест А: противовирусный анализ на клетках МТ4.

Для противовирусного анализа добавляли 40 мкл концентрации, необходимой для достижения конечной эффективной однократной тестовой концентрации 3-кратно серийно разбавленного соединения в культуральной среде с 10% ФБС добавляли в каждую лунку 384-луночного планшета (10 концентраций) в четырехкратной повторности. Затем клетки МТ-4 смешивали с ВИЧ-III<sub>б</sub> при множественности заражения (m.o.i) 0,003 на 1 ч, после чего сразу же добавляли 35 мкл вирусно-клеточной смеси (2000 клеток) в каждую лунку, содержащую 40 мкл разбавленного соединения. Затем планшеты инкубировали при 37°C в течение 5 дней. Спустя 5 дней инкубации в каждую лунку, содержащую клетки МТ-4, добавляли 25 мкл двукратно концентрированного реагента CellTiter-Glo™ Reagent (№ в каталоге G7571, Promega Biosciences, Inc., Мэдисон, Висконсин). Лизис клеток проводили путем инкубации при комнатной температуре в течение 10 мин, после чего считывали показания хемилюминесценции. Вычисляли значения EC50 как концентрацию соединения, которая вызывала 50% ослабление сигнала люминесценции, являющегося критерием репликации ВИЧ-1. Процент ингибирования вызванной вирусом клеточной смерти, вычисленный относительно кривой доза-ответ при концентрации лекарственного средства 2 и 0,2 мкМ, показан ниже в таблице.

#### Тест В: анализ цитотоксичности.

Цитотоксичность соединения и соответствующие значения CC50 определяли с применением того же протокола, что описан для противовирусного анализа (тест А), за исключением того, что были использованы неинфицированные клетки. Соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют противовирусную активность (тест А), что показано в таблице ниже. Ниже представлены соответствующие значения CC50 и процент ингибирования вызванной вирусом клеточной смерти в присутствии концентрации лекарственного средства 2 и 0,2 мкМ.

Соединение	%ингибирования при 2 мкМ	%ингибирования при 0,2 мкМ	CC50 (нМ)
1B	77	17	8569
2	90	79	14347
3D	82	82	4149
4H	74	8	22793
5G	58	3	>53192
6	73	5	>53192
7	92	8	5664
8C	86	6	21955
9B	95	92	14557
10B	85	1	>53192
11	66	3	>53192
12	58	1	>53192
13	0	--	>53192
14E	89	87	6824
15	94	93	10261
16C	65	23	3670
17	80	95	12556
18	90	96	6934
19G	93	97	19626
20	80	96	11162
21H	92	92	7628
22C	92	92	4949
23B	88	83	7619
24B	83	78	5921
25	89	89	9139
26	100	84	10014
27G	89	89	10412
28	84	71	12175
29B	81	80	15266
30	91	1	8582
31	89	89	8034
32	84	84	9177
33F	93	93	12867
34	78	78	8758
35D	91	28	14204
36C	92	88	3150
37F	90	90	6352
38	96	96	13516
39C	91	7	26475
40	87	87	8719
41	98	98	7631
42	100	100	11765
43	100	100	15419
44	94	94	6816
45G	92	92	10401
46	89	87	10490
47	100	100	21441
48	88	88	23969
49	87	87	23967
50	96	95	11736
51	95	95	11128
52	93	92	31753
53	92	92	8026
54	98	98	8076
55C	92	92	9559
56F	97	97	18961
57	93	93	7634

## 035127

58G	95	95	8440
59B	94	94	22443
60	96	86	14337
61B	96	96	14309
62	100	100	5695
63	91	91	8888
64	98	98	7696
65	100	85	19301
66	97	97	6956
67I	94	94	21471
68G	96	96	9638
69	77	77	718
70	94	94	9976
71	87	87	9509
72	87	85	5865
73	86	86	4494
74D	99	99	6905
75	93	92	>40267
76F	98	98	22571
77E	97	96	11804
78	98	98	14418
79	100	100	4716
80	100	96	8579
81	100	100	12466
82	99	99	9698
83	94	94	9935
84	100	100	8734
85	96	96	7850
86	99	99	6471
87	96	95	6803
88	100	100	8488
89	95	95	7773
90D	97	97	7620
91E	100	100	9382
92	100	100	6244
93	92	92	4809
94	100	100	7577

## 035127

95	93	93	6513
96	100	100	6998
97	100	100	7596
98	100	100	8410
99B	100	100	6366
100	99	99	5136
101	95	95	6526
102	100	100	5815
103	100	100	6792
104	100	100	7463
105E	74	--	31484
106E	96	95	12404
107B	95	95	5303
108C	94	94	>53076
109	97	97	29567
110E	98	15	>53192
111	90	89	9593
112D	97	97	13891
113D	97	--	1092
114G	100	100	14834
115C	91	84	9313
116A	93	62	10484
117F	100	93	27833
118	96	96	23924
119C	99	99	9242
120H	88	51	11699
121	98	46	9184
122	88	88	9072
123	90	90	7904
124	97	97	9145
125D	97	96	13628
126	92	92	15507
127	92	92	8762
128B	94	93	4181
129	82	54	12115
130	85	80	23158
131E	96	95	22533

## 035127

132C	92	92	24161
133	90	90	16784
134	83	82	28027
135B	93	93	14242
136D	--	--	7427
137C	100	93	7881
138	83	61	33392
139B	94	94	15437
140M	98	98	20364
141D	100	100	19761
142	92	92	12621
143	98	98	11253
144	95	95	16236
145	99	99	8687
146I	--	--	33468
147	--	--	>53192
148B	83	83	23264
149	86	86	26728
150	87	87	28895
151	92	92	25316
152	89	89	11872
153	98	98	18649
154	97	97	12488
155I	99	99	26782
156E	78	78	25584
157G	87	87	10904
158G	71	71	26745
159	95	95	27427
160	100	100	20477
161	84	84	21843
162	81	81	22412
163	86	79	8853
164	97	96	40504
165	72	72	5456
166	92	92	24421
167	93	93	34110
168B	90	90	>53192

169	92	92	12421
170	88	88	16958
171D	--	--	>42470
172	--	--	61
173	92	92	>43678
174	85	85	>53192
175	95	95	>46082
176	100	100	17402
177D	100	100	>53192
178	100	95	13999
179	100	100	15481
180C	100	100	21252
181C	100	100	>53192
182L	100	100	9829
183F	84	84	12400
184	90	90	7694
185C	89	89	18160
186D	87	87	1517
187G	84	84	19776
188	92	92	26275
189	88	88	17249
190	98	98	13907
191	91	91	10142
192	98	95	28776
193	92	92	23055
194	99	84	21268
195	90	88	11235
196	92	76	10783
197	63	--	15373
198	98	64	23690
199	95	95	22472
200	90	89	12230

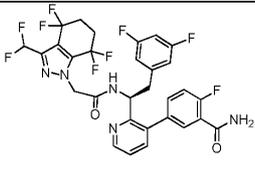
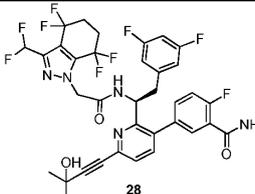
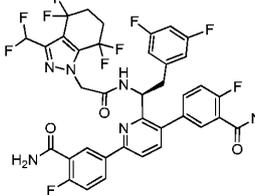
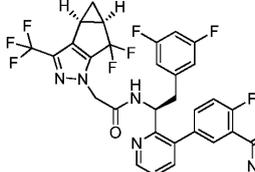
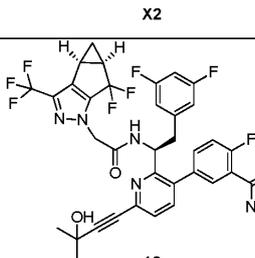
Представленные выше данные иллюстрируют среднее значение по времени каждого анализа для каждого соединения. Для конкретных соединений анализы были проведены многократно в течение срока реализации проекта. Таким образом, данные, приведенные в таблицах, включают данные, представленные в приоритетном документе, а также данные по результатам анализов, проведенных в промежуточный период. В приведенной выше таблице значения по процентам ингибирования приводили к 100% там, где вычисления процента ингибирования привели бы к получению значения более 100.

В одном варианте реализации соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют >10% ингибирования при 2 мкМ. В одном варианте реализации соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют >30% ингибирования при 2 мкМ. В одном варианте реализации соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют >50% ингибирования при 2 мкМ. В одном варианте реализации соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют >70% ингибирования при 2 мкМ. В одном варианте реализации соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют >75% ингибирования при 2 мкМ. В одном варианте реализации соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют >80% ингибирования при 2 мкМ. В одном варианте реализации соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют >85% ингибирования при 2 мкМ. В одном варианте реализации соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют >90% ингибирования при 2 мкМ. В одном варианте реализации соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют >95% ингибирования при 2 мкМ. Следует понимать, что соединения, описанные в настоящем патенте, могут быть объединены в группы согласно их % ингибирования, описанному выше.

В одном варианте реализации соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют >10% ингибирования при 0,2 мкМ. В одном варианте реализации соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют >30% ингибирования при 0,2 мкМ. В одном варианте реализации соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют >50% ингибирования при 0,2 мкМ. В одном варианте реализации соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют >70% ингибирования при 0,2 мкМ. В одном варианте реализации соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют >75% ингибирования при 0,2 мкМ. В одном варианте реализации соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют >80% ингибирования при 0,2 мкМ. В одном варианте реализации соединения

согласно настоящему изобретению демонстрируют >85% ингибирования при 0,2 мкМ. В одном варианте реализации соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют >90% ингибирования при 0,2 мкМ. В одном варианте реализации соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют >95% ингибирования при 0,2 мкМ. Следует понимать, что соединения, описанные в настоящем патенте, могут быть объединены в группы согласно их % ингибирования, описанному выше. В одном варианте соединения имеет любую формулу, описанную в настоящем патенте, причем указанное соединение проявляет 85-110% ингибирование вызванной вирусом клеточной смерти при 2 мкМ. В одном варианте соединения имеет любую формулу, описанную в настоящем патенте, причем указанное соединение проявляет 85-110% ингибирование вызванной вирусом клеточной смерти при 0,2 мкМ. В других вариантах реализации соединения соединения имеет любую формулу, описанную в настоящем патенте, причем указанное соединение проявляет 50-110, 60-110, 70-110, 80-110 или 90-110% ингибирование вызванной вирусом клеточной смерти при 2 мкМ или при 0,2 мкМ. Следует понимать, что % ингибирования может быть оценен при помощи способов, известных в данной области. В конкретном варианте соединения имеет любую формулу, описанную в настоящем патенте, причем указанное соединение проявляет 85-110% ингибирование вызванной вирусом клеточной смерти при 2 мкМ или при 0,2 мкМ согласно измерениям при помощи способа, описанного в разделах "Тест А" и "Тест В", приведенных выше.

Процент ингибирования также вычисляли для конкретных соединений по сравнению с ранее опубликованными соединениями (документ WO 2013006738); он представлен ниже. Процент ингибирования вызванной вирусом клеточной смерти при 2 и 0,2 мкМ измеряли при помощи способа, описанного в разделах "Тест А" и "Тест В", приведенных выше.

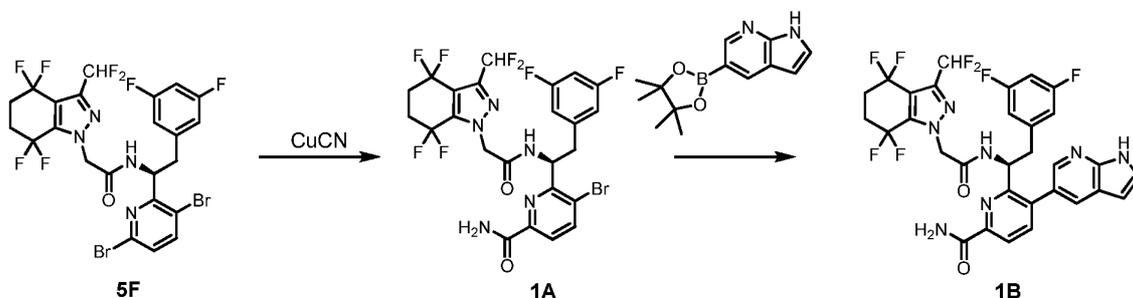
Соединение	Ответ при 2 мкМ	Ответ при 0,2 мкМ
 x1	94	21
 28	84	71
 5G	58	3
 x2	91	65
 18	90	96

Наблюдаемые конкретные фармакологические ответы могут варьировать согласно и в зависимости от конкретного выбранного активного соединения и того, присутствуют ли фармацевтические носители

и/или фармацевтически активные соединения, а также используемого типа состава и способа введения; предполагается, что такие ожидаемые варианты или различия в результатах согласуются с осуществлением настоящего изобретения.

Приведенные в настоящем документе примеры описывают синтез соединений, предложенных в настоящем патенте, а также промежуточных соединений, используемых для получения соединений согласно настоящему изобретению. Следует понимать, что отдельные стадии, описанные в настоящем патенте, можно объединять. Также следует понимать, что отдельные партии соединения можно объединять и применять на следующей стадии синтеза.

Пример 1.



Синтез (S)-5-бром-6-(1-(2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)ацетиламино)-2-(3,5-дифторфенил)этил)пиколинамида (1A).

Соединение 5F (100 мг, 0,15 ммоль) и CuCN (16 мг, 0,18 ммоль) растворяли в 0,3 мл ДМФ. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры ее разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ, элюируя ацетонитрилом и водой (с 0,1% ТФУ) с получением (S)-N-(1-(3-бром-6-цианопиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)ацетиламида и титульного продукта (1A).

МС (m/z) 640,05 [M+H]<sup>+</sup>.

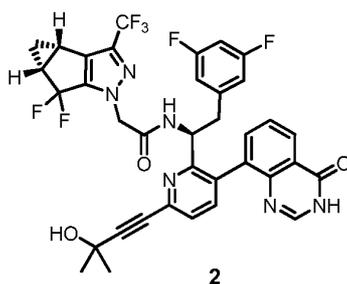
Синтез (S)-6-(1-(2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)ацетиламино)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-5-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)пиколинамида (1B).

Титульное соединение (1B) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 4Н из примера 4, с применением 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина и 1A.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,00 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,12 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,92-7,77 (m, 2H), 7,56 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,97-6,53 (m, 3H), 6,26 (d, J=6,1 Гц, 2H), 5,53 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,63-2,25 (m, 4H).

МС (m/z) 678,08 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 2.



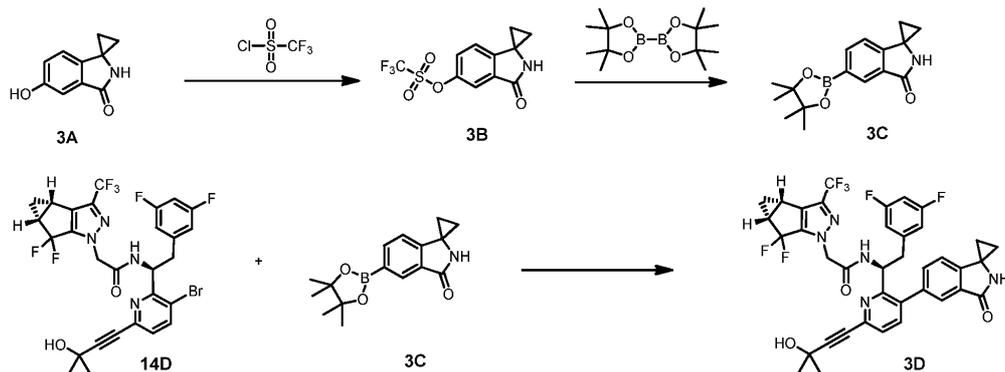
Синтез 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-8-ил)пиридин-2-ил)этил)ацетиламида (2).

Титульное соединение (2) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 4Н из примера 4, с применением (4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-8-ил)бороновой кислоты и 14D.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,27 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 6,61 (m, 2H), 6,32 (m, 1H), 6,15 (m, 2H), 5,21 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,48 (m, 4H), 1,62 (d, J=6,6 Гц, 6H), 1,33 (m, 1H), 1,12 (m, 1H).

МС (m/z) 725,14 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 3.



Синтез 3'-окоспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-5'-ила трифторметансульфоната (3B).

Смесь соединения 3A (1 г, 5,7 ммоль, получено согласно способу, представленному в *Tetrahedron Letters* 50 (2009) 1267-1269), ДХМ (20 мл) и Et<sub>3</sub>N (0,9 мл, 6,8 ммоль) охлаждали до 0°C при помощи водяной ванны со льдом. По каплям добавляли трифторметансульфонилхлорид (0,91 мл, 8,5 ммоль) при помощи шприца. Затем смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре воздуха. Добавляли дополнительное количество трифторметансульфонилхлорида (0,8 мл), и смесь перемешивали при температуре воздуха в течение еще одного часа. Затем разбавляли ДХМ (150 мл) и промывали 1,0N HCl (50 мл), насыщенным водным бикарбонатом натрия (1×50 мл) и насыщенным водным хлоридом натрия (1×50 мл). Органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали через Celite® и концентрировали под вакуумом с получением титального продукта (3B).

МС (m/z) 308,29 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез 5'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-она (3C).

В пробирку для микроволнового реактора помещали 3B (200 мг, 0,65 ммоль), бис-(пинаколато)дифтор (330 мг, 1,3 ммоль) и ацетат калия (191 мг, 1,95 ммоль), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (14 мг, 0,02 ммоль) и 1,4-диоксан (8 мл). Смесь нагревали до 150°C в течение 20 мин в микроволновом синтезаторе. По завершении раствор растворяли в EtOAc, и органический слой промывали водой и насыщенным раствором NaCl, высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом с получением титального соединения в виде темно-коричневого твердого вещества. Половину количества продукта очищали при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc/гексанами, с получением титального продукта.

МС (m/z) 286,23 [M+H]<sup>+</sup>.

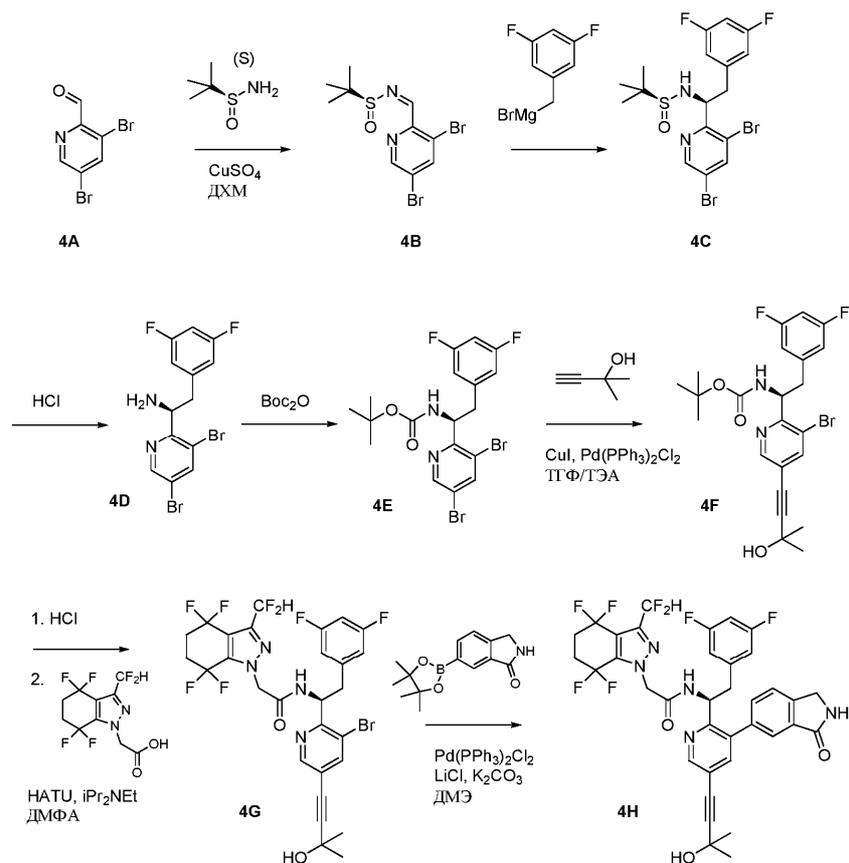
Синтез 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]-циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(3'-окоспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-5'-ил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида (3D).

В пробирку для микроволнового реактора помещали 14D (33 мг, 0,05 ммоль), 3C (21 мг, 0,075 ммоль), LiCl (6 мг, 0,15 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (21 мг, 0,15 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 мг) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (3 мг). К смеси добавляли 1 мл ДМЭ и 0,2 мл H<sub>2</sub>O. Смесь нагревали до 165°C в течение 12 мин в микроволновом синтезаторе. После охлаждения и фильтрования через шприцевой фильтр, очистки при помощи ВЭЖХ с обращенной фазой, элюируя ацетонитрилом и водой (с 0,1% ТФУ), получали титальный продукт.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,77 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,55 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,46 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,40 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,32-7,16 (m, 2H), 6,64 (t, J=9,2 Гц, 1H), 6,24 (d, J=6,5 Гц, 2H), 5,39 (t, J=7,3 Гц, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,08-2,92 (m, 2H), 2,58-2,31 (m, 2H), 1,62 (s, 6H), 1,60-1,33 (m, 5H), 1,12 (m, 1H).

МС (m/z) 738,15 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 4.



Синтез (S)-N-((3,5-дибромпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (4B).

К 3,5-дибромпиридинальдегиду (1,9 г, 7,17 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид (870 мг, 7,17 ммоль) и  $\text{CuSO}_4$  (2,29 г, 14,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч. Твердые вещества фильтровали через целит. Растворители удаляли под вакуумом, и осадок очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением 2,6 г титульного соединения.

МС (m/z) 368,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез (S)-N-((S)-1-(3,5-дифторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (4C).

(S)-N-((3,5-дибромпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (2,6 г, 7,1 ммоль) растворяли в ТГФ (24 мл) и охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$ . По каплям добавляли бромид (3,5-дифторбензил)магния (34 мл, 0,25 М в  $\text{Et}_2\text{O}$ ). Реакционную смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 3 ч, оставляли для нагревания до  $0^\circ\text{C}$  и гасили. Реакционную смесь разделяли между  $\text{EtOAc}$  и вод.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Органические вещества отделяли, высушивали и удаляли под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения.

МС (m/z) 496,6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез (S)-1-(3,5-дибромпиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этанамин (4D).

К (S)-N-((S)-1-(3,5-дифторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамиду (650 мг), растворенному в ДХМ (3 мл), добавляли 4н.  $\text{HCl}$  в диоксанах (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре воздуха. Растворители удаляли под вакуумом, и неочищенный требуемый продукт использовали без дальнейшей очистки.

МС (m/z) 393,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез (S)-трет-бутил-1-(3,5-дифторфенил)этилкарбамата (4E).

(S)-1-(3,5-Дибромпиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этанамин (780 мг, 1,84 ммоль) объединяли с ди-трет-бутилдикарбонатом (400 мг, 1,84 ммоль) и ТЭА (515 мкл, 3,7 ммоль) в ДХМ (9 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре воздуха с  $\text{EtOAc}$  и  $\text{H}_2\text{O}$ . Органические вещества отделяли, высушивали и удаляли под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения.

МС (m/z) 492,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез (S)-трет-бутил-1-(3-бром-5-(3-гидрокси-3-метилбут-1-инил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этилкарбамата (4F).

К (S)-трет-бутил-1-(3,5-дифторфенил)этилкарбамату (140 мг, 0,29

ммоль) в ТГФ (18 мл) добавляли 2-мутилбут-3-ин-2-ол (42 мкл, 0,43 ммоль), ТЭА (0,9 мл), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мг) и CuI (16 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре воздуха и затем разделяли между EtOAc и H<sub>2</sub>O. Органические вещества отделяли, высушивали и удаляли под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением титильного соединения в виде смеси с 4Е, которую использовали на следующей стадии.

МС (m/z) 496,7 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-N-(1-(3-бром-5-(3-гидрокси-3-метилбут-1-инил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)-этил)-2-(3-(диформетил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)ацетамида (4G).

Смесь (S)-трет-бутил-1-(3-бром-5-(3-гидрокси-3-метилбут-1-инил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этилкарбамата и (S)-трет-бутил-1-(3,5-дибромпиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этилкарбамата (105 мг), полученную на предыдущей стадии, растворяли в ДХМ (3 мл) и подвергали воздействию 4н. HCl в диоксанах (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, затем растворители удаляли под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением 18 мг (S)-4-(6-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-5-бромпиридин-3-ил)-2-мутилбут-3-ин-2-ола (МС (m/z) 395,0 [M+H]<sup>+</sup>).

К (S)-4-(6-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-5-бромпиридин-3-ил)-2-мутилбут-3-ин-2-олу (18 мг, 0,046 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли 2-(3-(диформетил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)уксусную кислоту (15 мг, 0,05 ммоль), iPr<sub>2</sub>NEt (17 мкл, 0,1 ммоль) и HATU (26 мг, 0,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и затем разделяли между EtOAc и H<sub>2</sub>O. Органические вещества отделяли, высушивали и удаляли под вакуумом. Неочищенный продукт использовали напрямую в следующей реакции.

МС (m/z) 679,2 [M+H]<sup>+</sup>.

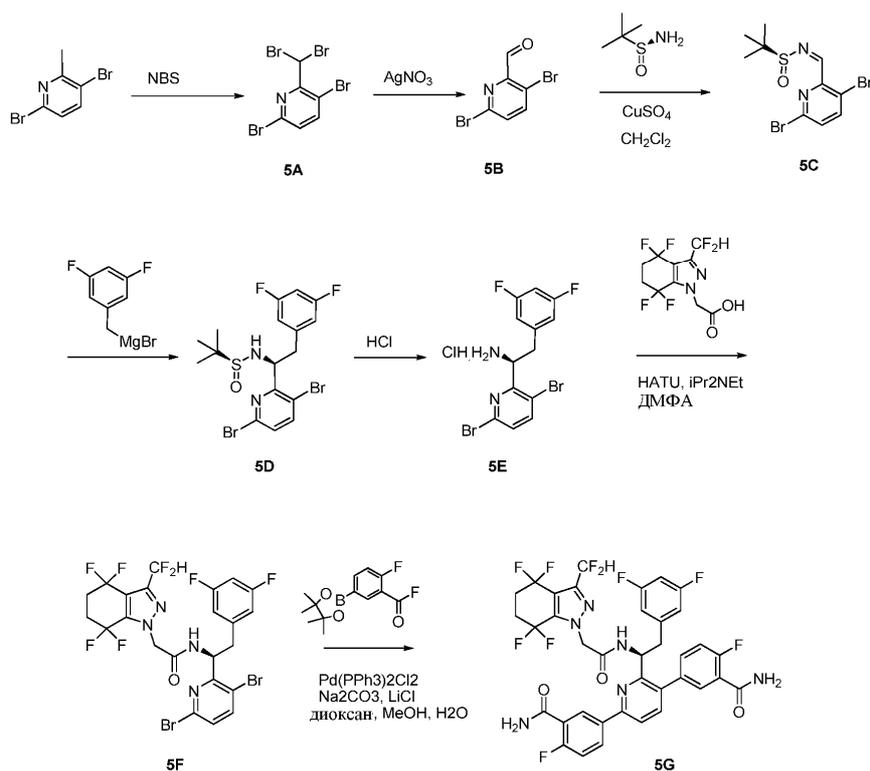
Синтез (S)-2-(3-(диформетил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)-N-(2-(3,5-дифторфенил)-1-(5-(3-гидрокси-3-метилбут-1-инил)-3-(3-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида (4H).

К (S)-N-(1-(3-бром-5-(3-гидрокси-3-метилбут-1-инил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(3-(диформетил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)ацетамиду (16 мг, 0,02 ммоль) в ДМЭ (0,7 мл) добавляли 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-1-он (7 мг, 0,03 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мг), LiCl (1 мг) и вод. 2 М K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30 мкл). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе до 150°C в течение 20 мин. Реакционную смесь очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением требуемого продукта.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,69 (d, 1H), 7,62-7,49 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,98-6,58 (m, 4H), 6,26 (d, 2H), 5,34 (d, 2H), 5,18 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,02 (t, J=7,5 Гц, 3H), 2,49 (s, 7H), 1,56 (s, 5H).

МС (m/z) 732,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 5.



Синтез 3,6-дибром-2-(дибромметил)пиридина (5A).

К раствору 3,6-дибром-2-метилпиридина (5,2 г, 21 ммоль) в  $\text{CCl}_4$  (50 мл) добавляли N-бромсукцинимид (7,57 г, 42 ммоль) и 2,2'-азо-бис-(2-метилпропонирил) (0,70 г, 4,3 ммоль). Смесь нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в течение ночи и охлаждали до комнатной температуры. Твердое вещество удаляли путем фильтрации, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Продукт (5A) получали после флэш-хроматографии, элюируя 0-10% EtOAc в гексане (7,36 г).

МС (m/z): 409,66  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез 3,6-дибромпиколиналидегида (5B).

Раствор нитрата серебра (7,6 г, 45 ммоль) в воде (24 мл) по каплям добавляли к раствору 5A (7,36 г, 18 ммоль) в EtOH (90 мл) при нагревании с обратным холодильником. Смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 5 ч. После того, как смесь охлаждали до комнатной температуры, ее разбавляли водой (100 мл), экстрагировали EtOAc (3 раза), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт (5B, 4,6 г) использовали напрямую на следующей стадии.

МС (m/z): 265,96  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез (S,Z)-N-((3,6-дибромпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (5C).

Титульное соединение (5C) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 4B из примера 4, с применением 5B.

МС (m/z) 368,86  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез (S)-N-((S)-1-(3,6-дибромпиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (5D).

Титульное соединение (5D) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 4C из примера 4, с применением 5C.

МС (m/z) 496,99  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез (S)-1-(3,6-дибромпиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этанамин гидрохлорида (5E).

Титульное соединение (5E) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 4D из примера 4, с применением 5D.

МС (m/z) 393,29  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез (S)-N-(1-(3,6-дибромпиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)ацетамида (5F).

Титульное соединение (5F) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 10A из примера 10, с применением 5E.

МС (m/z) 676,96  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

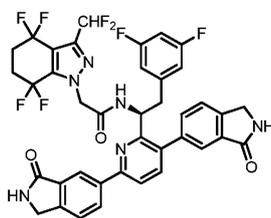
Синтез (S)-5,5'-(6-(1-(2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)пиридин-2,5-диил)бис(2-фторбензамид) (5G).

В пробирку для микроволнового реактора помещали 5F (100 мг, 0,15 ммоль), (3-карбамоил-4-фторфенил)бороновую кислоту (81 мг, 0,45 ммоль), LiCl (19 мг, 0,45 ммоль),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (50 мг, 0,6 ммоль) и 5 мг  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ . К смеси добавляли 1,4 мл 1,4-диоксана/метанола/ $\text{H}_2\text{O}$  (5/1/1). Смесь нагревали до  $170^\circ\text{C}$  в течение 15 мин в микроволновом синтезаторе. После охлаждения и фильтрования через шприцевой фильтр очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ, элюируя ацетонитрилом и водой (с 0,1% ТФУ), с получением титульного соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,90 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 8,74 (dd,  $J=7,2, 2,4$  Гц, 1H), 8,51-8,30 (m, 1H), 7,91 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,64 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,23 (dd,  $J=10,7, 8,5$  Гц, 1H), 7,02-6,49 (m, 2H), 6,35 (d,  $J=6,2$  Гц, 2H), 5,45 (m, 1H), 5,16-5,02 (m, 2H), 3,23-2,97 (m, 2H), 2,49 (m, 4H).

МС (m/z) 793,19  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 6.



6

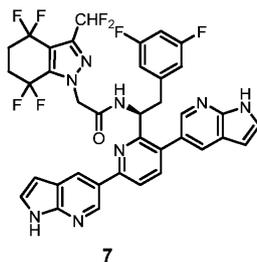
Синтез (S)-N-(1-(3,6-бис-(3-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)ацетамида (6).

Титульное соединение (6) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 5G из примера 5, с применением 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-1-она и 5F.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,84 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,49 (d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,98 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,72 (dd,  $J=23,8, 8,0$  Гц, 2H), 7,60 (d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,49 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,97-6,57 (m, 2H), 6,33 (m, 2H), 5,49 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,24-2,95 (m, 2H), 2,47 (m, 4H).

МС (m/z) 781,02  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 7.



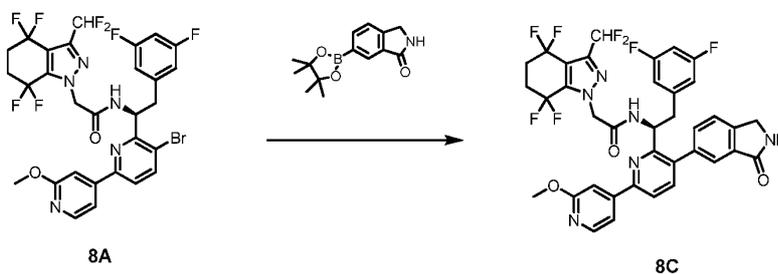
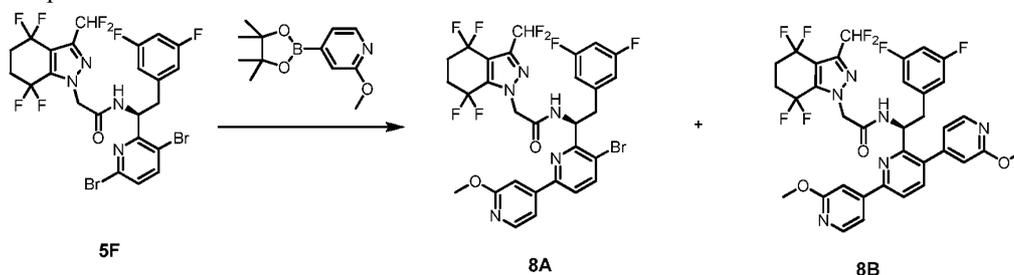
Синтез (S)-N-(1-(3,6-бис-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)ацетамида (7).

Титульное соединение (7) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 5G из примера 5, с применением 6 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина и 5F.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,23-9,17 (m, 2H), 9,04 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,03 (m, 3H), 7,75 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,61 (dd,  $J=1,7, 3,5$  Гц, 2H), 6,93-6,52 (m, 4H), 6,34 (d,  $J=6,2$  Гц, 2H), 5,45 (m, 1H), 5,10 (m, 2H), 3,27-3,06 (m, 2H), 2,48 (m, 4H).

МС (m/z) 751,22  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 8.



Синтез (S)-N-(1-(5-бром-2'-метокси-[2,4'-бипиридин]-6-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)ацетамида (8A) и (S)-N-(1-(2',5'-ди(метокси-[2,4'-бипиридин]-6-ил))-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)ацетамида (8B).

Титульные соединения (8A и 8B) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 5G из примера 5, с применением 2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (2 экв.) и 5F.

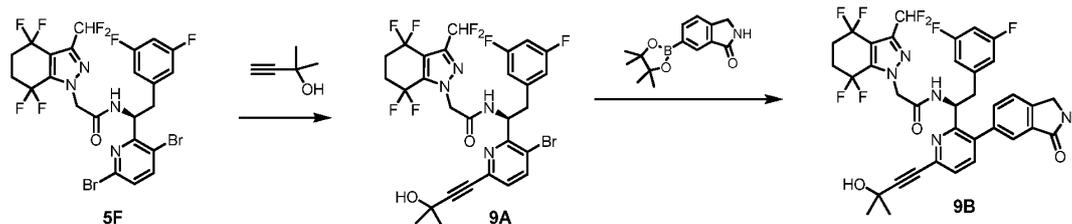
Синтез (S)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)-N-(2-(3,5-дифторфенил)-1-(2'-метокси-5-(3-оксоиндолин-5-ил)-[2,4'-бипиридин]-6-ил)этил)ацетамида (8C).

Титульное соединение (8C) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 4H из примера 4, с применением 8A.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,85 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,33 (d,  $J=5,7$  Гц, 1H), 8,06 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,91 (d,  $J=5,7$  Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,74 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,61 (d,  $J=6,3$  Гц, 1H), 7,53 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,91-6,44 (m, 2H), 6,29 (d,  $J=6,3$  Гц, 2H), 5,51 (dd,  $J=14,8, 8,2$  Гц, 1H), 5,18-4,98 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 2,49 (m, 4H).

МС (m/z) 757,25  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Пример 9.



Синтез (S)-N-(1-(3-бром-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)ацетамида (9A).

Титульное соединение (9A) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 4F из примера 4, с применением 2-мутилбут-3-ин-2-ола и 5F.

МС (m/z) 681,17 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)-N-(2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(3-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида (9B).

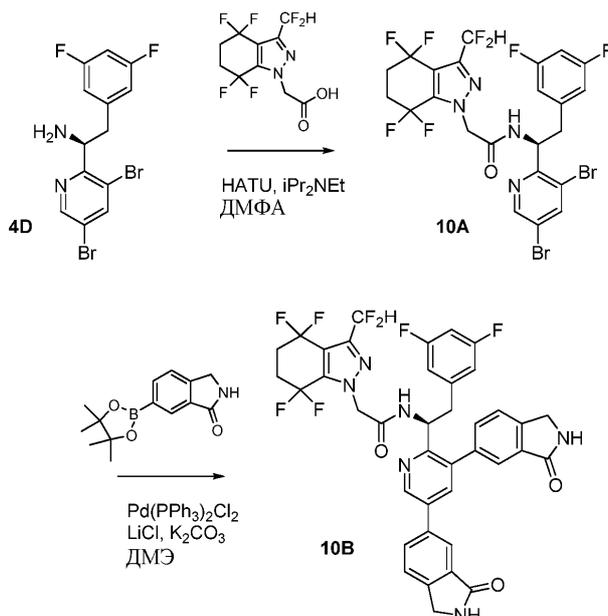
Титульное соединение (9B) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 4H из примера 4, с применением 9A.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,63-7,53 (m, 2H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,95-6,56 (m, 2H), 6,28 (d, J=6,3 Гц, 2H), 5,39 (t, J=7,4 Гц, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,13-2,91 (m, 2H), 2,66-2,35 (m, 4H), 1,61 (s, 6H).

МС (m/z)

732,23 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 10.



Синтез (S)-N-(1-(3,5-дибромпиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)ацетамида (10A).

К (S)-1-(3,5-дибромпиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этанамину (380 мг, 0,97 ммоль), растворенному в ДМФА (10 мл), добавляли iPr<sub>2</sub>NEt (350 мкл, 2 ммоль) и 2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)уксусную кислоту (293 мг, 0,97 ммоль). Добавляли HATU (442 мг, 1,16 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и H<sub>2</sub>O. Органические вещества отделяли, высушивали и удаляли под вакуумом. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения.

МС (m/z) 677,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-N-(1-(3,5-бис-(3-оксоизоиндолин-5-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)ацетамида (10B).

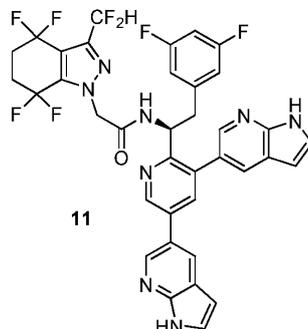
К (S)-N-(1-(3,5-дибромпиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)ацетамиду (50 мг, 0,074 ммоль) в ДМЭ (0,8 мл) и ДМФА (0,2 мл) добавляли 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-1-он (48 мг, 0,19 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мг), LiCl (2 мг) и вод. 2 М K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (110 мкл). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе до 150°C в течение 20 мин. Реакционную смесь очищали при помощи обращенно-фазовой

ВЭЖХ с получением требуемого продукта.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  9,02 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,97 (dd, 1,7 Гц, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,67-7,48 (m, 3H), 7,42 (d, 1H), 6,70-6,61 (m, 2H), 6,37-6,30 (m, 2H), 5,44 (t, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,51 (d, 4H), 3,18-3,01 (m, 3H), 2,50 (dd, 4H).

МС (m/z) 798,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 11.



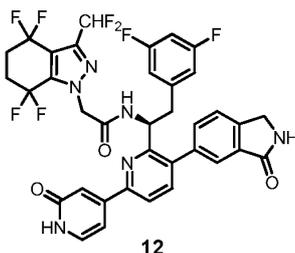
Синтез (S)-N-(1-(3,5-ди(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(3-(диформетил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)ацетамида (11).

Титульное соединение получали согласно способу, описанному для синтеза 10В из примера 10, с применением 10А и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  9,10 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,05-7,94 (m, 2H), 7,58 (dd, 2H), 6,99-6,61 (m, 4H), 6,36 (d, 2H), 5,47-5,27 (m, 2H), 5,15-5,00 (m, 2H), 3,24-3,01 (m, 3H), 2,66-2,32 (m, 5H).

МС (m/z) 751,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 12.



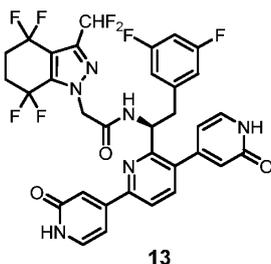
Синтез (S)-2-(3-(диформетил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)-N-(2-(3,5-дифторфенил)-1-(2'-оксо-5-(3-оксоизоиндолин-5-ил)-1',2'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-6-ил)этил)ацетамида (12).

В пробирку для микроволнового реактора помещали (S)-2-(3-(диформетил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)-N-(2-(3,5-дифторфенил)-1-(2'-метокси-5-(3-оксоизоиндолин-5-ил)-[2,4'-бипиридин]-6-ил)этил)ацетамид (8С, 5 мг), HCl в 1,4-диоксане (4N, 0,3 мл) и этанол (0,3 мл). Смесь нагревали до 100°C в течение 20 мин в микроволновом синтезаторе. После охлаждения Растворитель удаляли и осадок очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ, элюируя ацетонитрилом и водой (с 0,1% ТФУ), с получением титульного продукта.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,88 (m, 1H), 7,96 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,73 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,27 (d, J=6,8 Гц, 1H), 6,96-6,53 (m, 2H), 6,30 (d, J=6,2 Гц, 2H), 5,49 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,48 (m, 4H).

МС (m/z) 742,99  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 13.



Синтез (S)-2-(3-(диформетил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)-N-(2-(3,5-дифторфенил)-1-(2,2''-диоксо-1,1'',2,2''-тетрагидро-[4,2':5',4''-терпиридин]-6'-ил)этил)ацетамида (13).

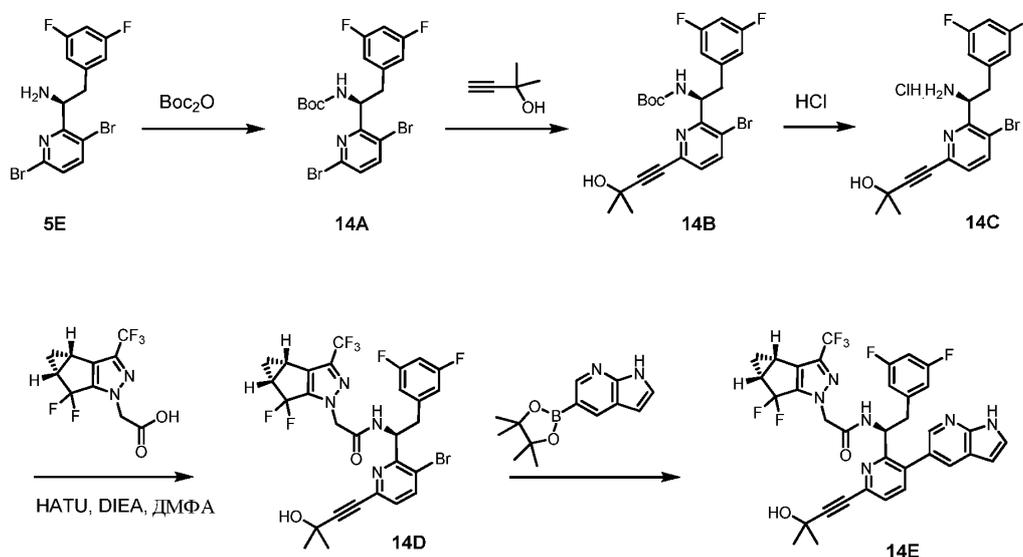
Титульное соединение (13) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 12 из

примера 12, с применением 8В.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,95 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,95 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,71 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,60 (d,  $J=6,8$  Гц, 1H), 7,43 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,25 (d,  $J=6,9$  Гц, 1H), 6,98-6,61 (m, 2H), 6,45 (d,  $J=6,3$  Гц, 2H), 6,33 (d,  $J=6,6$  Гц, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,51 (m, 1H), 5,08 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,49 (m, 4H).

МС ( $m/z$ ) 705,00 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

Пример 14.



Синтез (S)-трет-бутил-1-(3,6-дибромпиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этилкарбамата (14А);

Титульное соединение получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 4Е из примера 4, с применением 5Е.

Синтез (S)-трет-бутил(1-(3-бром-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (14В).

Титульное соединение (14В) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 4F из примера 4, с применением 2-мутилбут-3-ин-2-ола и (S)-трет-бутил(1-(3,6-дибромпиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата.

МС ( $m/z$ ) 496,90 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

Синтез соединения (S)-4-(6-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-5-бромпиридин-2-ил)-2-мутилбут-3-ин-2-ола с гидрохлоридом 2-мутилбут-3-ин-2-ола (1:1) (14С).

Титульное соединение (14С) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 4G из примера 4, с применением 14В.

МС ( $m/z$ ) 397,09 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

Синтез N-((S)-1-(3-бром-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (14D).

Титульное соединение (14D) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 4G из примера 4, с применением 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)уксусной кислоты и 14С.

МС ( $m/z$ ) 659,23 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

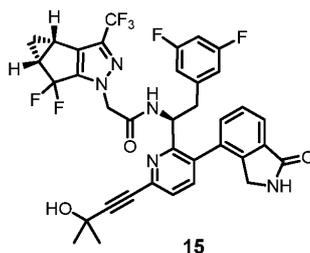
Синтез 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(1-оксоизоиндолин-4-ил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида (14Е).

Титульное соединение (14Е) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 4Н из примера 4, с применением 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина и 14D.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,92 (d,  $J=8,7$  Гц, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,48 (d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 6,77-6,56 (m, 2H), 6,28 (d,  $J=6,3$  Гц, 2H), 5,33 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,17-2,99 (m, 4H), 2,48 (m, 4H), 1,6 (s, 6H), 1,40 (m, 1H), 1,10 (m, 1H).

МС ( $m/z$ ) 697,28 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

Пример 15.

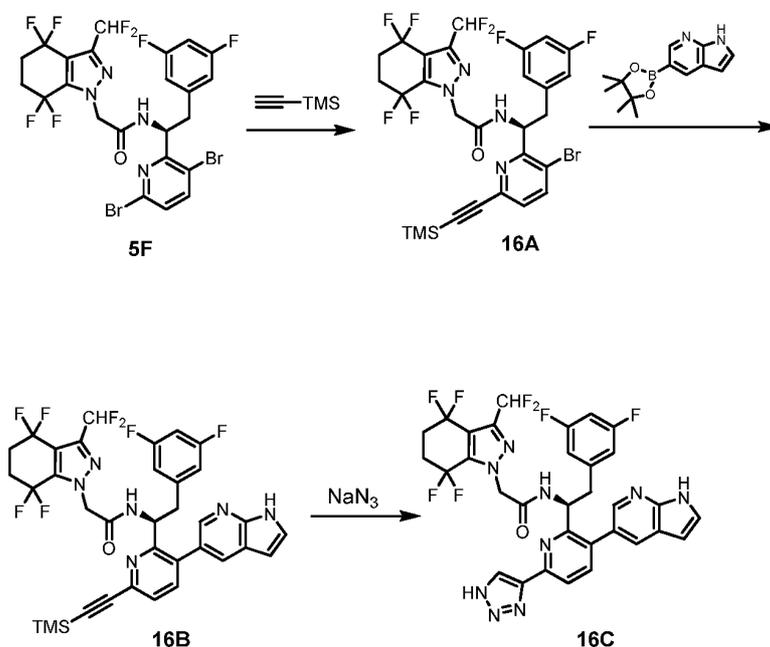


Синтез 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(1-оксоизоиндолин-4-ил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида (15).

Титульное соединение (15) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 4H из примера 4, с применением 14D и пинаколинового эфира 2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он-4-бороновой кислоты.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,82 (m, 1H), 7,53 (m, 4H), 6,78 (m, 1H), 6,30 (m, 2H), 5,35 (m, 1H), 4,83 (m, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,16-3,04 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,48 (m, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,43 (m, 1H), 1,08 (m, 1H).  
МС (m/z) 712,18  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 16.



Синтез (S)-N-(1-(3-бром-6-((триметилсилил)этинил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)ацетамида (16A).

Титульное соединение (16A) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 4F из примера 4, с применением этинилтриметилсилана и 5F.

МС (m/z) 694,59  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез (S)-N-(1-(3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)-6-((триметилсилил)этинил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)ацетамида (16B).

Титульное соединение (16B) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 4H из примера 4, с применением 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина и 16A.

МС (m/z) 731,22  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

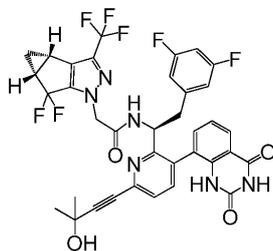
Синтез (S)-N-(1-(3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)-6-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)ацетамида (16C).

Соединение 16B (75 мг, 0,1 ммоль),  $\text{NaN}_3$  (13 мг, 0,2 ммоль) и  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 мг, 0,1 ммоль) растворяли в ДМФА (0,5 мл) и перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой, и экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Органическую фазу высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ, элюируя ацетонитрилом и водой (с 0,1% ТФУ), с получением титульного продукта.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,01 (d,  $J=7,7$  Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,99 (m, 3H), 7,73 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,59 (d,  $J=3,5$  Гц, 1H), 6,97-6,55 (m, 3H), 6,31 (d,  $J=6,3$  Гц, 2H), 5,45 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,49 (m, 4H).

МС (m/z) 702,02  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 17.



17

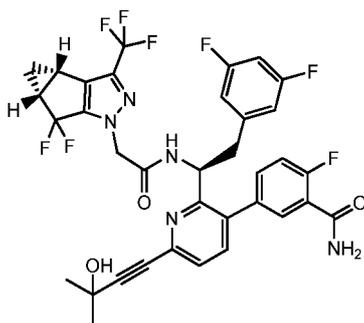
Синтез 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(3-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-8-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-инил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида (17).

Титульное соединение получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 4F из примера 4, с применением 8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хиназолин-2,4(1H,3H)-диона и 14D.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  11,36 (d, 1H), 10,12 (d, 1H), 8,87 (m, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,75-6,70 (m, 7H), 6,47-6,57 (m, 2H), 4,74-4,50 (m, 2H), 3,01-2,90 (m, 2H), 2,48-2,60 (m, 2H), 1,49 (s, 6H), 1,45-1,24 (m, 1H), 0,96 (m, 1H).

МС (m/z) 741,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 18.



18

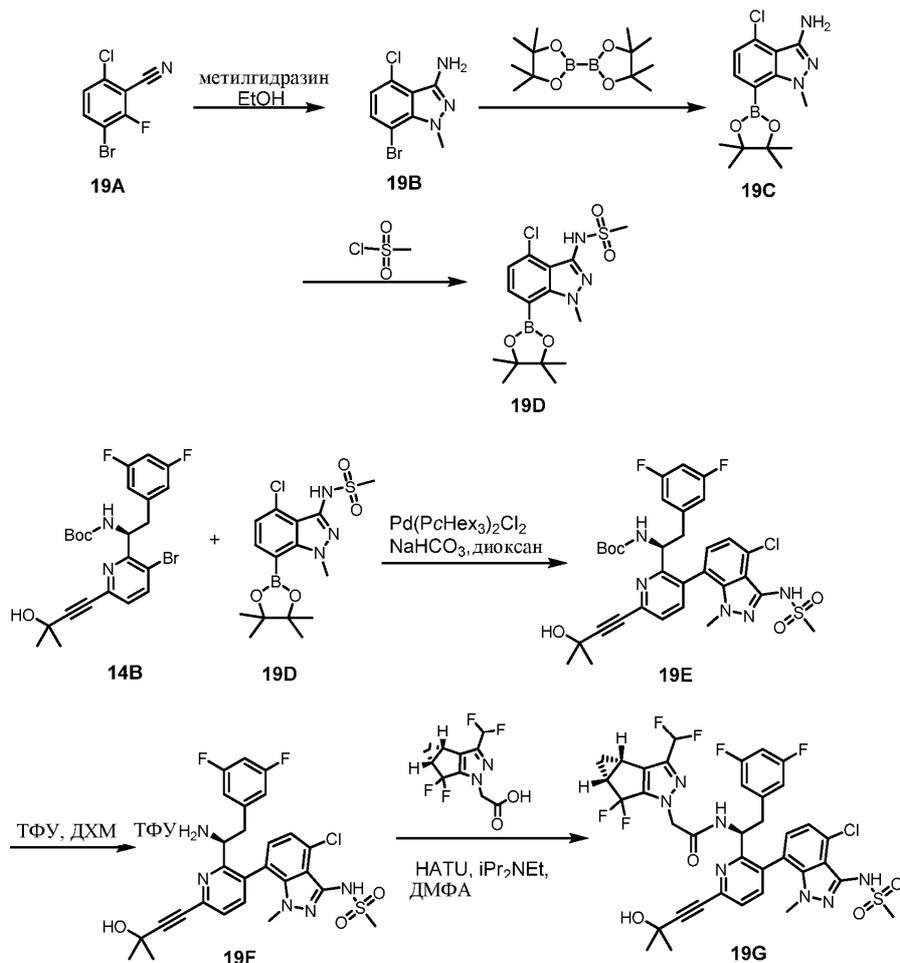
Синтез 5-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-2-фторбензамида (18).

Титульное соединение получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 4F из примера 4, с применением (3-карбамоил-4-фторфенил)бороновой кислоты и 14D.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  9,08 (d, 1H), 7,79-7,14 (m, 8H), 6,92 (m, 1H), 6,62 (d, 2H), 5,12 (m, 1H), 4,77-4,83 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 1,51 (s, 6H), 1,38 (m, 1H), 0,98 (m, 1H).

МС (m/z) 718,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Пример 19.



Синтез 7-бром-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-амина (19B).

К 3-бром-6-хлор-2-фторбензонитрилу (10 г, 42,7 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли метилгидразин (9 мл, 171 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 110°C. Смесь оставляли для медленного охлаждения в течение 4 ч, затем твердые вещества отфильтровывали и использовали без дальнейшей очистки с получением 7 г титального соединения (включая малые количества другого региоизомера).

МС (m/z) 262,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез 4-хлор-1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амина (19C).

К 7-бром-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-амину (3 г, 11,5 ммоль) в диоксане (40 мл) и ДМФА (25 мл) добавляли бис (пинаколато) диборан (8,8 г, 34,6 ммоль), ацетат калия (3,4 г, 34,6 ммоль) и транс-дихлорбис-(трифенилфосфин)палладий(II) (486,35 мг, 0,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 130°C. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли EtOAc, и затем твердые вещества отфильтровывали через Целит (Celite) и силикагель, элюируя EtOAc. Смесь концентрировали и очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением 1,8 г титального соединения.

МС (m/z) 308,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез N-(4-хлор-1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (19D).

К 7-бром-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-амину (2,6 г, 8,5 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (5,9 мл, 33,8 ммоль), затем реакционную смесь охлаждали в ледяной ванне и добавляли метансульфонилхлорид (2 мл, 25,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при 0°C. Реакционную смесь разбавляли водой и 2X экстрагировали ДХМ. Органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Полученную смесь смешивали с EtOH (30 мл) и добавляли 8 мл 10н. NaOH. Затем следовала ЖХ/МС и по завершении (10 мин) реакционную смесь разбавляли водой и гасили концентрированной HCl до достижения pH 2. Смесь 3X экстрагировали ДХМ. Органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали до начала выпадения твердых веществ. Затем смесь охлаждали в ледяной ванне с соевым раствором в течение 20 мин и фильтровали с получением требуемого в виде двух частей и использовали без дальнейшей очистки с получением 2,1 г титального соединения.

МС (m/z) 386,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-трет-бутил-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-инил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этилкарбамата (19E).

К N-(4-хлор-1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метансульфонамиду (39 мг, 0,1 ммоль) в диоксане (5 мл) и ДМФА (0,3 мл) добавляли 14В (50 мг, 0,1 ммоль), 1н. бикарбонат натрия (0,9 мл, 0,9 ммоль) и дихлор-бис-(трициклогексилфосфин)палладий(II) (1,9 мг, 0,003 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 140°C. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли EtOAc и соевым раствором. Смесь экстрагировали 2X EtOAc, органический слой высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением 30 мг титульного соединения.

МС (m/z) 614,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез ТФУ соли (S)-N-(7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-инил)пиридин-3-ил)-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (19F).

К (S)-трет-бутил-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-инил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этилкарбамата (30 мг, 0,04 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ТФУ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при КТ. Реакционную смесь концентрировали и использовали без дальнейшей очистки с получением титульного соединения.

МС (m/z) 514,4 [M+H]<sup>+</sup>.

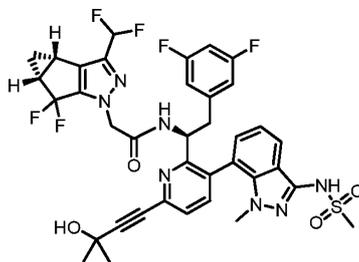
Синтез (S)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-инил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(дифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (19G).

Титульное соединение (19G) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 4G из примера 4, с применением 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(дифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)уксусной кислоты и (S)-N-(7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-инил)пиридин-3-ил)-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида с получением 20 мг титульного соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,69 (t, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,88-6,52 (m, 2H), 6,44-6,33 (m, 2H), 5,28 (d, 1H), 5,02-4,92 (m, 1H), 4,78-4,64 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,24 (d, 3H), 3,19-3,08 (m, 2H), 3,05-2,92 (m, 2H), 2,44 (ddd, 2H), 1,64 (d, 6H), 1,38 (dt, 1H), 1,02 (s, 1H).

МС (m/z) 820,8 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 20.



20

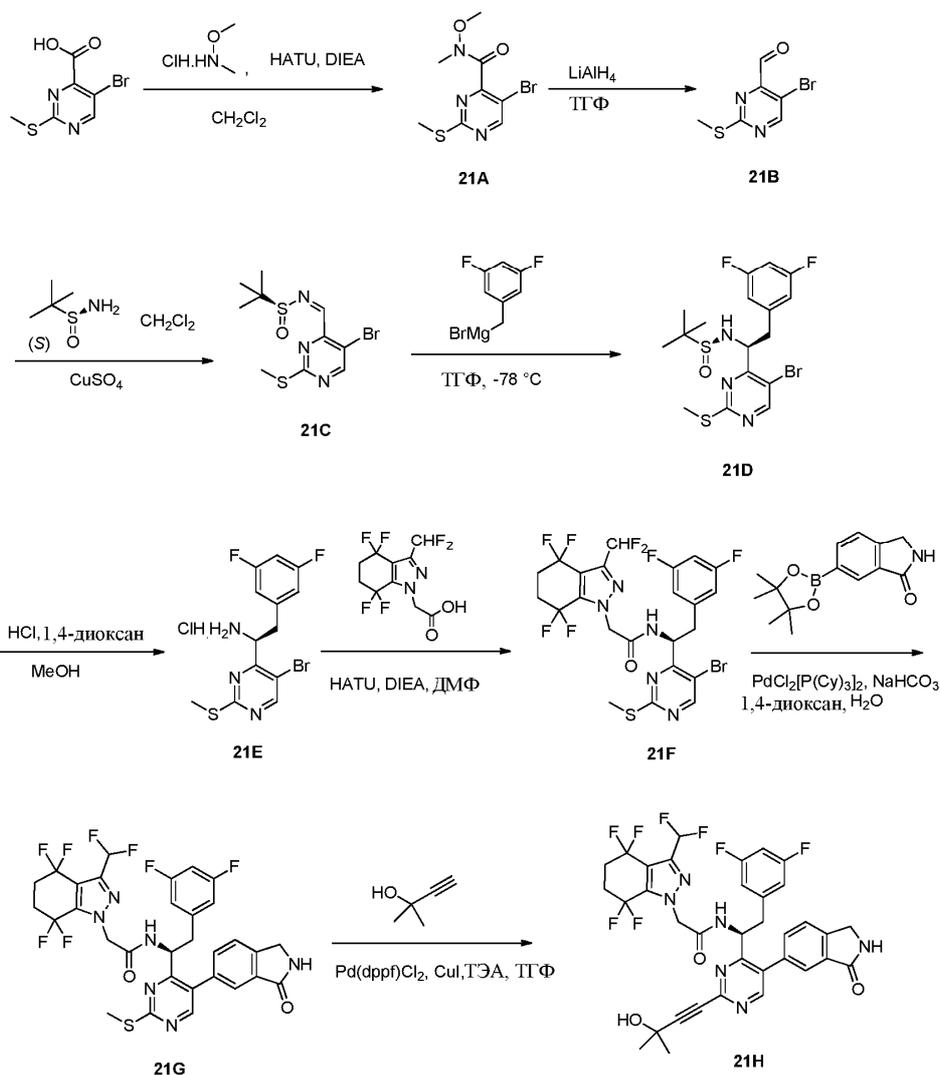
Синтез (S)-N-(1-(3-(1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-инил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(дифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (20).

Титульное соединение получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 19G с применением N-(1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида и соединения 14В.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,69 (t, 1H), 7,88-7,80 (dd, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,88-6,52 (m, 2H), 6,38-6,27 (m, 2H), 5,35 (m, 1H), 5,02-4,95 (m, 1H), 4,80-4,65 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,19-3,08 (m, 4H), 3,05-2,92 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 1,64 (d, 6H), 1,38 (m, 1H), 1,02 (m, 1H).

МС (m/z) 786,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 21.



Синтез 5-бром-N-метокси-N-метил-2-(метилтио)пиримидин-4-карбоксамид (21А).

К смеси 5-бром-2-(метилтио)пиримидин-4-карбоновой кислоты (5 г, 20 ммоль), гидрохлорида N,O-диметилгидроксиламина (2,9 г, 30 ммоль) и HATU (9,1 г, 24 ммоль) в 100 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при 0 °С добавляли N,N-диизопропилэтиламин (17,4 мл, 100 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при 0 °С в течение 30 мин и затем разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Ее промывали водой и половиной солевого раствора. Органический слой отделяли, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения 21А.

МС (m/z) 292,16 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез 5-бром-2-(метилтио)пиримидин-4-карбальдегида (21В).

Раствор 5-бром-N-метокси-N-метил-2-(метилтио)пиримидин-4-карбоксамид (21А, 8,2 г, 28 ммоль) в ТГФ (120 мл) по каплям добавляли к суспензии алюмогидрида лития (1,06 г, 28 ммоль) и ТГФ (120 мл) при -78 °С. Смесь перемешивали в течение 10 мин после завершения добавления. К смеси при 0 °С очень медленно последовательно добавляли H<sub>2</sub>O (1,06 мл), 15% водный раствор NaOH (1,06 мл) и H<sub>2</sub>O (3,18 мл). Полученный осадок фильтровали и промывали ТГФ. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного титульного соединения.

МС (m/z): 233,14, [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-N-((5-бром-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (21С).

Сульфат меди(II) (безводный, 8,9 г, 56 ммоль) добавляли к раствору 5-бром-2-(метилтио)пиримидин-4-карбальдегида (21В, ~28 ммоль) и (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида (3,4 г, 28 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл). Суспензию перемешивали в течение 3 дней при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали и промывали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x20 мл). Фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения 21С.

МС (m/z) 337,7 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-N-((S)-1-(5-бром-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-

метилпропан-2-сульфинамида (21D).

К раствору (S)-N-((5-бром-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (21C, 2,97 г, 8,8 ммоль) в ТГФ (18 мл), охлажденному до  $-78^{\circ}\text{C}$ , по каплям добавляли бромид 3,5-дифторбензилмагния (53 мл, 0,25 М в простом эфире, 13,3 ммоль). После перемешивания при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 10 мин к реакционной смеси добавляли  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (насыщ. вод.) (10 мл) и нагревали до температуры воздуха. Экстрагировали  $\text{EtOAc}$ , и органический слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ . Растворитель удаляли и осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением 1,44 г титульного соединения 21D МС (m/z) 465,87  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез гидрохлорида (S)-1-(5-бром-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этанамина (21E).

Соединение 21D (8 г, 17,23 ммоль) растворяли в 35 мл метанола и охлаждали до  $0^{\circ}\text{C}$ . К раствору добавляли 4н.  $\text{HCl}/1,4$ -диоксан (10,7 мл). Реакционную смесь оставляли для перемешивания в течение 20 мин и добавляли к ней диэтиловый эфир. Полученный осадок собирали путем вакуумной фильтрации, затем высушивали с получением титульного продукта 21E.

МС (m/z) 362,02  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез (S)-N-(1-(5-бром-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(3-(диформетил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)ацетамида (21F).

Смесь 2-(3-(диформетил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (604 мг, 2 ммоль), соединения 21E (793 мг, 2 ммоль) и  $\text{NATU}$  (912 мг, 2,4 ммоль) в 10 мл ДМФ охлаждали до  $0^{\circ}\text{C}$ . К ней по каплям добавляли  $\text{N,N}$ -диизопропилэтиламин (1,05 мл, 6 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 10 мин, затем медленно выливали ее в ледяную воду при перемешивании. Полученный осадок собирали путем вакуумной фильтрации, затем высушивали с получением титульного продукта 21F.

МС (m/z) 644,22  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез (S)-2-(3-(диформетил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)-N-(2-(3,5-дифторфенил)-1-(2-(метилтио)-5-(3-оксоизоиндолин-5-ил)пиримидин-4-ил)этил)ацетамида (21G).

В пробирку для микроволнового реактора помещали соединение 21F (300 мг, 0,47 ммоль), 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-1-он (181 мг, 0,7 ммоль) и  $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_2$  (17 мг, 0,023 ммоль). К смеси добавляли 10 мл 1,4-диоксана и 1,4 мл водного раствора бикарбоната натрия (1 М). Смесь нагревали до  $155^{\circ}\text{C}$  в течение 25 мин в микроволновом синтезаторе. После охлаждения до комнатной температуры смесь разделяли между  $\text{EtOAc}$  и водой. Органический слой отделяли и промывали соевым раствором, затем высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения 21G.

МС (m/z) 697,32  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

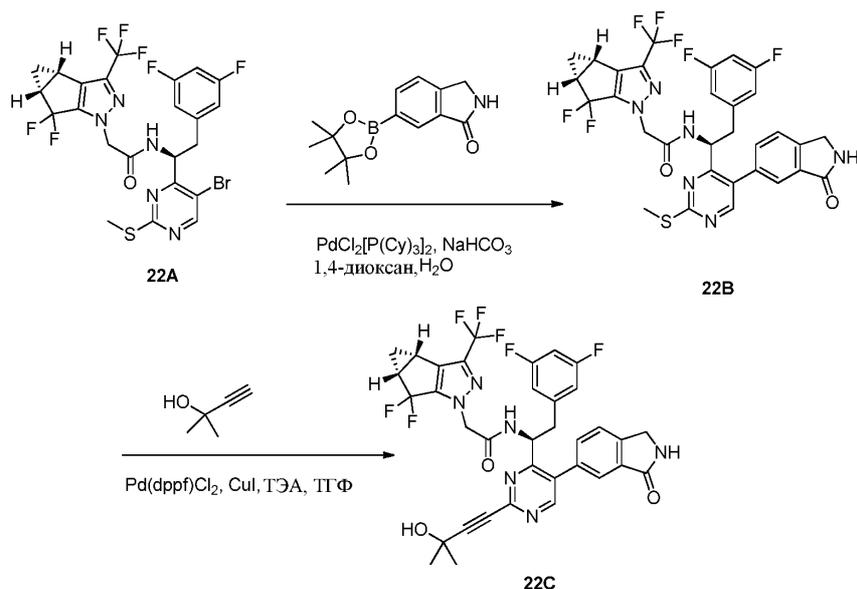
Синтез (S)-2-(3-(диформетил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)-N-(2-(3,5-дифторфенил)-1-(2-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-(3-оксоизоиндолин-5-ил)пиримидин-4-ил)этил)ацетамида (21H).

К смеси твердого  $\text{CuI}$  (3,3 мг, 0,017 ммоль),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (7 мг, 0,009 ммоль), 2-мутилбут-3-ин-2-ола (22 мг, 0,26 ммоль) и соединения 21G (60 мг, 0,086 ммоль) добавляли ТГФ (1 мл) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,06 мл, 0,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при  $160^{\circ}\text{C}$  в течение 20 мин. После охлаждения до комнатной температуры ее разбавляли  $\text{EtOAc}$ . К ней добавляли  $\text{Si-Thiol}$  (130 мг, 1,37 ммоль/г), и смесь перемешивали при  $40^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Затем ее фильтровали, и фильтрат промывали 10% водным  $\text{NH}_4\text{OH}$ , водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, концентрировали и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением титульного соединения (21H).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ):  $\delta$  9,09 (d), 8,54 (s), 7,64 (dd), 7,58 (dd), 7,40 (d), 6,78 (t), 6,67 (tt), 6,43-6,20 (m), 5,40 (q), 4,50 (s), 3,05 (d), 2,50 (tdd), 1,62 (s).

МС (m/z): 732,99  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Пример 22.



Синтез N-((S)-1-(5-бром-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (22A).

Титульное соединение (22A) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 21F из примера 21, с применением 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(2-(метилтио)-5-(3-оксоизоиндолин-5-ил)пиримидин-4-ил)этил)ацетамида (22A).

МС (m/z) 624,13 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(2-(метилтио)-5-(3-оксоизоиндолин-5-ил)пиримидин-4-ил)этил)ацетамида (22B).

Титульное соединение (22B) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 21G из примера 21, с применением соединения 22A и 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-1-она.

МС (m/z) 677,05 [M+H]<sup>+</sup>.

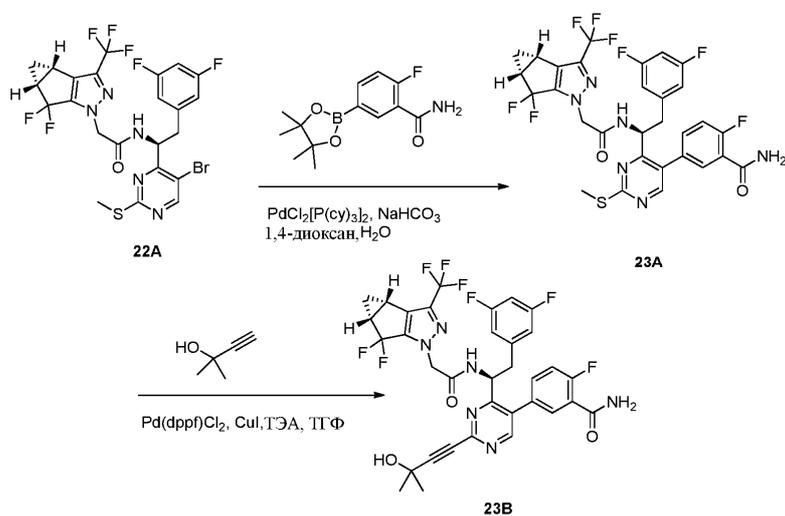
Синтез 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(2-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-(3-оксоизоиндолин-5-ил)пиримидин-4-ил)этил)ацетамида (22C).

Титульное соединение (22C) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 21H из примера 21, с применением соединения 22B и 2-метилбут-3-ин-2-ола. <sup>1</sup>H

ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>): δ 9,05 (d), 8,53 (s), 7,63 (dd), 7,58 (dd), 7,37 (d), 6,75-6,55 (m), 6,41-6,21 (m), 5,41 (q), 4,85 (s), 4,50 (s), 3,05 (dd), 2,48-2,45 (m), 1,62 (s), 1,38 (q), 1,18-0,97 (m, 1H).

МС (m/z) 713,01 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 23.



Синтез 5-(4-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)-2-фторбензамида (23A).

Титульное соединение (23A) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 21G из примера 21, с применением соединения 22A и 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида.

МС (m/z) 683,06 [M+H]<sup>+</sup>.

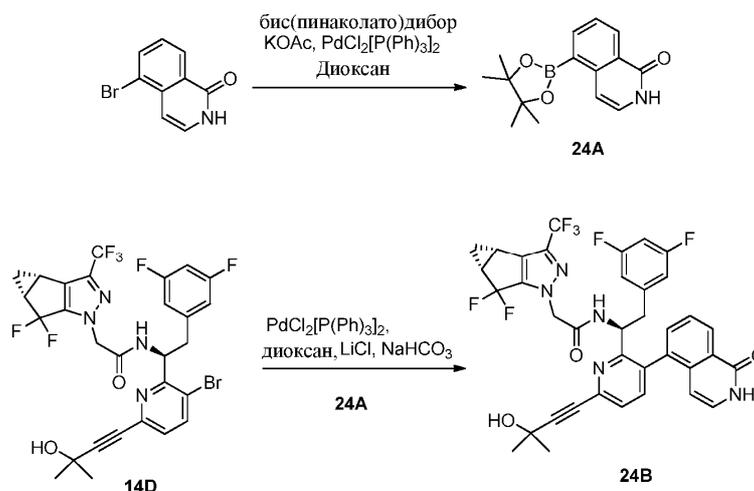
Синтез 5-(4-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиримидин-5-ил)-2-фторбензамида (23B).

Титульное соединение (23B) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 21H из примера 21, с применением соединения 23A и 2-метилбут-3-ин-2-ола.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>): δ 9,09 (t), 8,51 (d), 7,46 (ddq), 7,27 (ddd), 6,69 (tt), 6,40 (h), 5,36 (q), 4,84 (s), 3,10-3,01 (m), 2,48-2,45 (m), 1,61 (s), 1,38 (q), 1,07 (dd).

МС (m/z) 719,06 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 24.



Синтез 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1(2H)-она (24A).

К 5-бромизохинолин-1(2H)-ону (40 мг, 0,18 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли бис-(пинаcolato)дибор (63 мг, 0,25 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>[P(Pn)<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (6 мг, 0,01 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали до 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и использовали для следующей реакции.

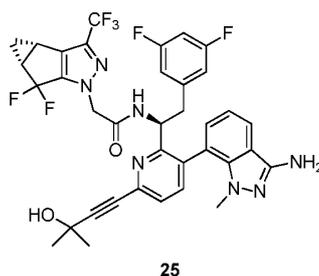
МС (m/z) 272,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)пиримидин-2-ил)этил)ацетамида (24B).

В реакционный флакон, содержащий 24A (0,18 ммоль), добавляли 14D (50 мг, 0,07 ммоль), PdCl<sub>2</sub>[P(Ph)<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (5 мг, 0,01 ммоль), LiCl (11 мг, 0,22 ммоль) и вод. 1 M NaHCO<sub>3</sub> (0,22 мл, 0,22 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе до 160°C в течение 20 мин. После охлаждения реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали тремя порциями солевого раствора. Органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением титульного соединения 24B в виде смеси атропоизомеров.

МС (m/z) 724,2 [M+H]<sup>+</sup>. Время удерживания ВЭЖХ 6,95 мин и 7,09 мин (2-98% ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислоты, 8,5 мин градиент на колонке Phenomenex Kinetex C18).

Пример 25.



Синтез N-((S)-1-(3-(3-амино-1-метил-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-

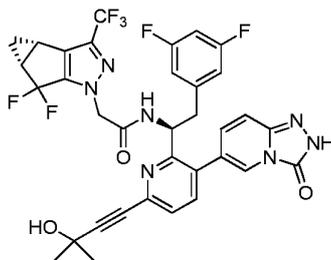
ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида (25).

Титульное соединение (25) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 33F из примера 33, с применением 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)уксусной кислоты и 37A.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, cd<sub>3</sub>od) δ 9,04-8,52 (m), 7,7-7,61 (m), 7,52 (dd), 7,17 (d), 7,04 (t), 7,00-6,90 (m), 6,77-6,66 (m), 6,60 (t), 6,48 9 (d), 6,40-6,25 (m), 5,32-5,25 (m), 5,11-5,04 (m), 4,80-4,79 (m), 3,22-3,06 (m), 2,96-2,85 (m), 2,52-2,46 (m), 1,64 (s), 1,43-1,39 (m), 1,14-1,07 (m).

МС (m/z) 726,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 26.



26

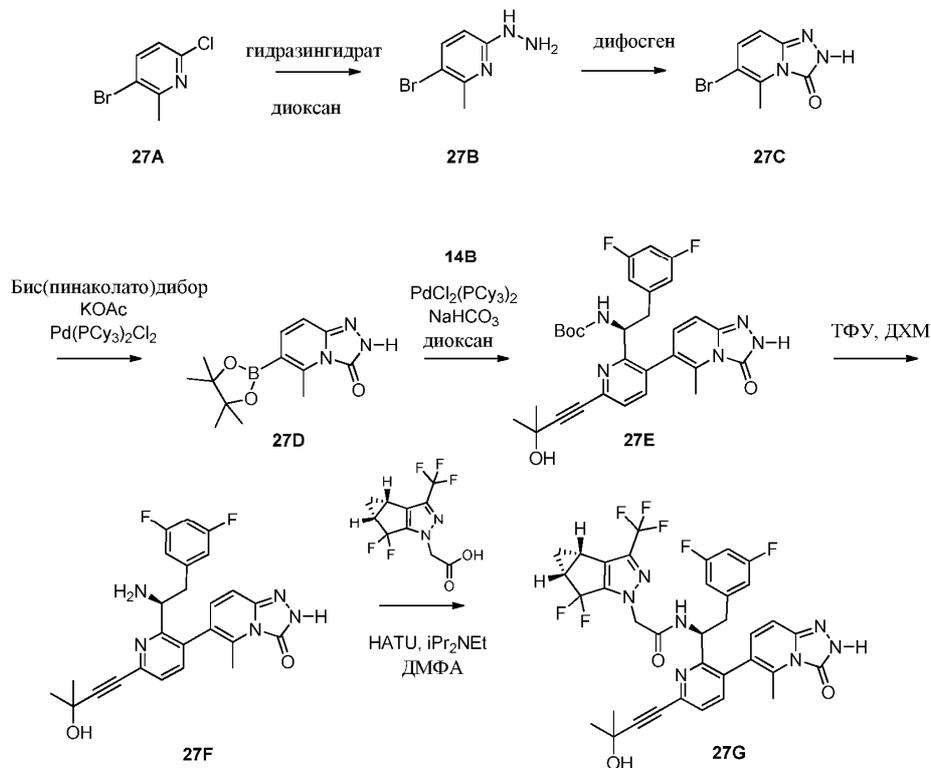
Синтез 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида (26).

Титульное соединение (26) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 24В из примера 24, с применением 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-она.

МС (m/z) 714,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Время удерживания ВЭЖХ 6,58 мин (2-98% ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислоты, 8,5 мин градиент на колонке Phenomenex Kinetex C18).

Пример 27.



Синтез 3-бром-6-гидразинил-2-метилпиридина (27В).

К 3-бром-6-хлор-2-метилпиридину (1,53 г, 7,41 ммоль) в диоксане (4,5 мл) добавляли гидразингидрат (1,8 мл, 37 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 160°C в течение 55 мин. После охлаждения до температуры воздуха реакционную смесь разделяли между EtOAc и насыщенным водным NaCl.

Органические вещества отделяли и выпаривали под вакуумом. Продукт использовали напрямую на

следующей стадии.

МС (m/z) 202,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез 6-бром-5-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2Н)-она (27С).

3-Бром-6-гидразинил-2-метилпиридин (4,55 г, 22,52 ммоль) растворяли в ДХЭ (35 мл), к которому добавляли трихлорметилхлорформат (2,72 мл, 22,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре воздуха в течение 1 ч. Гексаны (15 мл) добавляли и твердые вещества фильтровали с получением требуемого продукта. Элюент уменьшали в объеме, и отделяли вторую партию осадка. Объединенные твердые вещества использовали без дальнейшей очистки.

МС (m/z) 228,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез 5-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2Н)-она (27D).

6-Бром-5-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2Н)-он (3,62 г, 15,87 ммоль) объединяли с бис-(пинаколато)дибромом (6,05 г, 23,81 ммоль), КОАс (3,12 г, 31,75 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,23 г, 0,32 ммоль) в диоксане (80 мл). Реакционную смесь газировали аргоном в течение 15 мин. Затем реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 15 ч. Добавляли дополнительное количество PdCl<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (250 мг), и температуру повышали до 125°C. Нагревали в течение 15 ч. После охлаждения до температуры воздуха, реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой. Органические вещества отделяли, высушивали и удаляли под вакуумом. Осадок суспендировали в EtOAc (50 мл), и полученные твердые вещества фильтровали с получением титульного соединения.

МС (m/z) 276,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-трет-бутил(2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(5-метил-3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)пиридин-2-ил)этил)карбамата (27E).

В реакционном сосуде для микроволнового реактора 14В (66 мг, 0,13 ммоль) и 5-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2Н)-он (55 мг, 0,2 ммоль) растворяли в диоксане (2 мл) и подвергали воздействию водного 1 М NaHCO<sub>3</sub> (0,4 мл) и PdCl<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (10 мг). Смесь нагревали до 150°C в течение 20 мин.

После охлаждения до температуры воздуха, реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой. Органические вещества отделяли, высушивали и удаляли под вакуумом, и осадок очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения в виде смеси атропоизомеров.

МС (m/z) 563,8 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-6-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-5-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2Н)-она (27F).

Титульное соединение (27F) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза 19F из примера 19, с применением 27E.

МС (m/z) 464,1 [M+H]<sup>+</sup>.

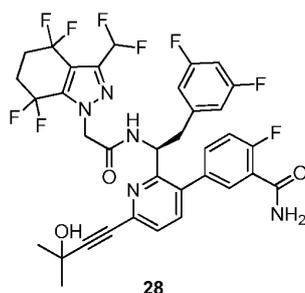
Синтез 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(5-метил-3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида (27G).

Титульное соединение (27G) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза 37E из примера 37, с применением 27F и 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)уксусной кислоты.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,75 (dd), 7,44-7,54 (m), 6,83-6,92 (m), 6,68-6,80 (m), 6,47-6,56 (dd), 5,98 (d), 5,16-5,24 (m), 3,13-3,26 (m), 3,03-3,08 (m), 2,45-2,51 (m), 2,37 (s), 2,11 (s), 1,36-1,43 (m), 1,05-1,15 (m).

МС (m/z) 728,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 28.



28

Синтез (S)-5-(2-(1-(2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-2-фторбензамида (28).

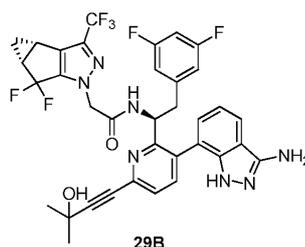
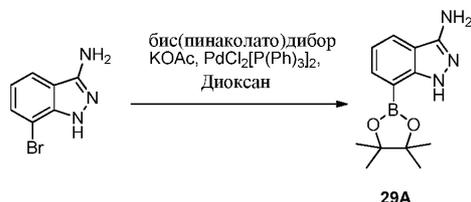
Титульное соединение (28) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 33F из

примера 33, с применением (3-карбамоил-4-фторфенил)бороновой кислоты и 2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  8,88 (d), 7,55 (d), 7,50-7,36 (m), 7,32 (s), 7,23 (dd), 6,94 (d), 6,82 (d), 6,72-6,62 (m), 6,40-6,31 (m), 5,40-5,32 (m), 5,22 (s), 5,06 (s), 4,36-4,29 (m), 3,75-3,57 (m), 3,14-2,98 (m), 2,66-2,42 (m), 1,62 (s).

МС (m/z) 738,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 29.



Синтез 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амина (29А).

К 7-бром-1H-индазол-3-амину (75 мг, 0,35 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (126 мг, 0,5 ммоль) и  $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{Ph})_3]_2$  (12 мг, 0,01 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали до  $100^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и использовали для следующей реакции.

МС (m/z) 260,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

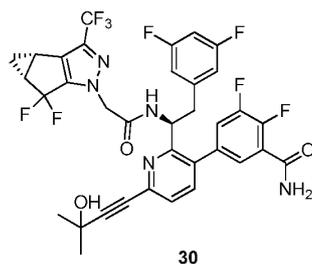
Синтез N-((S)-1-(3-(3-амино-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (29В).

Титульное соединение (29) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 24В из примера 24, с применением 29А.

МС (m/z) 712,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Время удерживания ВЭЖХ 6,02 мин (2-98% ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислоты, 8,5 мин градиент на колонке Phenomenex Kinetex C18).

Пример 30.



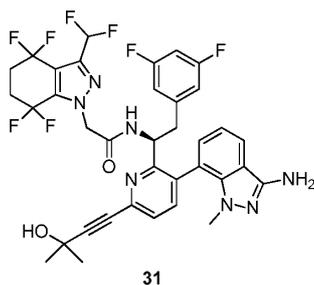
Синтез 5-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-2,3-дифторбензамида (30).

Титульное соединение (30) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 33F из примера 33, с применением 5-бром-2,3-дифторбензамида и 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)уксусной кислоты.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  8,80 (d), 7,71-7,65 (m), 7,60-7,50 (m), 7,49-7,40 (m), 7,25-7,18 (m), 7,17-7,10 (m), 6,79-6,65 (m), 6,43-6,31 (m), 5,33 (m, 1H), 5,03 (s), 4,33-4,30 (m), 3,20-3,00 (m), 2,59-2,45 (m), 1,65-1,55 (m), 1,49-1,37 (m), 1,15-1,04 (m).

МС (m/z) 736,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 31.



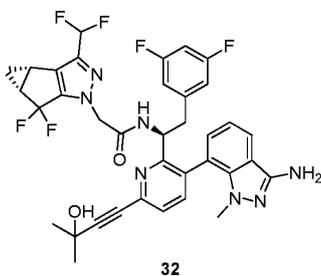
Синтез (S)-N-(1-(3-(3-амино-1-метил-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)ацетамида (31).

Титульное соединение (31) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 33F из примера 33, с применением 37A и 2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  8,85 (m), 7,87-7,85 (m), 7,70 (d), 7,54-7,46 (d), 7,33 (d), 7,25-7,15 (m), 6,81-6,71 (m), 6,40-6,32 (m), 5,35-5,24 (m), 5,03-4,98 (m), 3,19 (s), 3,08-2,95 (m), 2,61-2,40 (m), 1,64 (s).

МС (m/z) 746,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 32.



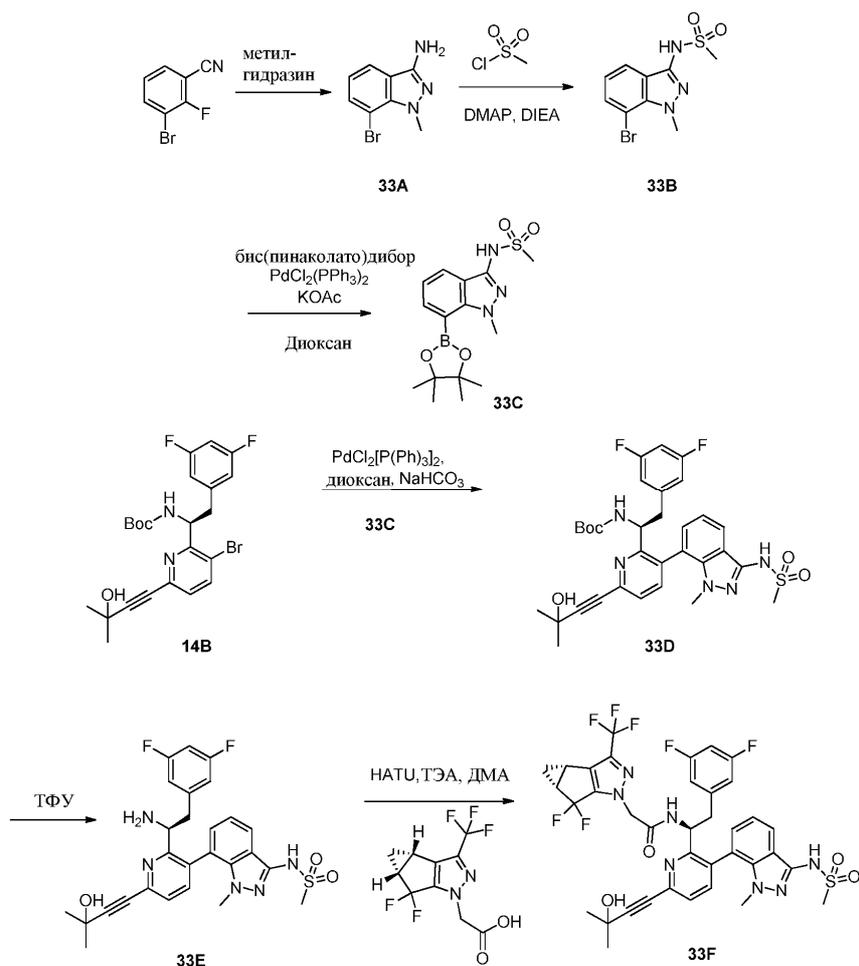
Синтез N-((S)-1-(3-(3-амино-1-метил-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетамида (32).

Титульное соединение (32) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 33F из примера 33, с применением 37A.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  8,68 (d), 7,89-7,79 (m), 7,74-7,65 (m), 7,59-7,48 (m), 7,29 (d), 7,16-7,11 (m), 6,79-6,60 (m), 6,39 (d), 6,35-6,28 (m), 5,27-5,22 (m), 5,06-4,95 (m), 4,73 (d), 3,16 (s), 3,13-3,03 (m), 3,02-2,84 (m), 2,50-2,39 (m), 1,64 (s), 1,42-1,34 (m), 1,03 (s).

МС (m/z) 708,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Пример 33.



Синтез 7-бром-1-метил-1H-индазол-3-амина (33А).

Во флаконе для микроволнового реактора раствор 3-бром-2-фторбензонитрила (2 г, 10 ммоль) в этаноле (10 мл) подвергали воздействию метилгидразина (2,1 мл, 40 ммоль), герметично закрывали и нагревали до 120°C в микроволновом реакторе в течение 35 мин. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и неочищенный продукт разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали водой (30 мл), затем 2 М NaCl (вод., 30 мл). Органические вещества высушивали Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения.

МС (m/z) 227,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез N-(7-бром-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (33В).

К перемешиваемому раствору 33А (500 мг, 2,21 ммоль), 4-диметиламинопиридина (13,5 мг, 0,11 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (714,6 мг, 5,53 ммоль) в ДХМ (20 мл) по каплям добавляли метансульфонилхлорид (532,0 мг, 4,64 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь промывали водой, высушивали Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт разбавляли EtOH (10 мл) и подвергали воздействию 8н. NaOH (1,65 мл). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 0,5 ч. Этанол удаляли под вакуумом, pH довели до ~ 2 при помощи 1,0 НCl, затем экстрагировали EtOAc. Органические вещества высушивали Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения.

МС (m/z) 305,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез N-(1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (33С).

К 33В (1,2 г, 3,9 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли бис-(пинаколато)дибор (1,9 мг, 5,5 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>[P(Ph)<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (138 мг, 0,19 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали до 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через Целит (Celite), используя этилацетат для промывания слоя. Собранную органическую фазу концентрировали под вакуумом и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения.

МС (m/z) 352,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-трет-бутил(2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)этил)карбамата (33D).

К 14В (250 мг, 0,5 ммоль) в диоксане (12 мл) добавляли N-(1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метансульфонамид (33С, 253 мг, 0,72 ммоль), PdCl<sub>2</sub>[P(Ph)<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (35 мг, 0,05 ммоль) и вод. 1 М NaHCO<sub>3</sub> (1,5 мл, 1,5 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе до 150°C в течение 20 мин. После охлаждения реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали тремя порциями солевого раствора. Органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc в гексанах, с получением титульного соединения 33D в виде смеси атропоизомеров.

Синтез (S)-N-(7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (33Е).

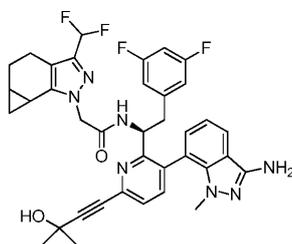
К раствору 33D (47 мг, 0,07 ммоль) в ДХМ добавляли 4 М HCl в диоксане (0,7 мл, 2,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. После окончательного удаления Вос-защитной группы реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения 33Е в виде смеси атропоизомеров. Синтез 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида (33F).

К раствору 33Е (70 мг) в ДМА (3 мл) добавляли триэтиламин (0,046 мл, 0,32 ммоль) и затем 2-((3bS,4aR)-3-(трифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)уксусную кислоту (31 мг, 0,1 ммоль) и HATU (46 мг, 0,12 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин реакционную смесь фильтровали и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением продукта 33F в виде смеси атропоизомеров.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, cd<sub>3</sub>od) δ 7,83 (dd), 7,72-7,64 (m), 7,50-7,55 (m), 7,32-7,07 (m), 6,78-6,70 (m), 6,52-6,48 (m), 6,33-6,31 (m), 5,35-5,28 (m), 5,05-4,37 (m), 3,56 (s), 3,21-3,09 (m), 3,00-2,90 (m), 2,54-2,40 (m), 1,64 (s), 1,50-1,39 (m), 1,10-0,88 (m).

МС (m/z) 804,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 34.



34

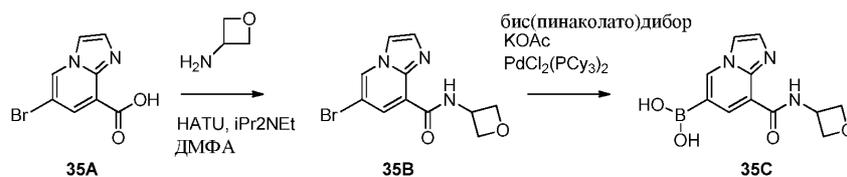
Синтез N-((S)-1-(3-(3-амино-1-метил-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(3-(дифторметил)-5,5a,6,6a-тетрагидроциклопропа[γ]индазол-1(4H)-ил)ацетамида (34).

Титульное соединение (34) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 33F из примера 33, с применением 37А и 2-(3-(дифторметил)-5,5a,6,6a-тетрагидроциклопропа[γ]индазол-1(4H)-ил)уксусной кислоты (WO2013006738).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, cd<sub>3</sub>od) δ 7,91-7,86 (m), 7,71 (dd), 7,54 (dd), 7,22-7,17 (m), 6,87-6,69 (m), 6,66-6,56 (m), 6,41-6,30 (m), 5,35-5,25 (m), 5,08-4,97 (m), 4,90-4,71 (m), 4,36-4,29 (m), 3,76-3,66 (m), 3,65-3,57 (m), 3,18-3,13 (m), 3,07 (dt), 3,01-2,90 (m), 2,75-2,64 (m), 2,21-2,04 (m), 1,76-1,61 (m), 1,10-1,03 (m), 1,00-0,90 (m), 0,75-0,70 (m), 0,69-0,62 (m).

МС (m/z) 686,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 35.



Синтез 6-бром-N-(оксетан-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамид (35В): Гидрохлорид 6-бромимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоновой кислоты (235 мг, 0,85 ммоль) и HATU (386,16 мг, 1,02 ммоль) объединяли в ДМФА (4 мл) и подвергали воздействию iPr<sub>2</sub>NEt (0,37 мл, 2,12 ммоль). Добавляли 3-оксетамингидрохлорид (92,31 мг, 0,85 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре воздуха в течение 1 ч. Добавляли воду (2 мл) и в осадок выпадало твердое вещество. Твердые вещества

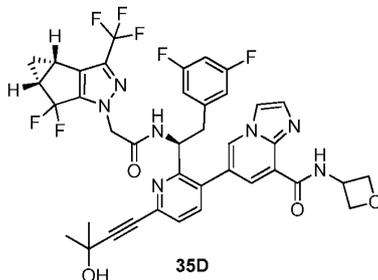
собирали путем фильтрации с получением требуемого продукта.

МС (m/z) 296,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (8-(оксетан-3-илкарбамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)бороновой кислоты (35С).

Титульное соединение (35С) получали согласно способу, описанному для синтеза 27D из примера 27, с применением 35В, причем бороновый эфир гидролизовали и выделяли соответствующую бороновую кислоту.

МС (m/z) 262,1 [M+H]<sup>+</sup>.



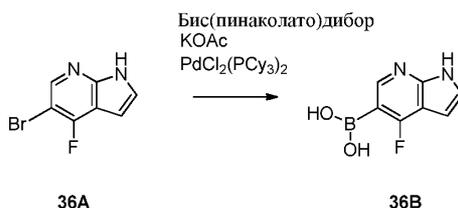
Синтез 6-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетиламино)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-N-(оксетан-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамида (35D).

Титульное соединение (35D) получали согласно способу, описанному для синтеза 27G из примера 27, с применением 14В и 35С.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 9,15 (d), 8,80 (d), 8,27 (d), 8,11 (d), 7,84-7,69 (m), 7,65 (dd), 7,53 (dd), 6,89-6,64 (m), 6,53-6,37 (m), 5,34-5,13 (m), 4,73-4,49 (m), 4,49-4,34 (m), 3,96-3,58 (m), 3,25-3,03 (m), 2,59-2,36 (m), 1,51-1,29 (m), 1,18-0,95 (m).

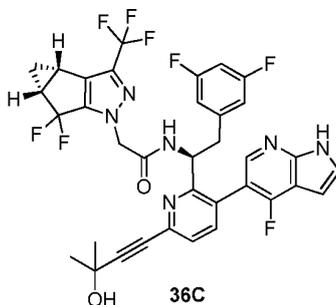
МС (m/z) 796,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 36.



Синтез (4-фтор-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)бороновой кислоты (36В): В сосуде для микроволнового реактора 5-бром-4-фтор-1H-пирроло[2,3-б]пиридин (100 мг, 0,47 ммоль) объединяли с бис-(пинаколато)дибором (177 мг, 0,7 ммоль), KOAc (91 мг, 0,93 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (34 мг) в диоксане (4,5 мл). Реакционную смесь газировали аргоном в течение 15 мин. Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 155°C в течение 15 мин. После охлаждения до температуры воздуха, реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой. Органические вещества отделяли, высушивали и удаляли под вакуумом с получением титульного соединения.

МС (m/z) 181,1 [M+H]<sup>+</sup>.



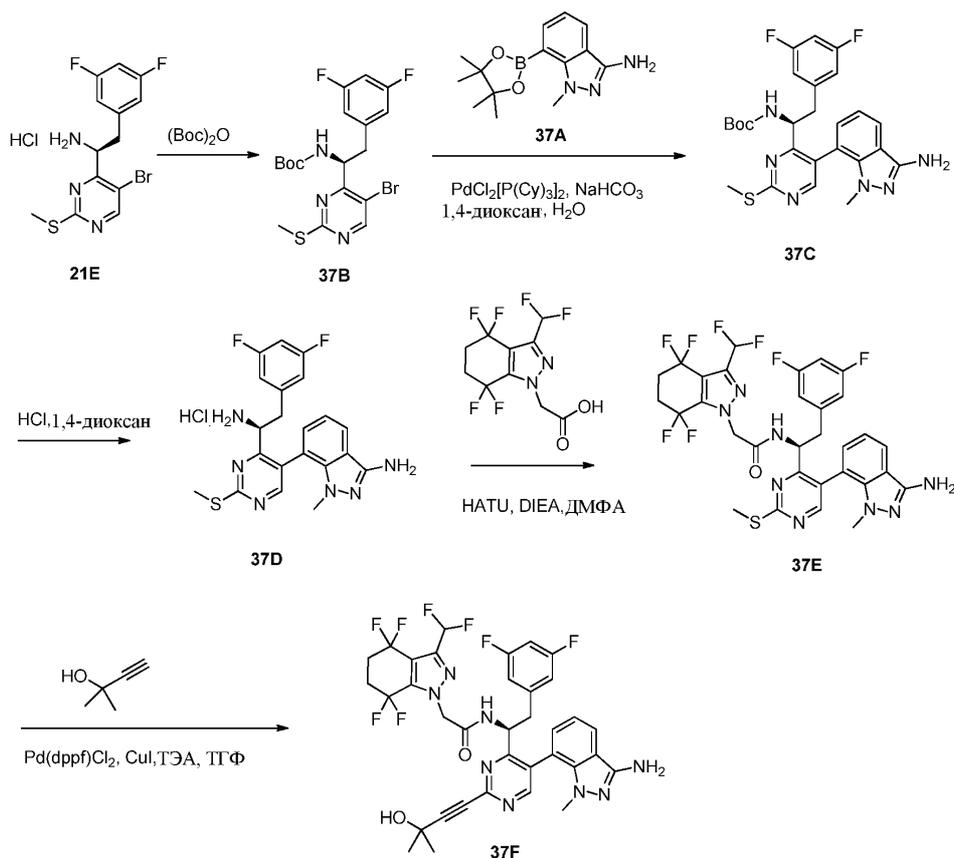
Синтез 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]-циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(3-(4-фтор-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)этил)ацетида (36С).

Титульное соединение (36С) получали согласно способу, описанному для синтеза 27G из примера 27, с применением 14В и 36В.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,71 (s), 7,63 (s), 7,53-7,42 (m), 6,64 (s), 6,57 (s), 6,32 (s), 3,14-2,97 (m), 2,56-2,40 (m), 1,62 (s), 1,42-1,34 (m), 1,16-1,04 (m).

МС (m/z) 715,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 37.



Синтез 1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амина (37A).

Титульное соединение (37A) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 39B из примера 39, с применением 33A.

МС (m/z) 274,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-трет-бутил(1-(5-бром-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (37B).

К соединению 21E (310 мг, 0,78 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли триэтиламин (217 мкл, 1,56 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (170 мг, 0,78 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре воздуха, затем концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения (37B).

МС (m/z) 459,86 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-трет-бутил(1-(5-(3-амино-1-метил-1H-индазол-7-ил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (37C).

Титульное соединение (37C) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 21G из примера 21, с применением соединения 37B и 37A.

МС (m/z) 526,81 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез гидрохлорида (S)-7-(4-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)-1-метил-1H-индазол-3-амина (37D).

Соединение 37C (78 мг, 0,15 ммоль) растворяли в 2 мл 1,4-диоксана и охлаждали до 0°C. К нему добавляли 4н. HCl/1,4-диоксан (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 ч. Растворитель удаляли и высушивали с получением титульного соединения 37D в виде смеси атропоизомеров.

МС (m/z) 427,01 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-N-(1-(5-(3-амино-1-метил-1H-индазол-7-ил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)ацетамида (37E).

Смесь 2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (44 мг, 0,14 ммоль), соединения 37D (69 мг, 0,15 ммоль) и HATU (68 мг, 0,18 ммоль) в 1,5 мл ДМФ охлаждали до 0°C. К ней добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,1 мл, 0,6 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при 0°C в течение 5 мин, затем разделяли между EtOAc и 5% водным раствором LiCl. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором и концентрировали. Осадок очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением титульного продукта 37E в виде смеси

атропоизомеров.

МС (m/z) 710,95 [M+H]<sup>+</sup>.

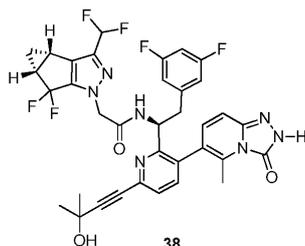
Синтез (S)-N-(1-(5-(3-амино-1-метил-1H-индазол-7-ил)-2-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиримидин-4-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)ацетамида (37F).

Титульное соединение (37F) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 21H из примера 21, с применением соединения 37E и 2-метилбут-3-ин-2-ола.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 9,01 (d), 8,69 (d), 7,88-7,78 (m), 7,70-7,41 (m), 7,40-7,28 (m), 7,10 (dt), 6,96-6,52 (m), 6,35 (d), 5,41-5,23 (m), 5,15-5,05 (m), 5,04-4,91 (m), 3,45-3,47 (m), 3,20 (s), 3,13-2,83 (m), 2,62-2,35 (m), 1,62 (s).

МС (m/z) 747,03 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 38.

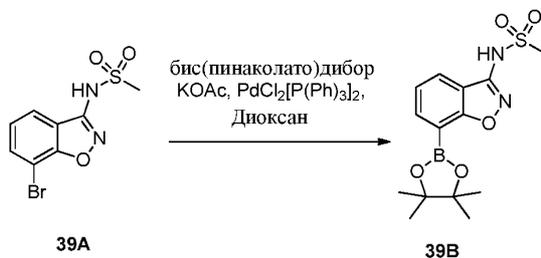


Синтез 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(5-метил-3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида (38).

Титульное соединение (38) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза 27G из примера 27, с применением 27F и 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)уксусной кислоты. Время удерживания ВЭЖХ 6,48 и 6,58 мин соответственно для каждого атропоизомера (2-98% ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислоты, 8,5 мин градиент на колонке Phenomenex Kinetex C18 4,6×100 мм).

МС (m/z) 710,1 [M+H]<sup>+</sup>.

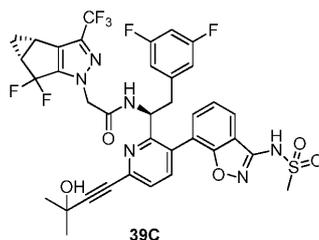
Пример 39.



Синтез N-(7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]изоксазол-3-ил)метансульфон-амида (39B).

К 39A (получен сходным образом с 33B из примера 33, с применением 7-бромбензо[d]изоксазол-3-амин вместо 7-бром-1-метил-1H-индазол-3-амин) (87 мг, 0,3 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли бис-(пинаколато)дибор (107 мг, 0,4 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>[P(Ph)<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (21 мг, 0,03 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали до 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и использовали для следующей реакции.

МС (m/z) 260,2 [M+H]<sup>+</sup>.



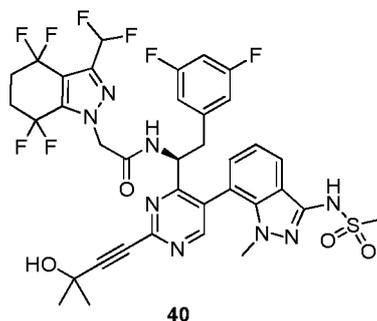
Синтез 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(3-(метилсульфонамидо)бензо[d]изоксазол-7-ил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида (39C).

Титульное соединение (39C) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 33F из примера 33, с применением 39B и 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-

циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)уксусной кислоты.

МС (m/z) 791,1 [M+H]<sup>+</sup>. Время удерживания ВЭЖХ 7,25 мин (2-98% ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислоты, 8,5 мин градиент на колонке Phenomenex Kinetex C18).

Пример 40.



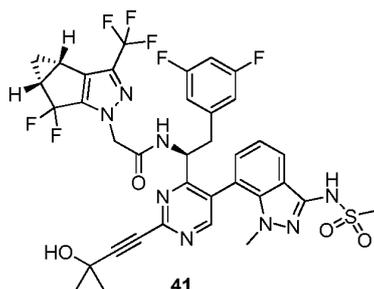
Синтез (S)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)-N-(2-(3,5-дифторфенил)-1-(2-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-(1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)пиримидин-4-ил)этил)ацетамида (40).

Титульное соединение (40) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 37F из примера 37, с применением соединения 37B и N-(1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (соединение 33C).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>): δ 8,73 (d), 7,90 (ddd), 7,48-7,40 (m), 7,25 (dd), 7,18 (dd), 7,04-6,53 (m), 6,44-6,25 (m), 5,42-5,38 (m), 5,09-4,88 (m), 3,41 (s), 3,19 (s), 3,14-2,90 (m), 2,63-2,20 (m), 1,64 (d).

МС (m/z) 824,90 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 41



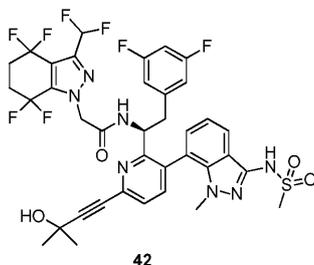
Синтез 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(2-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-(1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)пиримидин-4-ил)этил)ацетамида (41).

Титульное соединение (41) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 23B из примера 23, с применением соединения 22A и N-(1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (33C).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 9,12-8,90 (m), 8,73 (dd), 7,90 (dd), 7,42 (d), 7,24 (t), 7,17 (t), 6,87-6,68 (m), 6,61 (t), 6,37 (dd), 5,47-5,35 (m), 5,02 (q), 4,85-4,46 (m), 3,40 (d), 3,19 (d), 3,12 (dd), 3,07-2,83 (m), 2,62-2,33 (m) 1,64 (d), 1,48-1,31(m), 1,16-0,95 (m).

МС (m/z) 804,85 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 42.



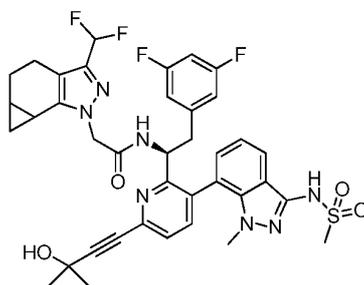
Синтез (S)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)-N-(2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида (42).

Титульное соединение (42) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 33F из примера 33, с применением 2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  8,80 (d), 7,82 (d), 7,75-7,69 (m), 7,59-7,51 (m), 7,40-7,20 (m), 7,19-7,05 (m), 6,80 (d), 6,60-6,52 (m), 6,30 (d), 5,08-4,97 (m), 4,90-4,71 (m), 3,34 (s), 3,25-3,00 (m), 2,90-2,75 (m), 2,76-2,64 (m), 2,25-2,00 (m, 5H), 1,64 (s).

МС (m/z) 824,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 43.



43

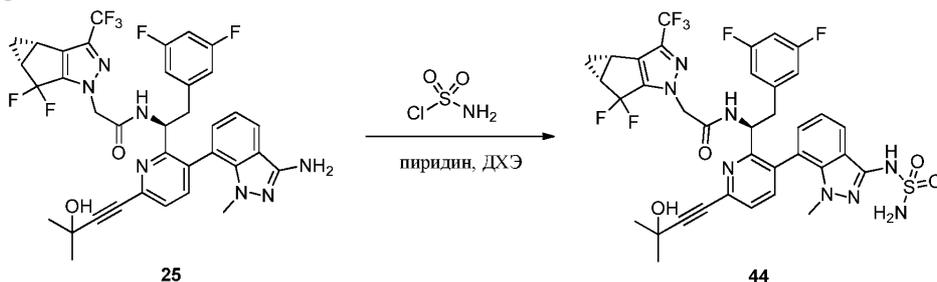
Синтез 2-(3-(дифторметил)-5,5а,6,6а-тетрагидроциклопропа[г]индазол-1(4Н)-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1Н-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида (43).

Титульное соединение (43) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 33F из примера 33, с применением 20С и 2-(3-(дифторметил)-5,5а,6,6а-тетрагидроциклопропа[г]индазол-1(4Н)-ил)уксусной кислоты.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  7,80 (d), 7,45 (d), 7,51 (d), 7,25-7,20 (m, 1H), 6,80-6,52 (m), 6,45 (d), 5,35-5,25 (m), 5,08-4,97 (m), 4,90-4,71 (m), 3,34 (s), 3,25-3,02 (m), 2,98-2,64 (m), 2,75-2,35 (m), 2,25-2,00 (m), 1,80-1,70 (m), 1,64 (d), 1,00-0,90 (m), 0,65-0,58 (m).

МС (m/z) 764,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 44.



25

44

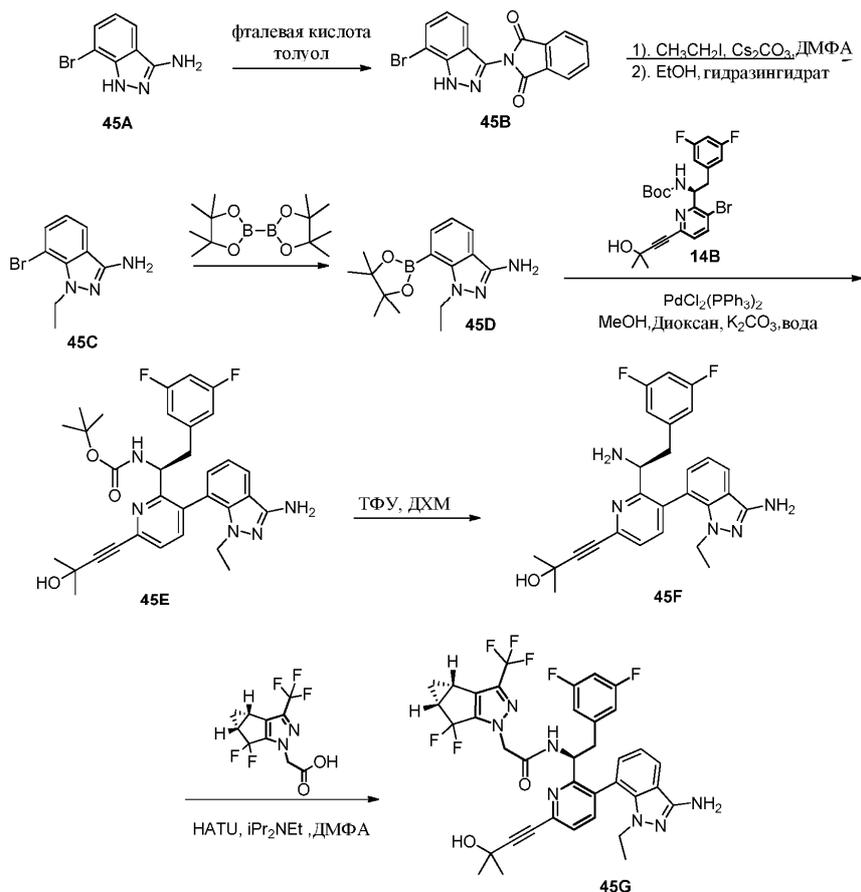
Синтез 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1Н-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(1-метил-3-(сульфоамиламино)-1Н-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида (44).

К перемешиваемому раствору 25 (31 мг, 0,04 ммоль) и пиридина (0,024 мл, 0,03 ммоль) в дихлорэтане (0,5 мл) добавляли раствор сульфоамилхлорида (12 мг, 0,1 ммоль) в дихлорэтане (~0,2 мл). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч. После охлаждения реакционную смесь концентрировали под вакуумом, разбавляли  $\text{EtOAc}$  и промывали водой и затем 1 М  $\text{HCl}$ . Органический слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением титульного соединения 44 в виде смеси атропоизомеров.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  8,86-6,25 (m, 8H), 5,38-4,97 (m, 1H), 4,85-4,73 (m, 2H), 3,26-3,06 (m, 1H), 3,04-2,90 (m, 2H), 2,63-2,37 (m, 2H), 1,69-1,56 (m, 6H), 1,52-1,32 (m, 1H), 1,19-0,98 (m, 1H).

МС (m/z) 805,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Пример 45.



Синтез 2-(7-бром-1H-индазол-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (45B).

К 7-бром-1H-индазол-3-амину (45A, 1,2 г, 5,5 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли фталевую кислоту (990 мг, 6,0 ммоль). Колбу снабжали насадкой Дина-Старка и реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 180°C. Реакционную смесь оставляли для охлаждения, твердые вещества отфильтровывали и использовали без дальнейшей очистки с получением титульного соединения.

МС (m/z) 343,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез 7-бром-1-этил-1H-индазол-3-амин (45C).

К 45B (100 мг, 0,3 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (95,2 мг, 0,3 ммоль) и йодэтан (0,028 мл, 0,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Ее разбавляли EtOAc и соевым раствором, экстрагировали 2X EtOAc, органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. К неочищенной смеси добавляли EtOH (2 мл) и гидразингидрат (1 мл), реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь концентрировали и очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением титульного соединения.

МС (m/z) 240,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез 1-этил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (45D).

К 45C (80 мг, 0,3 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли бис-(пинаколато)дибор (84,6 мг, 0,3 ммоль), ацетат калия (32,7 мг, 0,3 ммоль) и Pd(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12,3 мг, 0,02 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе в течение 30 мин при 150°C. Реакционную смесь охлаждали, и твердые вещества отфильтровывали. Смесь концентрировали и очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением титульного соединения.

МС (m/z) 288,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-трет-бутил(1-(3-(3-амино-1-этил-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (45E).

К 45D (40 мг, 0,1 ммоль) в диоксане (4 мл) и MeOH (0,75 мл) добавляли 14B (69 мг, 0,1 ммоль), 2 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,4 мл), LiCl (17,7 мг, 0,4 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4,9 мг, 0,007 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе в течение 30 мин при 150°C. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли EtOAc и соевым раствором, и экстрагировали 2X EtOAc. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением титульного соединения в виде смеси атропоизомеров.

МС (m/z) 576,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-4-(5-(3-амино-1-этил-1H-индазол-7-ил)-6-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)пиридин-2-

ил)-2-мутилбут-3-ин-2-ола (45F).

Титульное соединение (45F) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 19F из примера 19, с применением 45E.

МС (m/z) 476,1 [M+H]<sup>+</sup>.

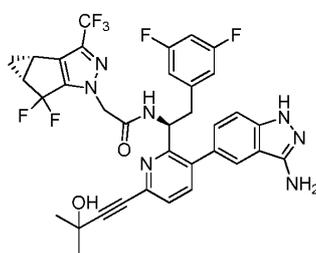
Синтез N-((S)-1-(3-(3-амино-1-этил-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (45G).

Титульное соединение (45G) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 10A из примера 10, с применением 45F и 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)уксусной кислоты.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,67 (d), 7,87-7,75 (m), 7,71 (d), 7,59-7,50 (m), 7,26-7,19 (m), 7,18-7,12 (m), 7,12-7,04 (m), 6,76-6,63 (m), 6,60 (d), 6,47-6,41 (m), 6,27 (d), 5,11-5,01 (m), 4,81 (d), 4,72 (d), 3,67-3,55 (m), 3,51-3,43 (m), 3,39-3,24 (m), 3,15-3,10 (m), 3,09-2,84 (m), 2,56-2,40 (m), 1,64 (s), 1,45-1,33 (m), 1,31-1,25 (m), 1,14-1,03 (m), 0,87 (dt).

МС (m/z) 740,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 46.



46

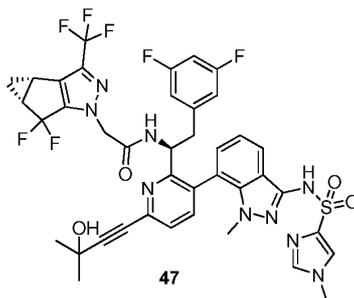
Синтез N-((S)-1-(3-(3-амино-1H-индазол-5-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (46).

Титульное соединение (46) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 33F из примера 33, с применением 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин и 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)уксусной кислоты.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, cd<sub>3</sub>od) δ 8,99 (d), 7,62-7,54 (m), 7,51-7,40 (m), 7,33 (d), 6,72-6,62 (m), 6,29-6,22 (m), 5,53-5,43 (m), 4,92 (d), 3,03 (d), 2,60-2,45 (m), 1,63 (s), 1,48-1,37 (m), 1,16-1,04 (m).

МС (m/z) 712,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 47.



47

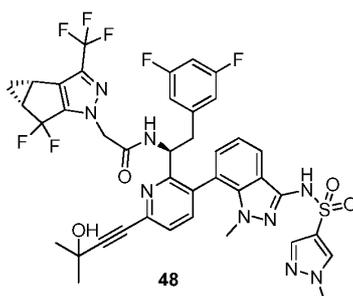
Синтез 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(1-метил-3-(1-метил-1H-имидазол-4-сульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида (47).

К раствору N-((S)-1-(3-(3-амино-1-метил-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (25, 10 мг, 0,014 ммоль) в дихлорметане (0,2 мл) добавляли пиридин (6,6 мкл, 0,083 ммоль) и затем 1-метил-1H-имидазол-4-сульфонилхлорид (3,7 мг, 0,021 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением титульного продукта в виде смеси атропоизомеров.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,75 (dd), 7,71-7,63 (m), 7,57-7,48 (m), 7,30 (s), 7,14-7,03 (m), 6,79-6,70 (m), 6,66-6,55 (m), 6,38-6,26 (m), 5,25 (dd), 4,96 (dd), 4,87-4,72 (m), 3,67 (s), 3,46 (s), 3,27 (s), 3,25-3,18 (m), 3,09-3,02 (m), 3,00-2,87 (m), 2,58-2,43 (m), 1,64 (s), 1,64 (s), 1,50-1,37 (m), 1,16-1,06 (m).

МС (m/z) 870,10 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 48.



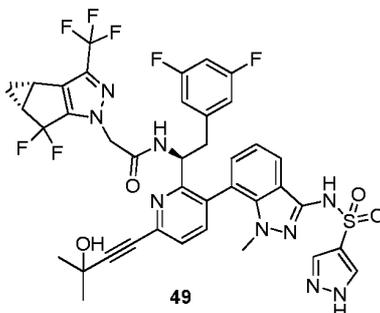
Синтез 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(1-метил-3-(1-метил-1H-пирозол-4-сульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида (48).

Титульное соединение (48) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения (47) из примера 47, с применением 1-метил-1H-пирозол-4-сульфонилхлорида.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,95 (s), 7,77-7,66 (m), 7,61 (s), 7,57-7,48 (m), 7,24-7,18 (m), 7,17-7,10 (m), 7,07 (dd), 6,78-6,68 (m), 6,63 (dd), 6,60-6,50 (m), 6,40-6,26 (m), 5,26 (dd), 5,02 (dd), 4,88-4,71 (m), 3,83 (s), 3,60 (s), 3,29 (s), 3,27-3,21 (m), 3,09-3,01 (m), 3,00-2,87 (m), 2,58-2,39 (m), 1,64 (s), 1,49-1,36 (m), 1,16-1,04 (m).

МС (m/z) 870,03 [M+H] $^+$ .

Пример 49.



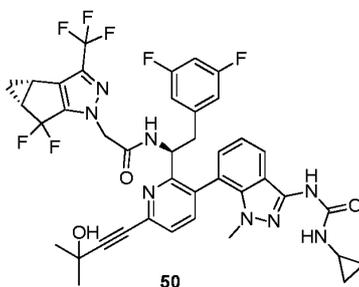
Синтез 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(1-метил-3-(1H-пирозол-4-сульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида (49).

Титульное соединение (49) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения (47) из примера 47, с применением 1H-пирозол-4-сульфонилхлорида.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,74 (d), 8,60 (q), 7,91 (s), 7,83 (s), 7,76-7,63 (m), 7,57-7,47 (m), 7,21 (dd), 7,13 (dd), 7,03 (dd), 6,79-6,68 (m), 6,61-6,50 (m), 6,46 (dd), 6,38-6,25 (m), 5,34-5,22 (m), 5,05-4,94 (m), 4,87-4,78 (m), 3,28 (s), 3,26-3,16 (m), 3,15-3,07 (m), 3,00-2,90 (m), 2,58-2,43 (m), 1,64 (s), 1,64-1,64 (m), 1,49-1,37 (m), 1,17-1,07 (m).

МС (m/z) 856,03 [M+H] $^+$ .

Пример 50.



Синтез N-((S)-1-(3-(3-(3-циклопропилуреидо)-1-метил-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (50).

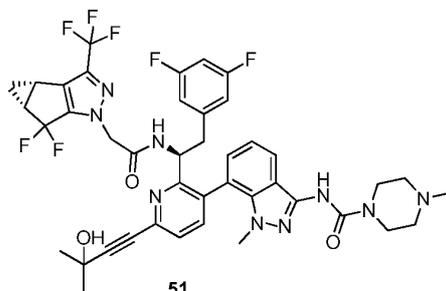
К раствору N-((S)-1-(3-(3-(3-амино-1-метил-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (25, 10 мг, 0,014 ммоль) и DIPEA (3,5 мкл, 0,021 ммоль) в дихлорметане (0,1 мл) добавляли трифосген (4,5 мг, 0,015 ммоль). После

перемешивания в течение 1 мин добавляли циклопропиламин (3,5 мкл, 0,055 ммоль). После перемешивания в течение 15 мин реакционную смесь концентрировали и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением титального продукта в виде смеси атропоизомеров.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,87 (m), 7,68 (dd), 7,53 (dd), 7,23 (dd), 7,13 (dd), 7,02 (dd), 6,77-6,68 (m), 6,63-6,54 (m), 6,49 (dd), 6,38-6,32 (m), 6,32-6,25 (m), 5,25 (dd), 5,01 (t), 4,79 (t), 3,26 (s), 3,25-3,19 (m), 3,14-3,04 (m), 3,00-2,89 (m), 2,73-2,64 (m), 2,56-2,41 (m), 1,64 (s), 1,64 (s), 1,49-1,36 (m), 1,17-1,04 (m), 0,81-0,71 (m), 0,61-0,51 (m).

МС (m/z) 809,12 [M+H] $^+$ .

Пример 51.



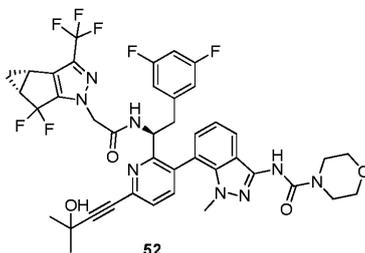
Синтез N-(7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пирозол-1-ил)ацетида)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)-4-метилпиперазин-1-карбоксамида (51).

Титальное соединение (51) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения (50) из примера 50, с применением 1-метилпиперазина.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,79-7,66 (m), 7,54 (dd), 7,23 (dd), 7,16 (dd), 7,09 (dd), 6,78-6,68 (m), 6,66-6,57 (m), 6,43-6,36 (m), 6,36-6,28 (m), 5,29 (dd), 5,02 (dd), 4,85-4,71 (m), 4,39 (s), 3,67-3,45 (m), 3,27-3,22 (m), 3,14-3,06 (m), 3,03-2,89 (m), 2,58-2,41 (m), 1,65 (s), 1,64 (s), 1,49-1,36 (m), 1,17-1,10 (m), 1,10-1,04 (m).

МС (m/z) 852,11 [M+H] $^+$ .

Пример 52.



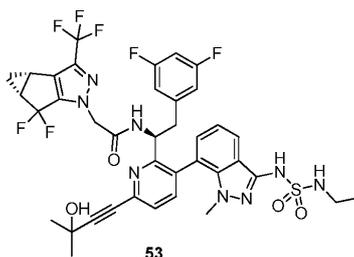
Синтез N-(7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пирозол-1-ил)ацетида)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)морфолин-4-карбоксамида (52).

Титальное соединение (52) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения (50) из примера 50, с применением морфолина.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,77-7,66 (m), 7,54 (dd), 7,22 (dd), 7,15 (dd), 7,08 (dd), 6,77-6,69 (m), 6,66-6,60 (m), 6,58 (dd), 6,42-6,36 (m), 6,36-6,29 (m), 5,32 (dd), 5,03 (dd), 4,85-4,79 (m), 4,79-4,71 (m), 3,74 (dd), 3,61-3,53 (m), 3,27-3,20 (m), 3,15-3,07 (m), 3,02 (s), 3,00-2,90 (m), 2,58-2,41 (m), 1,65 (s), 1,64 (s), 1,49-1,35 (m), 1,16-1,10 (m), 1,10-1,04 (m).

МС (m/z) 839,13 [M+H] $^+$ .

Пример 53.



Синтез 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пирозол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(3-(3-((N-этилсульфамойл)амино)-1-метил-1H-



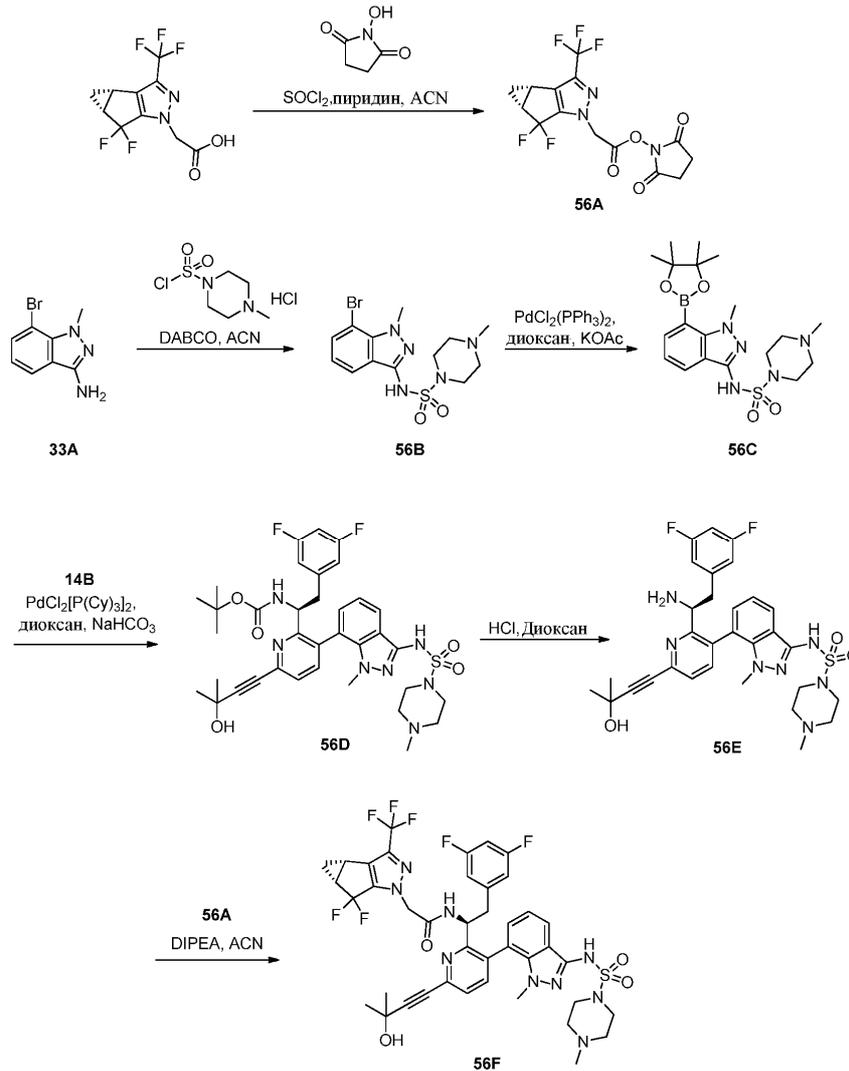
ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетамида (55C).

Титульное соединение (55C) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 10А из примера 10, с применением 55В и 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)уксусной кислоты.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,83-8,69 (m), 7,65 (d), 7,53 (d), 7,13-7,06 (m), 7,07-6,99 (m), 6,96 (d), 6,81-6,71 (m), 6,67-6,56 (m), 6,48-6,39 (m), 6,41-6,30 (m), 5,30-5,19 (m), 5,07-4,96 (m), 4,83-4,71 (m), 3,27-3,22 (m), 3,17 (s), 3,10 (s), 3,04-2,91 (m), 2,81 (s), 2,61-2,39 (m), 1,63 (s), 1,49-1,37 (m), 1,37-1,24 (m), 1,23-1,00 (m).

МС (m/z) 760,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 56.



Синтез 2,5-диоксопиперидин-1-ил 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетата (56A).

К перемешиваемому раствору 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)уксусной кислоты (1,00 г, 3,54 ммоль), N-гидроксисукцинимид (0,61 г, 5,32 ммоль) и пиридина (0,968 мл, 12,1 ммоль) по каплям добавляли при -5°C тионилхлорид (0,439 мл, 6,02 ммоль). После перемешивания при -5°C в течение 20 мин добавляли 2,0 М водного NaCl (10 мл), и продукт экстрагировали двумя порциями этилацетата (12 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 5,88-5,63 (m, 4H), 2,77-2,55 (m, 2H), 1,56-1,31 (m, 2H), 1,12-0,98 (m, 2H).

Синтез N-(7-бром-1-метил-1H-индазол-3-ил)-4-метилпиперазин-1-сульфонамида (56B).

К перемешиваемому раствору 7-бром-1-метил-1H-индазол-3-амина (33A, 250 мг, 1,11 ммоль) и DABCO (310 мг, 2,77 ммоль) в ацетонитриле добавляли 4-метилпиперазин-1-сульфонилхлорид HCl (650

мг, 2,77 ммоль). После перемешивания при 50°C в течение 3 ч, реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением титального соединения.

МС (m/z) 387,97 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез 4-метил-N-(1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)пиперазин-1-сульфонамида (56C).

Титальное соединение (56C) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения (19D) из примера 19, с применением N-(7-бром-1-метил-1H-индазол-3-ил)-4-метилпиперазин-1-сульфонамида (56B).

МС (m/z) 436,18 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-трет-бутил(2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(1-метил-3-(4-метилпиперазин-1-сульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)этил)карбамата (56D).

Титальное соединение (56D) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения (19E) из примера 19, с применением 4-метил-N-(1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)пиперазин-1-сульфонамида (56C).

Синтез (S)-N-(7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)-4-метилпиперазин-1-сульфонамида (56E).

Титальное соединение (56E) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения (14C) из примера 14, с применением (S)-трет-бутил(2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(1-метил-3-(4-метилпиперазин-1-сульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)этил)карбамата (56D). Полученный неочищенный продукт подщелачивали до pH~8 при помощи 1 M водного NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

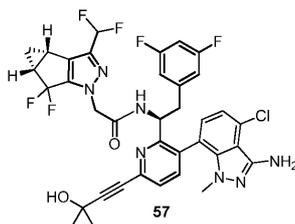
Синтез 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(1-метил-3-(4-метилпиперазин-1-сульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида (56F).

К раствору неочищенного (S)-N-(7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)-4-метилпиперазин-1-сульфонамида (56E, 62,9 мг, 0,101 ммоль с предполагаемой 100% чистотой) и DIPEA (17,5 мкл, 0,101 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли 2,5-диоксопирролидин-1-ил 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетат (56A, 38,3 мг, 0,101 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч, реакционную смесь фильтровали и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением титального продукта в виде смеси атропоизомеров.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,01 (dd), 7,87-7,77 (m), 7,73-7,52 (m), 7,28-7,15 (m), 6,95 (dd), 6,76-6,61 (m), 6,46-6,41 (m), 6,19-6,11 (m), 5,24 (dd), 5,03-4,90 (m), 4,78 (d), 3,91-3,67 (m), 3,36 (s), 3,13 (dq), 3,00 (s), 2,94-2,87 (m), 2,75 (dd), 2,70 (s), 2,60-2,45 (m), 1,65 (s), 1,64 (s), 1,49-1,38 (m), 1,15-0,94 (m).

МС (m/z) 888,35 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 57.



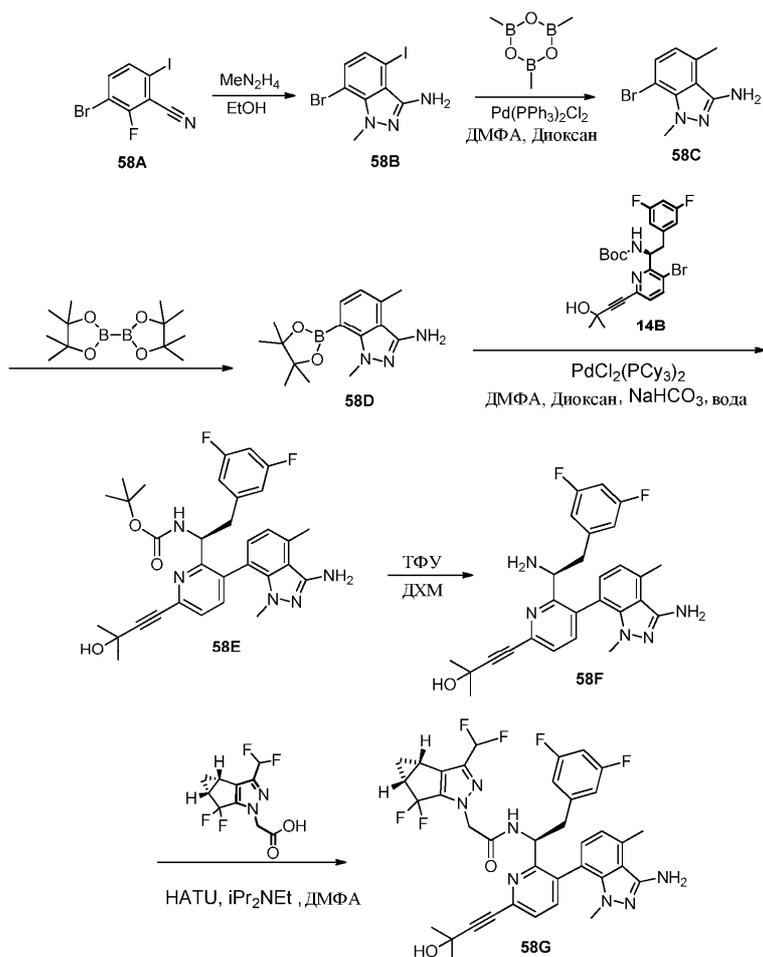
Синтез N-((S)-1-(3-(3-амино-4-хлор-1-метил-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (57).

Титальное соединение (57) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 10A из примера 10, с применением 55B и 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)уксусной кислоты.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,02 (s), 7,54-7,37 (m), 7,10 (d), 7,07-6,99 (m), 6,75 (d), 6,72 (t), 6,67-6,56 (m), 6,51-6,44 (m), 6,25-6,13 (m), 6,02 (d), 5,56 (q), 5,01 (td), 4,75-4,69 (m), 3,08 (s), 2,98-2,86 (m), 2,80 (s), 2,55-2,39 (m), 1,71 (s), 1,42 (q), 1,22-1,14 (m).

МС (m/z) 742,8 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 58.



Синтез 7-бром-4-йод-1-метил-1H-индазол-3-амина (58B).

Титульное соединение (58B) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 19B из примера 19, с применением 58A.

МС (m/z) 352,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез 7-бром-1,4-диметил-1H-индазол-3-амина (58C).

К 58B (3,0 г, 8,5 ммоль) в диоксане (10 мл) и ДМФА (10 мл) добавляли триметилбороксин (4,8 мл, 34,1 ммоль), 2 М К<sub>2</sub>СО<sub>3</sub> в воде (8,5 мл) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (600 мг, 0,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при 160°С. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли EtOAc и соевым раствором. Смесь экстрагировали 2X EtOAc, органический слой сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением титульного соединения.

МС (m/z) 240,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез 1,4-диметил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амина (58D).

Титульное соединение (58D) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 19C из примера 19, с применением 58C.

МС (m/z) 288,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-трет-бутил(1-(3-(3-амино-1,4-диметил-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (58E).

Титульное соединение (58E) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 19E из примера 19, с применением 58D.

МС (m/z) 576,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-4-(5-(3-амино-1,4-диметил-1H-индазол-7-ил)-6-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)пиридин-2-ил)-2-мутилбут-3-ин-2-ола (58F).

Титульное соединение (58F) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 19F из примера 19, с применением 58E.

МС (m/z) 476,1 [M+H]<sup>+</sup>.

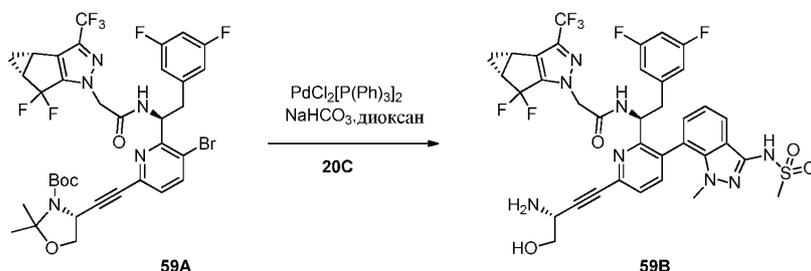
Синтез N-((S)-1-(3-(3-амино-1,4-диметил-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифлуорметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (58G).

Титульное соединение (58G) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 10А из примера 10, с применением 58F и 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)уксусной кислоты.

$^1\text{H}$  ЯМР (Метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8,68-8,57 (m), 7,69-7,45 (m), 7,06 (d), 6,85 (d), 6,80 (d), 6,76-6,66 (m), 6,66-6,53 (m), 6,45 (d), 6,38 (d), 6,31 (d), 5,26 (s), 5,08-4,98 (m), 4,73 (d), 3,27-3,19 (m), 3,16 (s), 3,06 (dd), 2,91 (dd), 2,84 (s), 2,74-2,66 (m), 2,53-2,38 (m), 1,64 (d), 1,43-1,24 (m), 1,12-0,98 (m).

МС (m/z) 722,2 [M+H] $^+$ .

Пример 59.



Синтез (R)-трет-бутил-4-((5-бром-6-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)пиридин-2-ил)этинил)-2,2-диметилоксиазолидин-3-карбоксилата (59A).

Титульное соединение получали сходным с получением соединения 14D в примере 14 образом с применением (R)-трет-бутил-4-этинил-2,2-диметилоксиазолидин-3-карбоксилата вместо 2-метилбут-3-ин-2-ола.

МС (m/z) 799 [M-H] $^-$ .

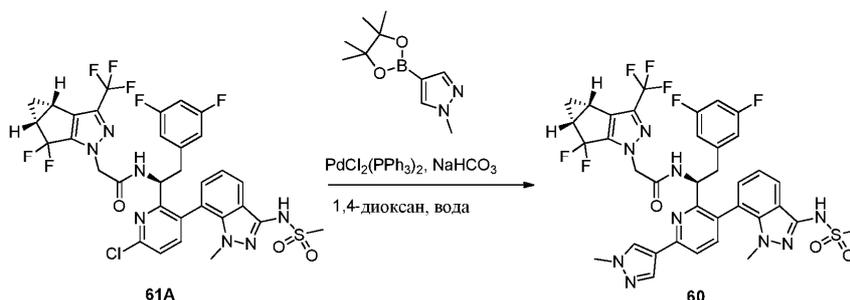
Синтез N-((S)-1-(6-((R)-3-амино-4-гидроксибут-1-ин-1-ил)-3-(1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида (59B).

К раствору 59A (110 мг, 0,13 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли 20C (67 мг, 0,19 ммоль), бикарбонат натрия (1 M, 0,41 мл) и затем  $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{Ph})_3]_2$  (4,8 мг, 0,06 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе в течение 20 мин при 150°C. После охлаждения реакционную смесь сначала разбавляли EtOAc и промывали солевым раствором (2×10 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали воздействию ТФУ без примесей с получением титульного соединения 59B в виде смеси атропоизомеров.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  7,89-7,73 (m), 7,69-7,60 (m), 7,32-7,27 (m), 7,25-7,15 (m), 7,10-7,07 (m), 6,80-6,70 (m), 6,69-6,47 (m), 6,50 (d), 6,40-6,28 (m), 5,32-5,25 (m), 5,05-4,96 (m), 4,80-4,72 (d), 4,52-4,44 (m), 4,09-3,98 (m), 3,94-3,84 (m), 3,21-3,08 (m), 3,05-2,89 (m), 2,59-2,37 (m), 1,46-1,35 (m), 1,11 (s), 1,04 (s).

МС (m/z) 805,1 [M+H] $^+$ .

Пример 60.



Синтез 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида (60).

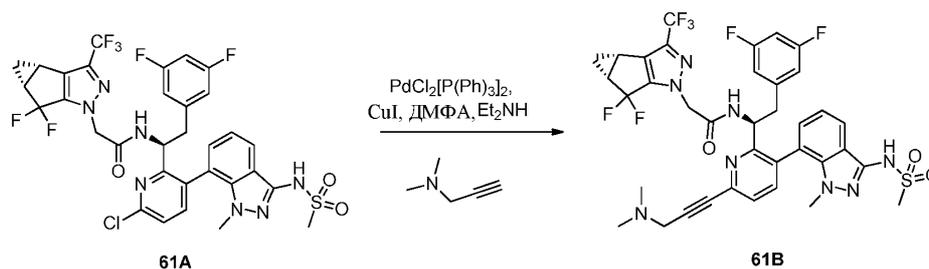
В пробирку для микроволнового реактора помещали соединение 61A (20 мг, 0,026 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (11 мг, 0,053 ммоль) и  $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{Ph})_3]_2$  (2 мг, 0,003 ммоль). К смеси добавляли 0,5 мл 1,4-диоксана и 0,1 мл водного раствора бикарбоната натрия (1 M). Смесь нагревали до 120°C в течение 4 мин в микроволновом синтезаторе. После охлаждения до комнатной температуры ее разделяли между EtOAc и водой. Органический слой отделяли и промывали солевым раствором, затем высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением титульного соединения 60 в виде смеси атропоизомеров.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,43-8,29 (m), 8,28-8,09 (m), 7,91-7,72 (m), 7,76-7,58 (m), 7,15-7,00 (m), 6,82-6,68 (m), 6,53 (dd), 6,36-6,14 (m), 5,39-5,18 (m), 5,08-4,91 (m), 4,84 (d), 4,02 (d), 3,38 (s), 3,23-3,14

(m), 3,14 (s), 3,01 (d), 2,93 (dd), 2,63-2,30 (m), 1,50-1,26 (m), 1,17-0,79 (m).

МС (m/z): 802,16 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 61.



Синтез N-((S)-1-(6-хлор-3-(1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (61A).

Титульное соединение (61A) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 157F из примера 157, с применением N-(1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (33C) вместо 19D.

МС (m/z) 756,1 [M+H]<sup>+</sup>.

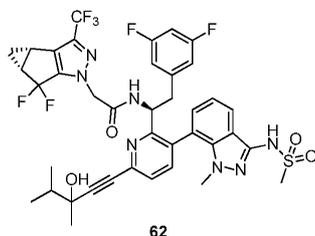
Синтез 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3-(диметиламино)проп-1-ин-1-ил)-3-(1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида (61B).

В реакционный флакон, содержащий 61A (20 мг, 0,026 ммоль) в ДМФА (0,2 мл), добавляли N,N-диметилпроп-2-ин-1-амин (11 мг, 0,13 ммоль), PdCl<sub>2</sub>[P(Ph)<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (1,87 мг, 0,003 ммоль) и диэтиламин (0,02 мл, 0,26 ммоль). Реакционную смесь продували газообразным аргоном в течение 5 мин, затем герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе до 125°C в течение 15 мин. После охлаждения реакционную смесь фильтровали и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением титульного продукта в виде смеси атропоизомеров.

<sup>1</sup>H ЯМР δ 8,70 (m), 7,90-7,76 (m), 7,70 (d), 7,16 (m), 6,75 (tt), 6,57 (dd), 6,41-6,28 (m), 5,35-5,25 (m), 5,08-4,97 (m), 4,82-4,68 (m), 4,47 (d), 3,30-3,06 (m), 3,05-2,88 (m), 2,54-2,43 (m), 1,48-1,35 (m), 1,15-1,11 (m), 1,09-1,00 (m).

МС (m/z) 803,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 62.



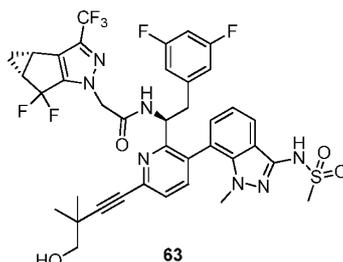
Синтез 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)-N-((1S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3-гидрокси-3,4-диметилпент-1-ин-1-ил)-3-(1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида (62).

Титульное соединение (62) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 61 из примера 61, с применением 3,4-диметилпент-1-ин-3-ола.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, cd<sub>3</sub>od) δ 8,73 (m), 7,83-7,79 (m), 7,75-7,70 (m), 7,60-7,54 (m), 7,277,12 (m), 7,05 (t), 6,65 (t), 6,61 (t), 6,52 (t), 6,35-6,21 (m), 5,35-5,21 (m), 5,06-4,97 (m), 4,85-4,70 (m), 3,34 (s), 3,20-3,08 (m), 3,01-2,88 (m), 2,56-2,38 (m), 2,01-1,89 (m), 1,60-1,54 (d), 1,46-1,34 (m), 1,21-1,09 (m), 1,08-1,03 (m).

МС (m/z) 832,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 63.



Синтез 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]цикло-

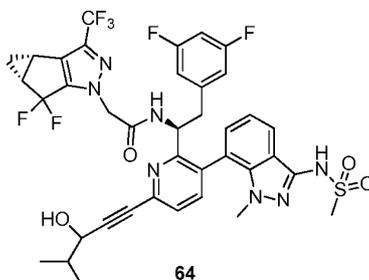
пента[1,2-с]пирозол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(4-гидрокси-3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-3-(1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида (63).

Титульное соединение (63) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 61 из примера 61, с применением 2,2-диметилбут-3-ин-1-ола.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  8,65 (d), 7,83 (m), 7,66 (dd), 7,51 (dd), 7,08 (dd), 6,73 (tt), 6,50 (dt), 6,38-6,26 (m), 5,35-5,25 (m), 4,98 (t), 4,85-4,71 (m), 3,57 (s), 3,33 (s), 3,15 (d), 3,04-2,87 (m), 2,54-2,43 (m), 1,36 (s), 1,12-1,02 (m).

МС (m/z) 818,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 64.



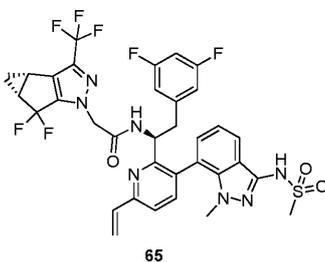
Синтез 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)-N-((1S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3-гидрокси-4-метилпент-1-ин-1-ил)-3-(1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида (64).

Титульное соединение (64) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 61 из примера 61, с применением 4-метилпент-1-ин-3-ола.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  8,74 (d), 8,67 (d), 7,88-7,79 (m), 7,75-7,66 (m), 7,60-7,50 (m), 7,14-7,05 (m), 6,78-6,68 (m), 6,53 (ddt), 6,41-6,29 (m), 5,31-5,25 (m), 5,06-4,95 (m), 4,78 (d), 4,45-4,38 (m), 3,34 (s), 3,15 (d), 3,03-2,88 (m), 2,55-2,43 (m), 2,06-1,91 (m), 1,39 (q), 1,18-1,10 (m), 1,07 (d).

МС (m/z) 818,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 65.



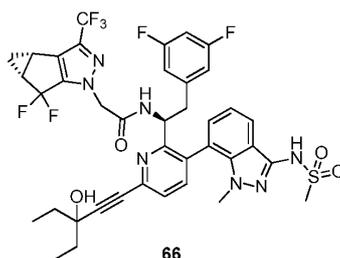
Синтез 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(3-(1-метил-3-(1-метил-1H-имидазол-4-сульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-винилпиридин-2-ил)этил)ацетамида (65).

Газировали аргоном раствор N-((S)-1-(6-хлор-3-(1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (61A, 100 мг, 0,13 ммоль), винилтрифторбората калия (35,4 мг, 0,26 ммоль), дихлорметана дихлор-1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) (10,8 мг, 0,01 ммоль) и триэтиламина (0,06 мл, 0,43 ммоль) в EtOH (2,6 мл) в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 20 мин. Продукт загружали на силикагель и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с последующей повторной очисткой при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением титульного продукта в виде смеси атропоизомеров.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7,85-7,78 (m), 7,67-7,62 (m), 7,55 - 7,48 (m), 7,24-7,14 (m), 7,11-7,05 (m), 7,04-6,94 (m), 6,76-6,67 (m), 6,64-6,56 (m), 6,56-6,34 (m), 6,33-6,24 (m), 5,67-5,58 (m), 5,31-5,23 (m), 5,03-4,95 (m), 4,86-4,75 (m), 3,34 (s), 3,32-3,28 (m), 3,24-3,09 (m), 3,02-2,85 (m), 2,57-2,41 (m), 1,41 (m), 1,35-1,24 (m), 1,17-1,10 (m), 1,10-1,03 (m).

МС (m/z) 748,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Пример 66.



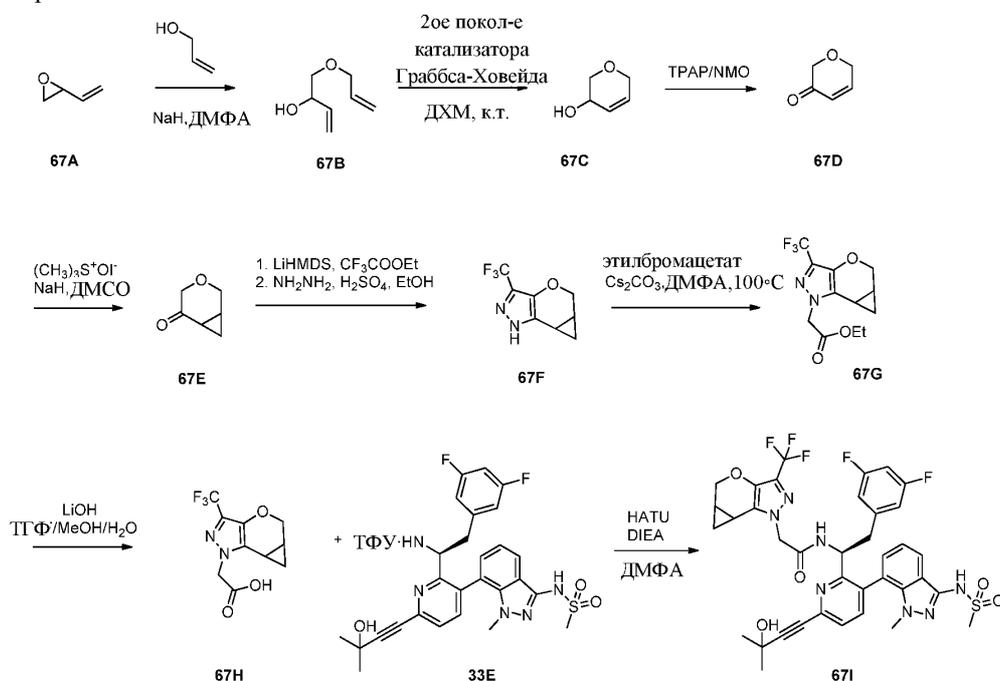
Синтез 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3-этил-3-гидроксипент-1-ин-1-ил)-3-(1-метил-3-(метилсульфоамидо)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)этил)ацетида (66).

Титульное соединение (66) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 61 из примера 61, с применением 3-этилпент-1-ин-3-ола.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  7,83 (td), 7,74-7,65 (m), 7,54 (dd), 7,28-7,05 (m), 6,78-6,67 (m), 6,62 (s), 6,54 (dd), 6,35 (ddd), 5,00 (t), 5,32-5,25 (m), 4,84-4,70 (m), 3,34 (s), 3,15 (d), 3,03-2,88 (m), 2,55-2,42 (m), 1,93-1,73 (m), 1,41 (dq), 1,16 (td), 1,10-1,01 (m).

МС ( $m/z$ ) 832,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Пример 67.



Синтез 1-(аллилокси)бут-3-ен-2-ола (67B).

Эпоксид 67A (3,5 г, 50 ммоль) и аллиловый спирт (5,8 г, 100 ммоль) растворяли в ДМФА (100 мл) в сосуде для реакций под давлением. После охлаждения до  $0^\circ\text{C}$  по порциям добавляли NaH (60% суспензия в минеральном масле, 2,4 г), перемешивали в течение 20 мин в атмосфере аргона. Сосуд герметично закрывали и нагревали при  $60^\circ\text{C}$  в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  в ледяной ванне, гасили 100 мл 2н. HCl. Водный слой трижды экстрагировали простым эфиром (3X100 мл). Комбинированные эфиры промывали 5% LiCl и соевым раствором, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения 67B.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  6,00-5,74 (m, 2H), 5,45-5,08 (m, 4H), 4,31 (tdd,  $J=7,0, 3,2, 1,5$  Гц, 1H), 4,02 (dt,  $J=5,7, 1,4$  Гц, 2H), 3,49 (dd,  $J=9,7, 3,4$  Гц, 1H), 3,32 (dd,  $J=9,7, 7,9$  Гц, 1H), 2,56 (s, 1H).

Синтез 3,6-дигидро-2H-пиран-3-ола (67C).

Титульное соединение (67C) получали согласно источнику: Angew. Chem. Intl. Ed. 2005, 44, 5306-5310.

Данные  $^1\text{H}$  ЯМР:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  6,06-5,81 (m, 2H), 4,19-3,99 (m, 2H), 3,98-3,89 (m, 1H), 3,86-3,66 (m, 2H), 2,77-2,57 (m, 1H).

Синтез 2H-пиран-3(6H)-она (67D).

Титульное соединение (67D) получали согласно источнику: Angew. Chem. Intl. Ed. 2005, 44, 5306-

5310.

Синтез 3-оксабицикло[4.1.0]гептан-5-она (67E).

К суспензии NaN (60% в минеральном масле, 0,19 г) в ДМСО (20 мл) добавляли йодид триметилсульфония (1,75 г, 8 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 15 мин добавляли раствор 67D (0,6 г, 6 ммоль) в ДМСО (5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин, реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали 5% водным раствором LiCl. Органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,22-4,03 (m, 2H), 3,80 (s, 1H), 3,76 (d, J=6,0 Гц, 1H), 1,95 (ddd, J=9,8, 7,5, 4,7 Гц, 1H), 1,85-1,71 (m, 2H), 1,23 (ddd, J=9,8, 7,1, 4,4 Гц, 1H).

Синтез 3-(трифторметил)-5,5a,6,6a-тетрагидро-1H-циклопропа[4,5]пирано[3,2-c]пиразола (67F).

Раствор соединения 67E (90 мг, 0,8 ммоль) и этилтрифторацетата (0,16 г, 1,2 ммоль) в эфире охлаждали до -78°C. LiHMDS (0,18 г, 1 ммоль) добавляли одной порцией. Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в 1Н водный раствор HCl, и водный слой экстрагировали эфиром. Органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения, которое использовали без дальнейшей очистки.

МС (m/z) 209,06 [M+H]<sup>+</sup>.

К раствору неочищенного соединения с предыдущей стадии в этаноле (20 мл) добавляли концентрированную серную кислоту (0,5 мл) и гидразина моногидрат (1 мл). Полученную смесь нагревали при 90°C в течение 5 мин. После завершения реакции летучие вещества удаляли под вакуумом с получением титульного соединения, которое использовали на следующей стадии.

МС (m/z) 205,18 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез этил-2-(3-(трифторметил)-5,5a,6,6a-тетрагидро-1H-циклопропа[4,5]пирано[3,2-c]пиразол-1-ил)ацетата (67G).

К раствору соединения 67F (100 мг, 0,49 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли бромэтилацетат (98 мг, 0,59 ммоль) и карбонат цезия (160 мг, 0,5 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение ночи. После охлаждения смесь очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением титульного соединения.

МС (m/z) 291,19 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез 2-(3-(трифторметил)-5,5a,6,6a-тетрагидро-1H-циклопропа[4,5]пирано[3,2-c]пиразол-1-ил)уксусной кислоты (67H).

К раствору соединения 67G (16 мг, 0,055 ммоль) в смеси ТГФ:вода:MeOH (1 мл: 0,5 мл: 0,5 мл) добавляли твердый моногидрат LiOH (7 мг, 0,165 ммоль) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин реакционную смесь выливали в EtOAc и органическое вещество промывали 2н. HCl. Органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения, которое использовали на следующей стадии.

МС (m/z) 263,04 [M+H]<sup>+</sup>.

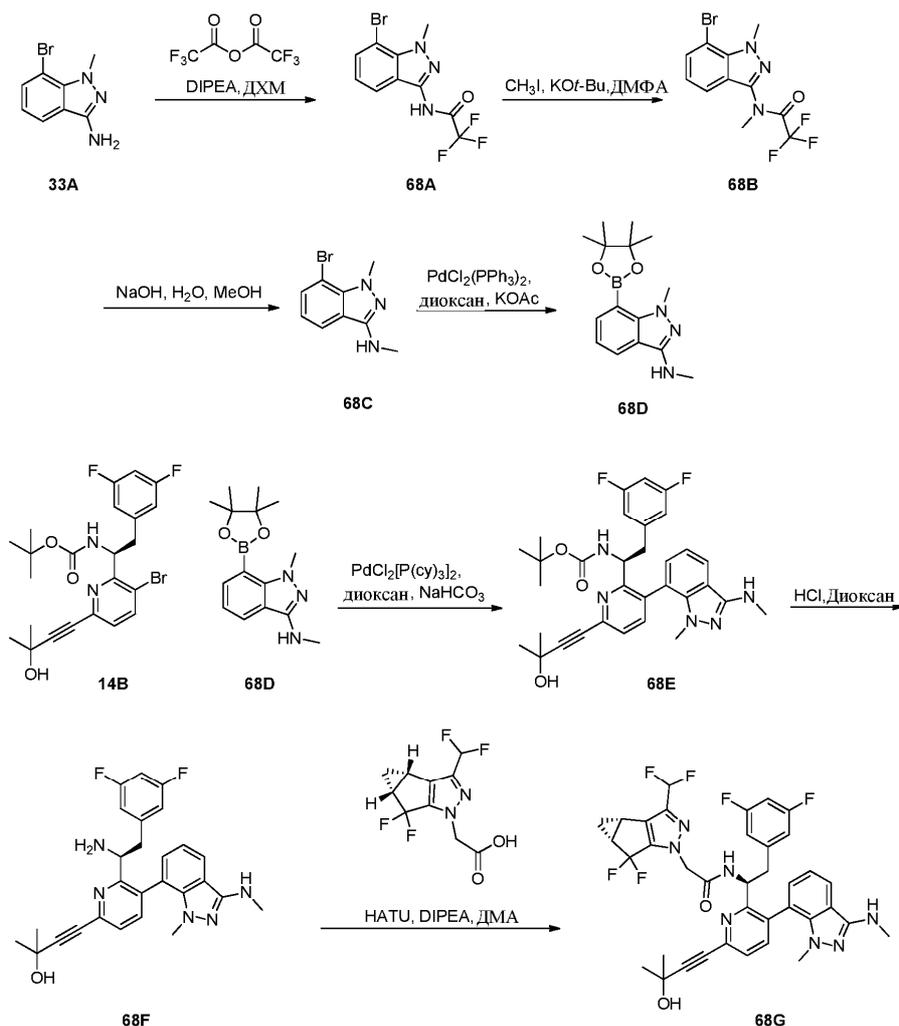
Синтез N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)этил)-2-(3-(трифторметил)-5,5a,6,6a-тетрагидро-1H-циклопропа[4,5]пирано[3,2-c]пиразол-1-ил)ацетамида (67I).

Титульное соединение (67I) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 10A из примера 10, с применением 2-(3-(трифторметил)-5,5a,6,6a-тетрагидро-1H-циклопропа[4,5]пирано[3,2-c]пиразол-1-ил)уксусной кислоты (67H) и соединения 33E.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,93-7,78 (m), 7,75-7,65 (m), 7,61-7,45 (m), 7,39-6,98 (m), 6,73 (tq), 6,68-6,56 (m), 6,34 (tdd), 5,43-4,93 (m), 4,83-4,71 (m), 4,30-3,97 (m), 3,22-3,00 (m), 3,02-2,76 (m), 2,10-1,70 (m), 1,16 (dddd), 0,86-0,64 (m).

МС (m/z) 784,34 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 68.



Синтез N-(7-бром-1-метил-1H-индазол-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида (68А).

К раствору 7-бром-1-метил-1H-индазол-3-амина (33А, 500 мг, 2,21 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,578 мл, 3,32 ммоль) в дихлорметане (5 мл) по каплям добавляли при 0°C трифторопропилэтиланидрид (697 мг, 3,32 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь промывали водой. Водный слой подвергали обратной экстракции дихлорметаном. Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,51 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,01 (t, 1H), 4,37 (s, 3H).

Синтез N-(7-бром-1-метил-1H-индазол-3-ил)-2,2,2-трифтор-N-метилацетамида (68В).

К перемешиваемому раствору N-(7-бром-1-метил-1H-индазол-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида (68А, 100 мг, 0,31 ммоль) в ДМФА (0,6 мл) добавляли трет-бутоксид калия (36,6 мг, 0,33 ммоль). На реакционную смесь воздействовали ультразвуком, пока раствор не становился гомогенным, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К смеси добавляли йодметан (29 мкл, 0,47 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч, реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и затем 0,5 М водным NaCl. Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Синтез 7-бром-N,1-диметил-1H-индазол-3-амина (68С).

К раствору N-(7-бром-1-метил-1H-индазол-3-ил)-2,2,2-трифтор-N-метилацетамида (68В, 104 мг) в метаноле (3 мл) добавляли 8 М NaOH (46,6 мкл). После перемешивания в течение 30 мин раствор концентрировали, экстрагировали этилацетатом (4 мл) и промывали водой (4 мл) и затем 2 М водным NaCl (4 мл). Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

МС (m/z) 240,15 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез N,1-диметил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амина (68D).

Титульное соединение (68D) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 19C из примера 19, с применением 7-бром-N,1-диметил-1H-индазол-3-амина (68C).

МС (m/z) 288,22 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез ((S)-трет-бутил(2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(1-метил-3-(метиламино)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)этил)карбамата (68E).

Титульное соединение (68E) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 55A из примера 55, с применением N,1-диметил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амина (68D).

МС (m/z) 576,06 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-4-(6-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-5-(1-метил-3-(метиламино)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)-2-мутилбут-3-ин-2-ола (68F).

Титульное соединение (68F) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 14C из примера 14, с применением ((S)-трет-бутил(2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(1-метил-3-(метиламино)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)этил)карбамата (68E).

МС (m/z) 476,13 [M+H]<sup>+</sup>.

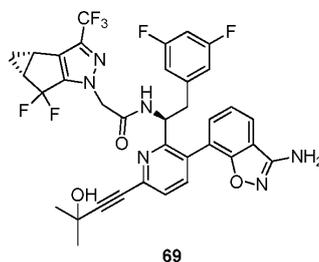
Синтез 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(1-метил-3-(метиламино)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида (68G).

Титульное соединение (68G) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 33F из примера 33, с применением (S)-4-(6-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-5-(1-метил-3-(метиламино)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)-2-мутилбут-3-ин-2-ол (68F) и 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)уксусной кислоты.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,90-7,86 (m), 7,86-7,80 (m), 7,71 (dd), 7,55 (dd), 7,34 (d), 7,22-7,12 (m), 6,84-6,77 (m), 6,77-6,70 (m), 6,70-6,67 (m), 6,66-6,62 (m), 6,56 (s), 6,54 (s), 6,47-6,41 (m), 6,36-6,29 (m), 5,22 (dd), 5,05 (t), 4,76 (d), 4,71 (s), 3,30-3,22 (m), 3,14-3,03 (m), 3,03-2,91 (m), 2,85 (s), 2,46 (ddt), 1,64 (s), 1,44-1,33 (m), 1,11-0,97 (m).

МС (m/z) 722,18 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 69.



69

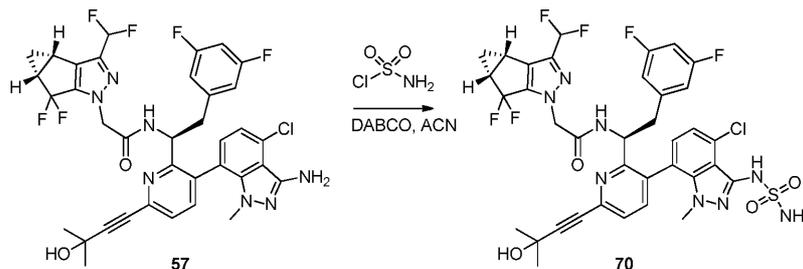
Синтез N-((S)-1-(3-(3-аминобензо[d]изоксазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (69).

Титульное соединение (69) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 33F из примера 33, с применением трет-бутил(7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]изоксазол-3-ил)карбамат и 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)уксусной кислоты.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, cd<sub>3</sub>od) δ 7,80 (dd), 7,69 (d), 7,54-7,40 (m), 7,33 (dt), 6,57 (ddd), 6,36-6,27 (m), 5,31 (t), 4,82 (s), 3,13-2,96 (m), 2,52-2,43 (m), 1,63 (s), 1,45-1,35 (m), 1,15-1,07 (m).

МС (m/z) 713,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 70.



57

70

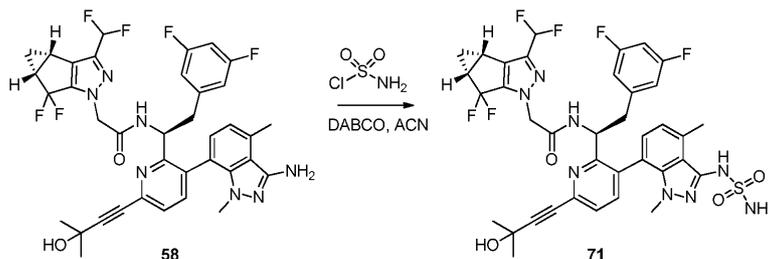
Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(сульфоамино)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (70).

Соединение 57 (20 мг, 0,03 ммоль) растворяли в ACN (0,5 мл) и охлаждали в ледяной солевой ванне до  $-10^{\circ}\text{C}$ . Реакционный раствор подвергали воздействию DABCO (6 мг, 0,05 ммоль), затем раствора сульфамойлхлорида (5 мг, 0,04 ммоль) в ACN (0,2 мл) и оставляли для нагревания до температуры воздуха. Спустя 1 ч добавляли дополнительную аликуоту DABCO (2 экв.) и сульфамойлхлорида (1,5 экв.). Спустя еще 1,5 ч реакционную смесь разбавляли буфером  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  и разделяли между соевым раствором и EtOAc. Органические вещества отделяли, высушивали и удаляли под вакуумом. Осадок очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением титульного соединения в виде смеси атропоизомеров.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,69 (d), 7,68 (dd), 7,53 (dd), 7,19-7,10 (m), 7,06 (d), 6,87-6,52 (m), 6,49-6,31 (m), 5,35-5,22 (m), 5,05-4,94 (m), 4,79-4,65 (m), 3,24 (dd), 3,12 (dd), 3,04-2,91 (m), 2,45 (ddt), 1,64 (d), 1,44-1,32 (m), 1,12-0,99 (m).

МС (m/z) 820,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 71.



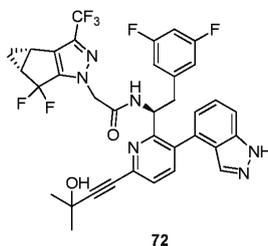
Синтез 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(3-(1,4-диметил-3-(сульфамойламино)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида (71).

Титульное соединение (71) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза 70 из примера 70, с применением 58.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,71-8,54 (m), 7,73-7,60 (m), 7,57-7,45 (m), 7,08 (d), 7,00-6,89 (m), 6,89-6,77 (m), 6,77-6,64 (m), 6,66-6,56 (m), 6,54 (s), 6,44 (d), 6,41-6,33 (m), 6,33-6,25 (m), 5,40-5,29 (m), 5,08-4,94 (m), 4,75-4,67 (m), 3,12-2,86 (m), 2,86-2,74 (m), 2,54-2,35 (m), 1,44-1,29 (m), 1,12-0,98 (m).

МС (m/z) 801,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 72.



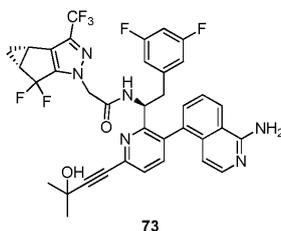
Синтез 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(1H-индазол-4-ил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида (72).

Титульное соединение (72) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 33F из примера 33, с применением 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола и 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)уксусной кислоты.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,74 (d), 8,61 (m), 7,63 (dd), 7,56-7,46 (m), 7,39 (dd), 7,32 (dd), 6,99 (d), 6,72 (tt), 6,56-6,45 (m), 6,31 (d), 6,27-6,20 (m), 5,44-5,34 (m), 5,10-4,99 (m), 4,93-4,83 (m), 4,76 (s), 3,18-3,04 (m), 2,97-2,83 (m), 2,58-2,42 (m), 1,86 (s), 1,67-1,57 (m), 1,48-1,33 (m), 1,15 (s), 1,08 (s).

МС (m/z) 697,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 73.



Синтез N-((S)-1-(3-(1-аминоизохинолин-5-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-

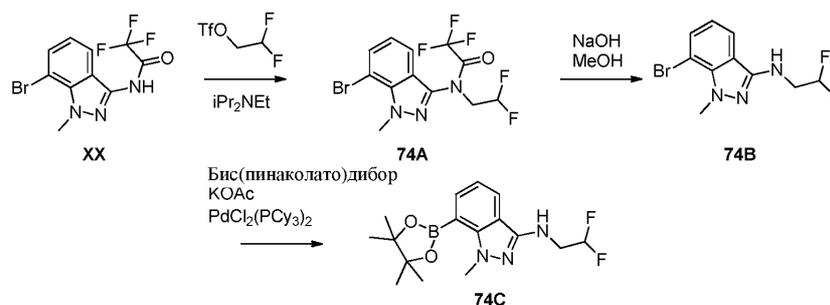
2-(3,5-дифторфенил)этил-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида (73).

Титульное соединение (73) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 33F из примера 33, с применением 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амина и 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)уксусной кислоты.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, cd<sub>3</sub>od) δ 8,89 (d), 8,76 (d), 8,47 (d), 7,90-7,84 (m), 7,81-7,73 (m), 7,68-7,50 (m), 7,32 (dd), 7,07 (dd), 6,81-6,69 (m), 6,63-6,53 (m), 6,48 (dd), 6,35-6,25 (m), 6,05 (dd), 5,07 (td), 4,86-4,71 (m), 3,25-3,09 (m), 3,03-2,92 (m), 2,55-2,45 (m), 1,65 (s), 1,48-1,38 (m), 1,16-1,07 (m).

МС (m/z) 723,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 74.



Синтез N-(7-бром-1-метил-1H-индазол-3-ил)-N-(2,2,2-трифторацетила)-2,2,2-трифторацетамида (74A).

К N-(7-бром-1-метил-1H-индазол-3-ил)-N-(2,2,2-трифторацетила)-2,2,2-трифторацетамиду (150 мг, 0,47 ммоль) в ДХЭ (2 мл) добавляли iPr<sub>2</sub>NEt (0,122 мл, 0,7 ммоль) и затем 2,2-дифторэтилтрифторметансульфонат (100 мг, 0,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 15 ч при температуре воздуха. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой. Органические вещества отделяли, высушивали и удаляли под вакуумом с получением титульного соединения, которое использовали напрямую на следующей стадии.

МС (m/z) 387,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез 7-бром-N-(2,2-дифторэтил)-1-метил-1H-индазол-3-амина (74B).

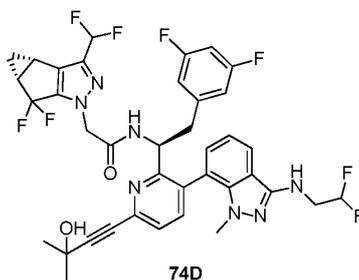
N-(7-бром-1-метил-1H-индазол-3-ил)-N-(2,2-дифторэтил)-2,2,2-трифторацетамид (0,18 г, 0,47 ммоль) растворяли в MeOH (2 мл) и подвергали воздействию водного NaOH (1 М, 3 мл). Спустя 10 мин. реакционную смесь нейтрализовали и разделяли между EtOAc и 20% водным K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>. Органические вещества отделяли, высушивали и удаляли под вакуумом с получением титульного соединения, которое использовали напрямую на следующей стадии.

МС (m/z) 290,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез N-(2,2-дифторэтил)-1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амина (74C).

Титульное соединение (74C) получали согласно способу, описанному для синтеза 27D из примера 27, с применением 74B.

МС (m/z) 338,1 [M+H]<sup>+</sup>.



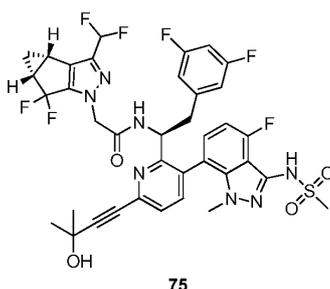
Синтез N-((S)-1-(3-(3-((2,2-дифторэтил)амино)-1-метил-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида (74D).

Титульное соединение (36C) получали в виде смеси атропоизомеров получали согласно способу, описанному для синтеза 27G из примера 27, с применением 14B и 74C.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,75 (d), 7,67 (dd), 7,52 (dd), 7,18 (d), 7,04 (t), 6,95 (t), 6,85-6,49 (m), 6,39-6,26 (m), 6,26-6,20 (m), 6,12-6,04 (m), 5,99-5,91 (m), 5,32-5,22 (m), 5,05 (t), 4,74 (s), 3,79-3,56 (m), 3,23-3,11 (m), 3,07 (dd), 3,00-2,89 (m), 2,88 (s), 2,54-2,38 (m), 1,64 (s), 1,44-1,27 (m), 1,13-0,94 (m).

МС (m/z) 772,5 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 75.



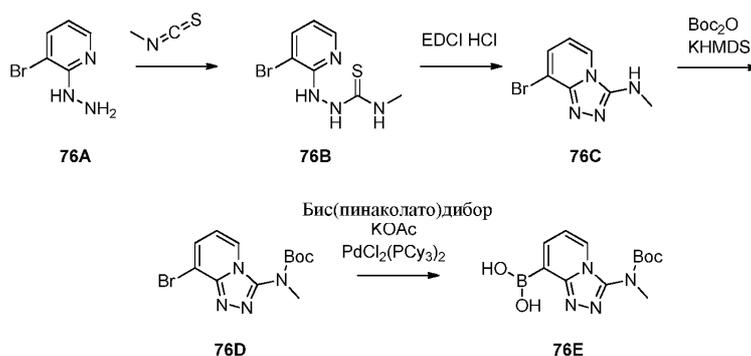
Синтез 2-((3bS,4aR)-3-(диформетил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(3-(4-фтор-1-метил-3-(метилсульфоамино)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида (75).

Титульное соединение (75) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 132С из примера 132, с применением 2-((3bS,4aR)-3-(диформетил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)уксусной кислоты.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, cd<sub>3</sub>od) δ 8,68 (dd), 7,72-7,65 (m), 7,54 (d), 7,51 (d), 7,21 (dd), 6,87-6,81 (m), 6,80-6,71 (m), 6,69 (s), 6,66-6,59 (m), 6,58 (s), 6,55 (s), 6,45-6,34 (m), 5,35-5,27 (m), 5,03-4,96 (m), 4,88 (s), 4,77 (s), 4,72 (d), 3,27-3,08 (m), 3,03-2,92 (m), 2,56-2,37 (m), 1,94 (s), 1,64 (d), 1,44-1,26 (m), 1,13-1,06 (m), 1,05-0,98 (m).

МС (m/z) 804,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 76.



Синтез 2-(3-бромпиридин-2-ил)-N-метилгидразинкарботиоамида (76B).

3-Бром-2-гидразинилпиридин (1500 мг, 7,98 ммоль) растворяли в ДХМ (50 мл) и подвергали воздействию метилизотионата (700 мг, 9,57 ммоль) в ДХМ, добавляя его по каплям. Реакционную смесь нагревали до 45°C и перемешивали в течение 2 ч. После охлаждения до температуры воздуха, твердые вещества фильтровали с получением титульного соединения.

МС (m/z) 261,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез 8-бром-N-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-амина (76C).

2-(3-Бромпиридин-2-ил)-N-метилгидразинкарботиоамид (1,6 г, 6,1 ммоль) подвергали воздействию EDCI HCl (1,76 г, 9 ммоль) в толуоле и нагревали до 105°C. Спустя 1 ч горячий толуол сливали с осадка. К осадку добавляли H<sub>2</sub>O (50 мл). Смесь тщательно смешивали и нагревали до 100°C в течение 15 мин. После охлаждения до 0°C полученные твердые вещества фильтровали с получением титульного соединения.

МС (m/z) 227,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез трет-бутил(8-бром-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)(метил)карбамата (76D).

8-Бром-N-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-амин (0,55 г, 2,42 ммоль) растворяли в ДМФА (10 мл) и подвергали воздействию KHMDS (0,58 г, 2,91 ммоль). Затем добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (0,79 г, 3,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре воздуха в течение 2 дней. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой. Органические вещества отделяли, высушивали и удаляли под вакуумом, и осадок очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения.

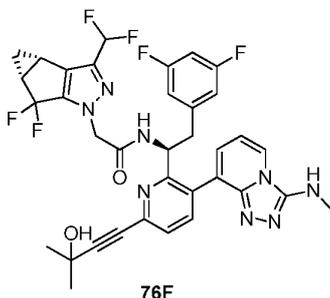
МС (m/z) 326,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (3-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил)бороновой кислоты (76E).

трет-Бутил(8-бром-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)(метил)карбамат (0,46 г, 1,41 ммоль) объединяли с бис-(пинаколато)дибором (0,54 г), KOAc (0,41 г, 0 моль) и PdCl<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,05 г) в диоксане и ДМФА. Реакционную смесь газировали аргоном в течение 10 мин и затем нагревали до 140°C в течение

2 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой. Органические вещества отделяли, высушивали и удаляли под вакуумом с получением титульного соединения в виде неочищенного продукта, содержащего побочные продукты. Указанное вещество использовали напрямую в следующей реакции.

МС (m/z) 293,0 [M+H]<sup>+</sup>.



76F

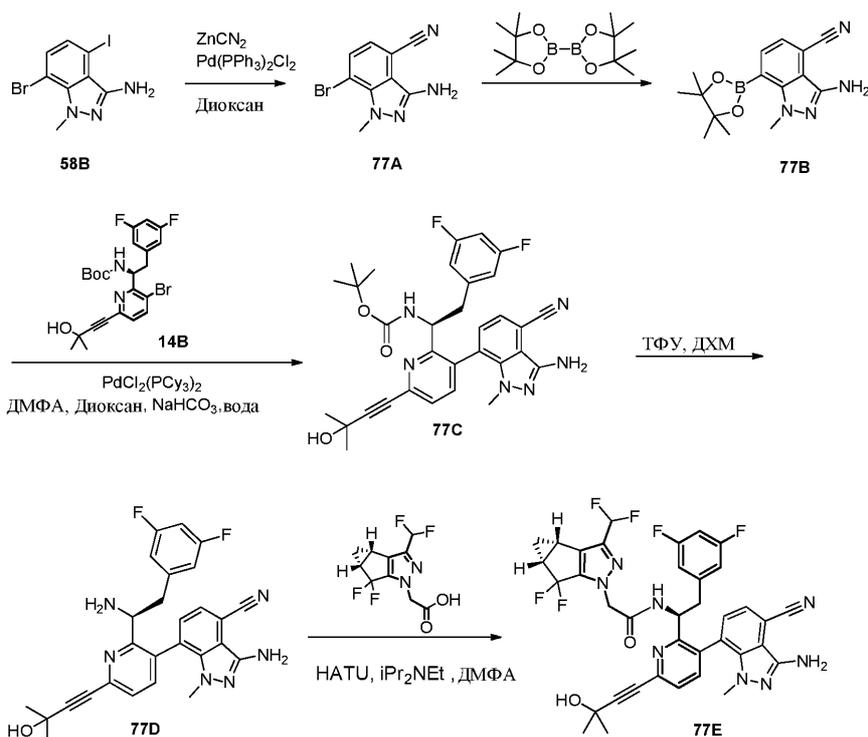
Синтез 2-((3bS,4aR)-3-(диформетил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(3-(метиламино)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида (76F).

Титульное соединение (76F) получали согласно способу, описанному для синтеза 27G из примера 27, с применением 14B и 76E.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,88 (d), 8,22 (d), 7,75 (d), 7,56 (d), 7,37 (s), 7,18 (t), 6,67 (t), 6,70-6,59 (m), 6,55-6,44 (m), 5,31-5,17 (m), 4,69 (d), 3,23-3,08 (m), 2,55-2,39 (m), 1,63 (s), 1,46-1,25 (m), 1,08-1,00 (m).

МС (m/z) 709,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 77.



Синтез 3-амино-7-бром-1-метил-1H-индазол-4-карбонитрила (77A).

К 58B (3 г, 8,5 ммоль) в диоксане (32 мл) и ДМФА (32 мл) добавляли цинк (6,7 г, 102,3 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (600 мг, 0,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 160°C, и добавляли ZnCN<sub>2</sub> (500 мг, 4,3 ммоль). Спустя час добавляли еще аликвоту ZnCN<sub>2</sub> (500 мг, 4,3 ммоль) добавляли. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли EtOAc и соевым раствором. Смесь экстрагировали 2X EtOAc, органический слой высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением титульного соединения.

МС (m/z) 251,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез 3-амино-1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-4-карбонитрила (77B).

Титульное соединение (77B) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 19C из примера 19, с применением 77A.

МС (m/z) 299,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-трет-бутил(1-(3-(3-амино-4-циано-1-метил-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (77C).

Титульное соединение (77C) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 19E из примера 19, с применением 77B.

МС (m/z) 587,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-3-амино-7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-метил-1H-индазол-4-карбонитрила (77D).

Титульное соединение (77D) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 19F из примера 19, с применением 77C.

МС (m/z) 487,2 [M+H]<sup>+</sup>.

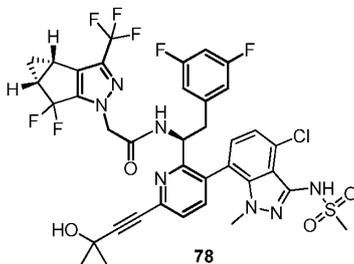
Синтез N-((S)-1-(3-(3-амино-4-циано-1-метил-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (77E).

Титульное соединение (77E) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 10A из примера 10, с применением 77D и 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)уксусной кислоты.

<sup>1</sup>H ЯМР (хлороформ-d) δ: 7,54 (t), 7,52-7,45 (m), 7,33 (d), 7,19 (t), 6,85 (t), 6,71-6,62 (m), 6,49 (d), 6,24-6,17 (m), 6,15 (d), 5,47 (d), 4,99-4,88 (m), 4,78-4,68 (m), 3,12 (s), 3,03-2,94 (m), 2,92 (s), 2,56-2,39 (m), 1,72 (s), 1,42 (q), 1,21-1,10 (m).

МС (m/z) 733,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 78.



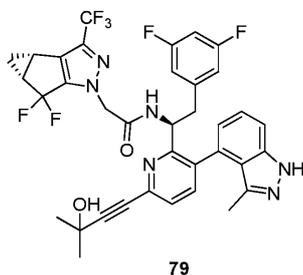
Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (78).

Титульное соединение (78) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 19G из примера 19, с применением 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)уксусной кислоты.

<sup>1</sup>H ЯМР (хлороформ-d) δ: 7,60-7,46 (m), 7,32-7,24 (m), 7,24-7,15 (m), 6,92 (d), 6,71-6,62 (m), 6,48 (s), 6,27-6,17 (m), 6,08 (d), 5,55 (d), 4,98 (q), 4,79 (d), 4,73 (d), 3,56 (d), 3,40 (d), 3,27 (s), 3,07-2,91 (m), 2,66-2,40 (m), 1,71 (s), 1,44 (q), 1,28-1,15 (m).

МС (m/z) 838,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 79.



Синтез 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(3-метил-1H-индазол-4-ил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида (79).

Титульное соединение (79) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 20F из примера 20, с применением (3-карбамоил-4-хлорфенил)бороновой кислоты и 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)уксусной кислоты.

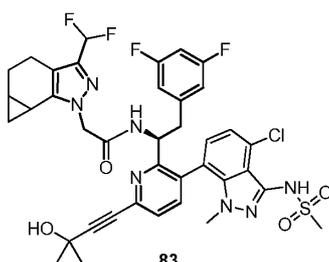
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, cd<sub>3</sub>od) δ 8,75 (d), 8,61 (d), 7,63 (dd), 7,56-7,46 (m), 7,39 (dd), 7,32 (dd), 6,99 (d), 6,72 (tt), 6,56-6,45 (m), 6,31 (d), 6,27-6,20 (m), 5,39 (dt), 5,10-4,99 (m), 4,76 (s), 3,18-3,04 (m), 2,97-2,83 (m), 2,58-2,42 (m), 1,86 (s), 1,64 (d), 1,60 (s), 1,48-1,33 (m), 1,18-1,11 (m), 1,11-1,03 (m).

МС (m/z) 711,7 [M+H]<sup>+</sup>.



МС (m/z) 858,8 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 83.



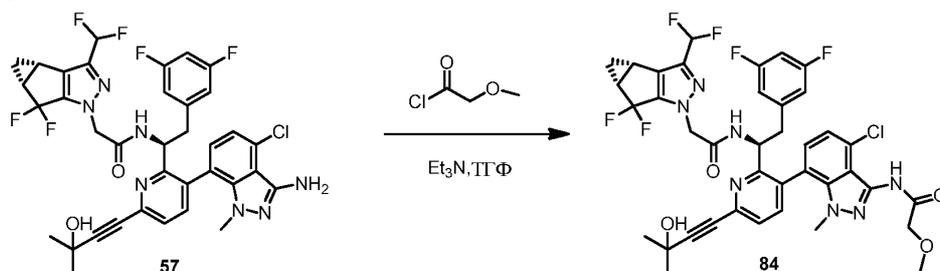
Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(3-(диформетил)-5,5а,6,6а-тетрагидроциклопропа[γ]индазол-1(4H)-ил)уксусной кислоты (83).

Титульное соединение (83) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 19G из примера 19, с применением 2-(3-(диформетил)-5,5а,6,6а-тетрагидроциклопропа[γ]индазол-1(4H)-ил)уксусной кислоты.

<sup>1</sup>H ЯМР (хлороформ-d) δ: 7,55-7,43 (m), 7,38 (d), 7,29 (d), 7,18 (d), 6,96 (dd), 6,86 (d), 6,72 (d), 6,67-6,59 (m), 6,57 (d), 6,29 (d), 6,18 (td), 4,94 (dq), 4,84-4,79 (m), 4,76 (s), 3,39 (d), 3,30 (s), 3,24 (s), 3,07 (d), 3,01-2,89 (m), 2,89-2,74 (m), 2,63-2,47 (m), 2,29-2,08 (m), 1,82-1,62 (m), 1,71 (d), 1,05 (td), 0,96 (td), 0,74 (q), 0,65 (q).

МС (m/z) 798,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 84.



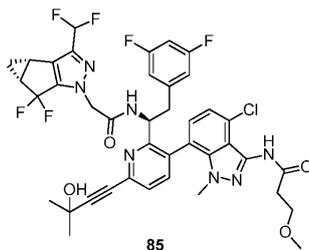
Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-3-(2-метоксиацетидамо)-1-метил-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(диформетил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетидамо (84).

В реакционный флакон, содержащий 57 (13 мг, 0,017 ммоль) в ТГФ (0,25 мл) добавляли 2-метоксиацетилхлорид (2 мг, 0,019 ммоль) и триэтиламин (0,004 мл, 0,026 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до поглощения большей части 57. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и растворяли в метаноле, и подвергали воздействию нескольких капель 2 М NaOH в течение 30 мин. Реакционную смесь затем подкисляли ТФУ и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением титульного соединения 84 в виде смеси атропоизомеров.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, cd<sub>3</sub>od) δ 8,72-8,67 (m), 7,70 (dd), 7,54 (dd), 7,22-7,13 (m), 7,08 (d), 6,87-6,59 (m), 6,50-6,36 (m), 5,32-5,25 (m), 5,02-4,94 (m), 4,72 (dd), 4,14 (d), 3,56 (s), 3,34 (s), 3,15 (dd), 3,05-2,93 (m), 2,51-2,38 (m), 1,64 (d), 1,45-1,31 (m), 1,11-1,05 (m), 1,06-0,97 (m).

МС (m/z) 815,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 85.



Синтез N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-(диформетил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетидамо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)-3-метоксипропаноида (85).

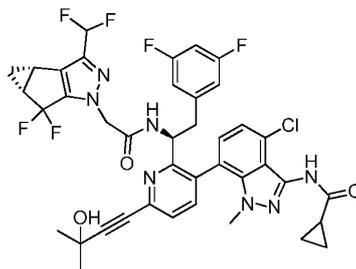
Титульное соединение (85) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 84 из примера 84, с применением 3-метоксипропаноилхлорида.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, cd<sub>3</sub>od) δ 8,75-8,65 (m), 7,69 (dd), 7,53 (dd), 7,21-7,12 (m), 7,07 (d), 6,87-6,52 (m),

6,47-6,35 (m), 5,35-5,25 (m), 4,98 (t), 4,79-4,63 (m), 3,79-3,73 (m), 3,39 (s), 3,14 (dd), 3,05-2,93 (m), 2,76-2,68 (m), 2,51-2,39 (m), 1,64 (d), 1,45-1,32 (m), 1,11-1,05 (m), 1,06-0,97 (m).

МС (m/z) 829,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 86.



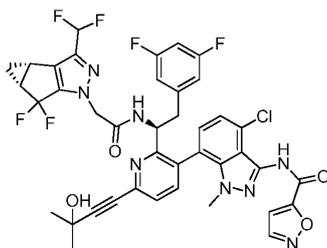
86

Синтез N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетида)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)циклопропанкарбоксамида (86).

Титульное соединение (86) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 84 из примера 84, с применением циклопропанкарбонилхлорида.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, cd<sub>3</sub>od) δ 8,75-8,52 (m), 7,69 (dd), 7,53 (dd), 7,16 (d), 7,06 (d), 6,87-6,52 (m), 6,46-6,35 (m), 5,35-5,21 (m), 4,98 (t), 4,79-4,63 (m), 3,14 (dd), 3,00 (d), 2,53-2,39 (m), 1,90 (s), 1,64 (d), 1,45-1,32 (m), 1,06-0,96 (m), 0,90 (s). МС (m/z) 811,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 87.



87

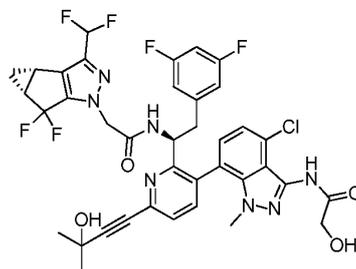
Синтез N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетида)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)изоказол-5-карбоксамида (87).

Титульное соединение (87) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 84 из примера 84, с применением изоказол-5-карбонилхлорида.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, cd<sub>3</sub>od) δ 8,71 (t), 8,60 (s), 7,72 (dd), 7,55 (dd), 7,24-7,07 (m), 6,87-6,61 (m), 6,60-6,37 (m), 5,35-5,25 (m), 5,00 (t), 4,79-4,64 (m), 3,37 (s), 3,21-3,12 (m), 3,08-2,95 (m), 2,52-2,39 (m), 1,92 (d), 1,64 (d), 1,42-1,32 (m), 1,08 (s), 1,02 (s).

МС (m/z) 838,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 88.



88

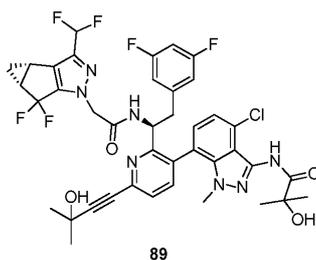
Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-3-(2-гидроксиацетида)-1-метил-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетида (88).

Титульное соединение (88) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 84 из примера 84, с применением 2-хлор-2-оксоэтилацетата.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, cd<sub>3</sub>od) δ 7,74-7,66 (m), 7,54 (dd), 7,23-7,13 (m), 7,08 (d), 6,87-6,58 (m), 6,50-6,35 (m), 5,25-5,31 (m), 4,99 (t), 4,76 (d), 4,68 (s), 4,21 (d), 3,34 (s), 3,30-3,11 (m), 3,04-2,94 (m), 2,51-2,38 (m), 1,64 (d), 1,45-1,33 (m), 1,11-1,05 (m), 1,06-0,97 (m).

МС (m/z) 802,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 89.



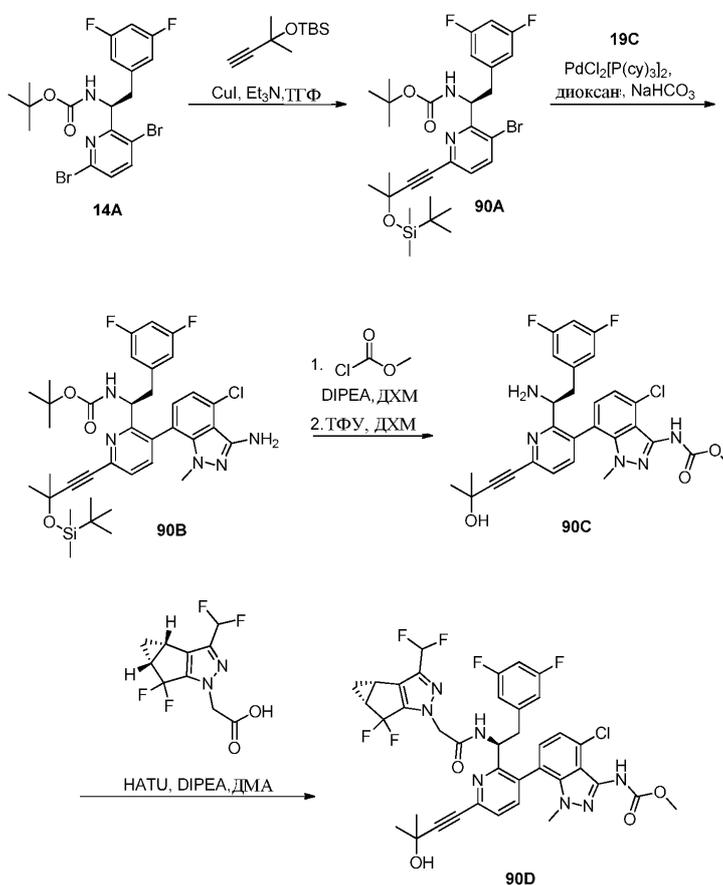
Синтез N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетиламино)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)-2-гидрокси-2-метилпропанамида (89).

Титульное соединение (89) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 84 из примера 84, с применением 1-хлор-2-метил-1-оксопропан-2-илацетата.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  8,75-8,65 (m), 7,70 (t), 7,54 (dd), 7,22-7,12 (m), 7,07 (d), 6,87-6,66 (m), 6,49-6,36 (m), 5,30-5,22 (m), 4,99 (t), 4,75 (d), 4,67 (s), 3,35 (s), 3,28-3,12 (m), 3,04-2,93 (m), 2,49-2,38 (m), 1,64 (d), 1,51 (dd), 1,43-1,33 (m), 1,08 (s), 1,05-0,98 (m).

МС (m/z) 829,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Пример 90.



Синтез (S)-трет-бутил(1-(3-бром-6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (90A).

Титульное соединение (90A) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения (14B) из примера 14, с применением трет-бутилдиметил((2-метилбут-3-ин-2-ил)окси)силана.

МС (m/z) 609,10  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез (S)-трет-бутил(1-(3-(3-амино-4-хлор-1-метил-1H-индазол-7-ил)-6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (90B).

Титульное соединение (90B) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения (19E) из примера 19, с применением (S)-трет-бутил(1-(3-бром-6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (90A) и 4-хлор-1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (19C).

МС (m/z) 710,01  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез (S)-метил(7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)карбамата (90C).

К раствору (S)-трет-бутил(1-(3-(3-амино-4-хлор-1-метил-1H-индазол-7-ил)-6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (90B) (20 мг, 0,03 ммоль) и DIPEA (0,08 мкл, 0,06 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) добавляли метилхлорформат (3,27 мкл, 0,04 ммоль). После перемешивания в течение ночи добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, экстрагировали этилацетатом и подщелачивали 2 М водным K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органический слой промывали 0,5 М NaCl и высушивали Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт в виде смеси атропоизомеров использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

МС (m/z) 554,13 [M+H]<sup>+</sup>.

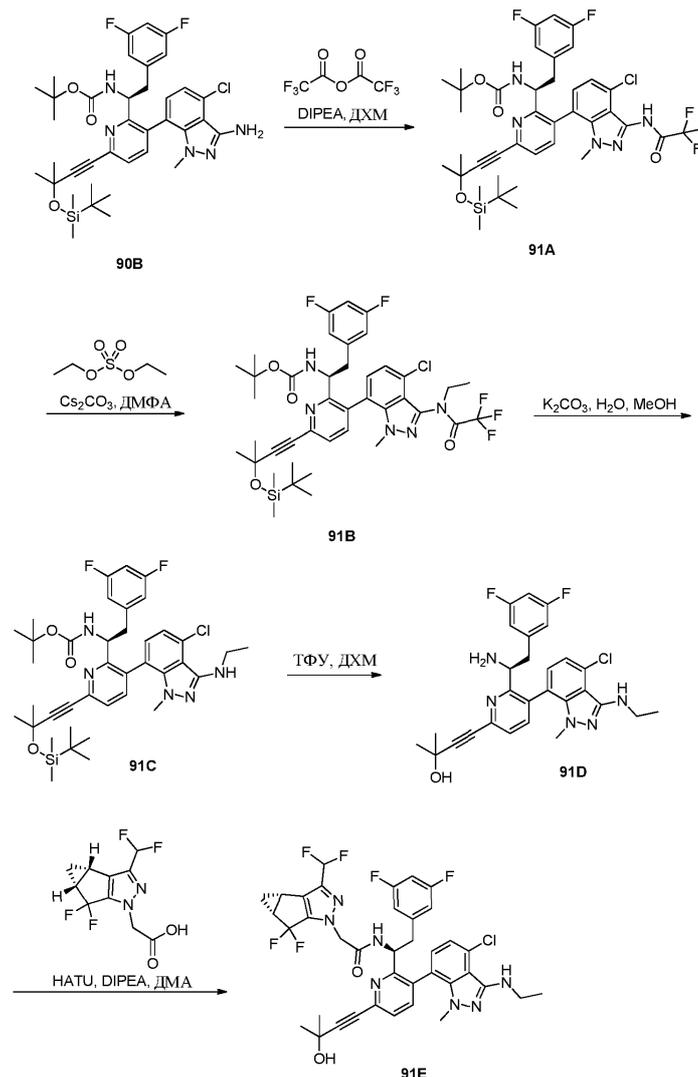
Синтез метил(4-хлор-7-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-(дифформетил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетида)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)карбамата (90D).

Титульное соединение (90D) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения (33F) из примера 33, с применением (S)-метил(7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)карбамата (90C) и 2-((3bS,4aR)-3-(дифформетил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)уксусной кислоты.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,72 (d), 8,66 (d), 7,74-7,63 (m), 7,59-7,48 (m), 7,20-7,14 (m), 7,07 (d), 6,87-6,53 (m), 6,46-6,33 (m), 5,35-5,26 (m), 5,05-4,95 (m), 4,80-4,64 (m), 3,75 (d), 3,33 (s), 3,28-3,07 (m), 2,99 (q), 2,53-2,39 (m), 1,64 (s), 1,50-1,28 (m), 1,09 (d), 1,06-0,99 (m).

МС (m/z) 800,15 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 91.



Синтез (S)-трет-бутил(1-(6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(4-хлор-1-метил-3-(2,2,2-трифторацетида)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата

(91A).

К раствору (S)-трет-бутил(1-(3-(3-амино-4-хлор-1-метил-1H-индазол-7-ил)-6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (90B) (93 мг, 0,13 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) добавляли DIPEA (34,14 мкл, 0,2 ммоль) и затем трифторуксусный ангидрид (25,5 мкл, 0,18 ммоль).

После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, продукт экстрагировали дихлорметаном и водой. Органический слой высушивали  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения.

МС (m/z) 806,04  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез (S)-трет-бутил(1-(6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(4-хлор-3-(N-этил-2,2,2-трифторацетиламино)-1-метил-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (91B).

К раствору (S)-трет-бутил(1-(6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(4-хлор-3-(2,2,2-трифторацетиламино)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (91A) (20 мг, 0,02 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) добавляли карбонат цезия (20,2 мг, 0,06 ммоль) и затем диэтилсульфат (4,6 мг, 0,03 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и водой. Органический слой высушивали  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Синтез (S)-трет-бутил(1-(6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(4-хлор-3-(этиламино)-1-метил-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (91C).

К раствору (S)-трет-бутил(1-(6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(4-хлор-3-(N-этил-2,2,2-трифторацетиламино)-1-метил-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (21 мг) (91B) в метаноле (0,5 мл) добавляли 2 М водный  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,25 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Смесь экстрагировали этилацетатом и водой. Органический слой высушивали  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Синтез (S)-4-(6-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-5-(4-хлор-3-(этиламино)-1-метил-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)-2-мутилбут-3-ин-2-ола (91D).

Титульное соединение (91D) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения (90C) из примера 90, с применением (S)-трет-бутил(1-(6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(4-хлор-3-(этиламино)-1-метил-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (91C).

МС (m/z) 524,55  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

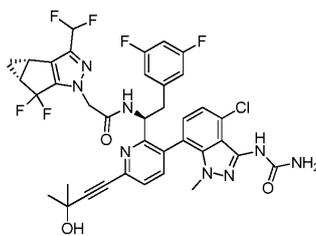
Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-3-(этиламино)-1-метил-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пирозол-1-ил)ацетамида (91E)

Титульное соединение (91E) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения (90D) из примера 90, с применением (S)-4-(6-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-5-(4-хлор-3-(этиламино)-1-метил-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)-2-мутилбут-3-ин-2-ола (91D).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,73- 7,60 (m), 7,58-7,48 (m), 7,12 (d), 7,04 (d), 6,93 (d), 6,85-6,79 (m), 6,78-6,71 (m), 6,71-6,66 (m), 6,67-6,58 (m), 6,58-6,53 (m), 6,49-6,32 (m), 6,32-6,28 (m), 5,26-5,20 (m), 5,04 (t), 4,80-4,67 (m), 4,10 (q), 3,42-3,28 (m), 3,27-3,17 (m), 3,17-3,05 (m), 3,05-2,91 (m), 2,82 (s), 2,53-2,40 (m), 2,01 (s), 1,64 (s), 1,41-1,21 (m), 0,96-0,82 (m).

МС (m/z) 770,15  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 92.



92

Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-уреидо-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пирозол-1-ил)ацетамида (92).

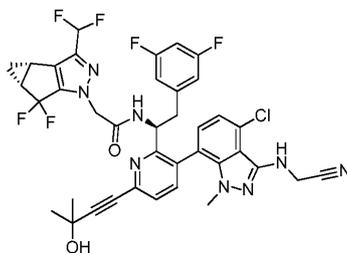
К раствору N-((S)-1-(3-(3-амино-4-хлор-1-метил-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-

тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида (57) (30 мг, 0,04 ммоль) в уксусной кислоте (0,4 мл) добавляли раствор цианата калия (3,9 мг, 0,049 ммоль) в воде (0,05 мл). После перемешивания при 50°C в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением титульного продукта в виде смеси атропоизомеров.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,72 (dd), 7,69 (dd), 7,54 (dd), 7,22-7,10 (m), 7,04 (d), 6,88-6,52 (m), 6,47-6,32 (m), 5,31-5,22 (m), 5,03-4,92 (m), 4,76 (s), 4,72 (d), 3,28 (s), 3,18-3,10 (m), 3,04-2,94 (m), 2,94 (s), 2,53-2,40 (m), 1,64 (s), 1,46-1,25 (m), 1,12-1,05 (m), 1,05-0,99 (m).

МС (m/z) 785,15 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 93.



93

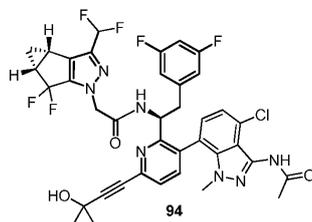
Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-3-((цианометил)амино)-1-метил-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида (93).

Титульное соединение (93) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения (91D) из примера 91, с применением бромацетонитрила вместо диэтилсульфата во время синтеза соединения (91B).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,69 (d), 8,63-8,55 (m), 7,67 (dd), 7,56-7,48 (m), 7,11 (d), 6,99 (d), 6,86 (dd), 6,78-6,72 (m), 6,70 (d), 6,67-6,60 (m), 6,57 (d), 6,45-6,31 (m), 5,35-5,28 (m), 5,08-5,00 (m), 4,77 (s), 4,73 (s), 4,35-4,23 (m), 3,20 (s), 3,12 (dd), 3,05-2,92 (m), 2,89 (s), 2,54-2,39 (m), 1,64 (s), 1,44-1,30 (m), 1,12-1,07 (m), 1,07-1,01 (m).

МС (m/z) 828,18 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 94.



94

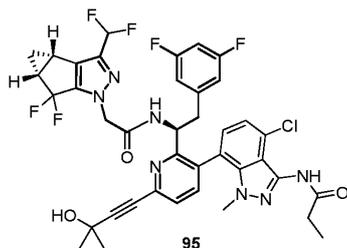
Синтез N-((S)-1-(3-(3-ацетидамо-4-хлор-1-метил-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида (94).

Титульное соединение (94) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 84 из примера 84, с применением ацетилхлорида.

<sup>1</sup>H ЯМР (хлороформ-d) δ: 7,63- 7,57 (m), 7,54-7,48 (m), 7,25-7,22 (m), 6,97 (d), 6,70 (t), 6,70-6,63 (m), 6,48 (t), 6,24 (d), 6,19 (d), 6,15 (d), 5,63-5,55 (m), 4,99 (q), 4,76 (d), 4,70 (d), 3,29 (s), 3,09-2,94 (m), 2,55-2,40 (m), 2,30 (d), 1,72 (d), 1,41 (q), 1,21-1,12 (m).

МС (m/z) 784,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 95.



95

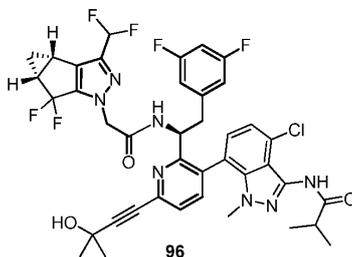
Синтез N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетида)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)пропионамида (95).

Титульное соединение (95) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 84 из примера 84, с применением пропионилхлорида.

<sup>1</sup>H ЯМР (хлороформ-d) δ: 7,62-7,43 (m), 7,35-7,17 (m), 6,95 (d), 6,71 (t), 6,69-6,62 (m), 6,53-6,44 (m), 6,30-6,16 (m), 6,12 (d), 5,61-5,50 (m), 4,96 (q), 4,75 (d), 4,70 (d), 3,28 (s), 3,07 (s), 2,95 (d), 2,56 (qd), 2,61-2,36 (m), 1,71 (s), 1,41 (q), 1,36-1,21 (m), 1,20-1,08 (m).

МС (m/z) 798,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 96.



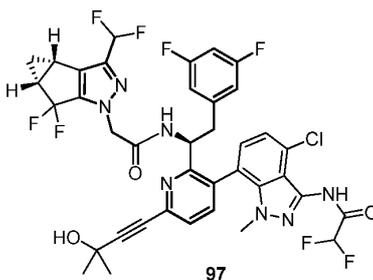
Синтез N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетиамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)изобутирамида (96).

Титульное соединение (96) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 84 из примера 84, с применением изобутирилхлорида.

<sup>1</sup>H ЯМР (хлороформ-d) δ: 7,59-7,52 (m), 7,48 (dd), 7,31- 7,23 (m), 7,22 (s), 6,94 (d), 6,70 (t), 6,69-6,61 (m), 6,48 (d), 6,22 (d), 6,18 (d), 6,11 (d), 5,56 (d), 4,96 (q), 4,75 (d), 4,69 (d), 3,28 (s), 3,15 (s), 3,09 (s), 2,96 (d), 2,72 (s), 2,55-2,40 (m), 1,71 (s), 1,41 (q), 1,33 (s), 1,21-1,13 (m).

МС (m/z) 813,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 97.

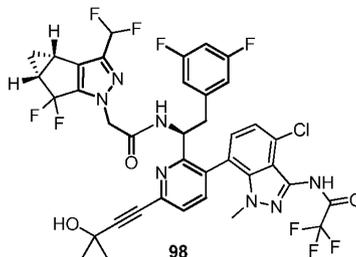


Синтез N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетиамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)-2,2-дифторацетиамида (97).

Титульное соединение (97) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 84 из примера 84, с применением 2,2-дифторуксусного ангидрида.

<sup>1</sup>H ЯМР (хлороформ-d) δ: 8,80 (d), 7,63-7,55 (m), 7,54-7,46 (m), 7,43-7,30 (m), 7,30-7,23 (m), 6,99 (d), 6,71 (t), 6,70-6,63 (m), 6,53-6,46 (m), 6,25 (d), 6,19 (d), 6,17-6,11 (m), 6,04-5,95 (m), 5,65-5,53 (m), 4,98 (q), 4,79-4,73 (m), 4,69 (d), 3,33 (s), 3,12 (s), 3,07-2,94 (m), 2,60-2,34 (m), 1,71 (s), 1,41 (q), 1,26 (s), 1,23-1,12 (m) МС (m/z) 820,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 98.



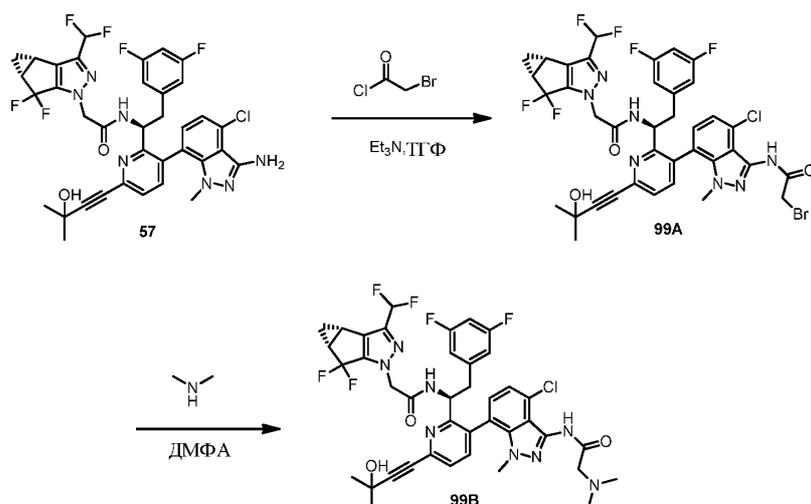
Синтез N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетиамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)-2,2,2-трифторацетиамида (98).

Титульное соединение (98) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 84 из примера 84, с применением 2,2,2-трифторуксусного ангидрида.

<sup>1</sup>H ЯМР (хлороформ-d) δ: 8,77-8,72 (m), 8,69-8,63 (m), 7,56-7,43 (m), 7,31- 7,19 (m), 7,18-7,06 (m), 7,01-6,95 (m), 6,71 (t), 6,70-6,61 (m), 6,52-6,45 (m), 6,24-6,16 (m), 6,11 (d), 5,60-5,52 (m), 4,93 (q), 4,75 (d), 4,69 (d), 3,32 (s), 3,10 (s), 3,01-2,91 (m), 2,57-2,38 (m), 2,23-2,02 (m), 1,72 (s), 1,47-1,37 (m), 1,25 (s), 1,22-1,12 (m).

МС (m/z) 838,8 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 99.



Синтез 2-бром-N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетида)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)ацетида (99А).

В реакционный флакон, содержащий 57 (32 мг, 0,043 ммоль) в ТГФ (0,25 мл), добавляли 2-бромацетилхлорид (7 мг, 0,047 ммоль) и триэтиламин (0,009 мл, 0,06 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до поглощения большей части 57. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали для следующей реакции.

МС (m/z) 862,1 [M+H]<sup>+</sup>.

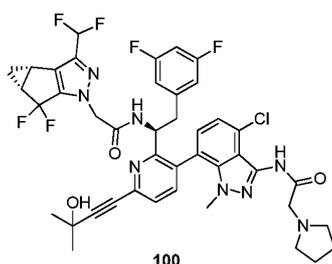
Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-3-(2-(диметиламино)ацетида)-1-метил-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетида (99В).

Неочищенное вещество 99А растворяли в ДМФА (0,1 мл) и подвергали воздействию избытка диметиламина при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь затем подкисляли ТФУ и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением титульного соединения 99В в виде смеси атропоизомеров.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, cd<sub>3</sub>od) δ 8,90-8,69 (m, 1H), 7,73- 7,65 (m, 1H), 7,59-7,49 (m, 1H), 7,23- 7,06 (m, 1H), 6,89-6,59 (m, 2H), 6,53-6,29 (m, 3H), 5,03-4,93 (m, 1H), 4,80-4,68 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,38-2,96 (m, 9H), 2,91-2,73 (m, 2H), 2,61-2,33 (m, 2H), 1,64 (s, 6H), 1,43-1,28 (m, 1H), 1,15-0,98 (m, 1H).

МС (m/z) 829,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 100.



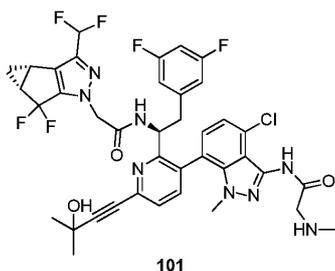
Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(2-(пирролидин-1-ил)ацетида)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетида (100).

Титульное соединение (100) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 99В из примера 99, с применением пирролидина.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, cd<sub>3</sub>od) δ 8,87-8,69 (m), 7,73-7,68 (m), 7,59-7,49 (m), 7,20 (s), 7,10 (s), 6,90-6,69 (m), 6,45-6,32 (m), 5,30-5,25 (m), 5,03-4,98 (m), 4,79-4,63 (m), 4,37 (s), 3,82-3,64 (m), 3,35 (s), 3,24-3,19 (m), 3,01 (s), 2,51-2,43 (m, 2H), 2,30-2,13(m), 1,64 (d), 1,42-1,25 (m), 1,10 (s), 1,00 (s).

МС (m/z) 854,4 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 101.



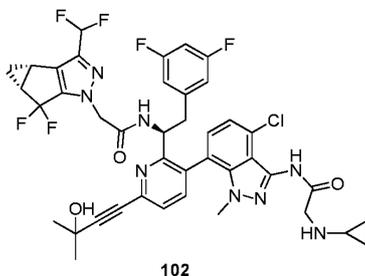
Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(2-(метиламино)ацетида)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (101).

Титульное соединение (101) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 99В из примера 99, с применением метиламина.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, cd<sub>3</sub>od) δ 8,85-8,65 (m), 7,79-7,62 (m), 7,60-7,50 (m), 7,21-7,15 (m), 7,13-7,09 (m), 6,91-6,50 (m), 6,45-6,23 (m), 5,32-5,21 (m), 5,00-4,98 (m), 4,82-4,68 (m), 4,20-4,15 (s), 4,14-4,08 (s), 3,35 (s), 3,13-3,08 (m), 3,03-2,98 (m), 2,81 (s), 2,48-2,43 (m), 1,64 (d), 1,50-1,29 (m), 1,12-1,05 (m), 1,03-0,98 (m).

МС (m/z) 814,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 102.



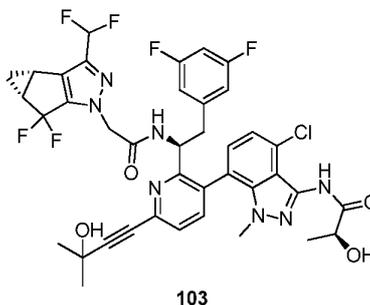
Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-3-(2-(циклопропиламино)ацетида)-1-метил-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (102).

Титульное соединение (102) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 99В из примера 99, с применением циклопропиламина.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, cd<sub>3</sub>od) δ 8,74-8,69 (m), 7,74-7,65 (m), 7,59-7,49 (m), 7,19 (s), 7,12 (s) 6,91-6,53 (m), 6,38 (m), 5,35-5,20 (m), 5,01-4,94 (m), 4,79-4,64 (m), 4,21 (s), 3,35 (s), 3,03-2,98 (m), 2,91-2,86 (m), 2,53-2,38 (m), 1,64 (s), 1,45-1,36 (m), 1,11-0,70 (m).

МС (m/z) 840,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 103.



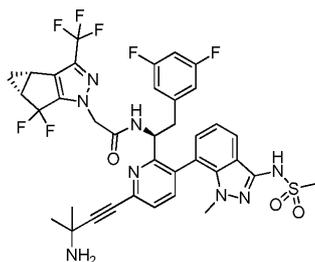
Синтез (S)-N-(4-хлор-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетида)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)-2-гидроксипропанамида (103).

Титульное соединение (103) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 84 из примера 84, с применением (S)-1-хлор-1-оксипропан-2-илацетата.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, cd<sub>3</sub>od) δ 8,72-8,64 (m), 7,70 (dd), 7,54 (dd), 7,22-7,12 (m), 7,07 (d), 6,87-6,66 (m), 6,50-6,36 (m), 5,30-5,25 (m), 4,99 (t), 4,75 (d), 4,68 (s), 4,38-4,28 (m), 3,33 (s), 3,26-3,12 (m), 3,04-2,93 (m), 2,52-2,38 (m), 1,64 (d), 1,50 (dd), 1,43-1,31 (m), 1,10-1,05 (m), 1,04-0,98 (m).

МС (m/z) 815,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 104.



104

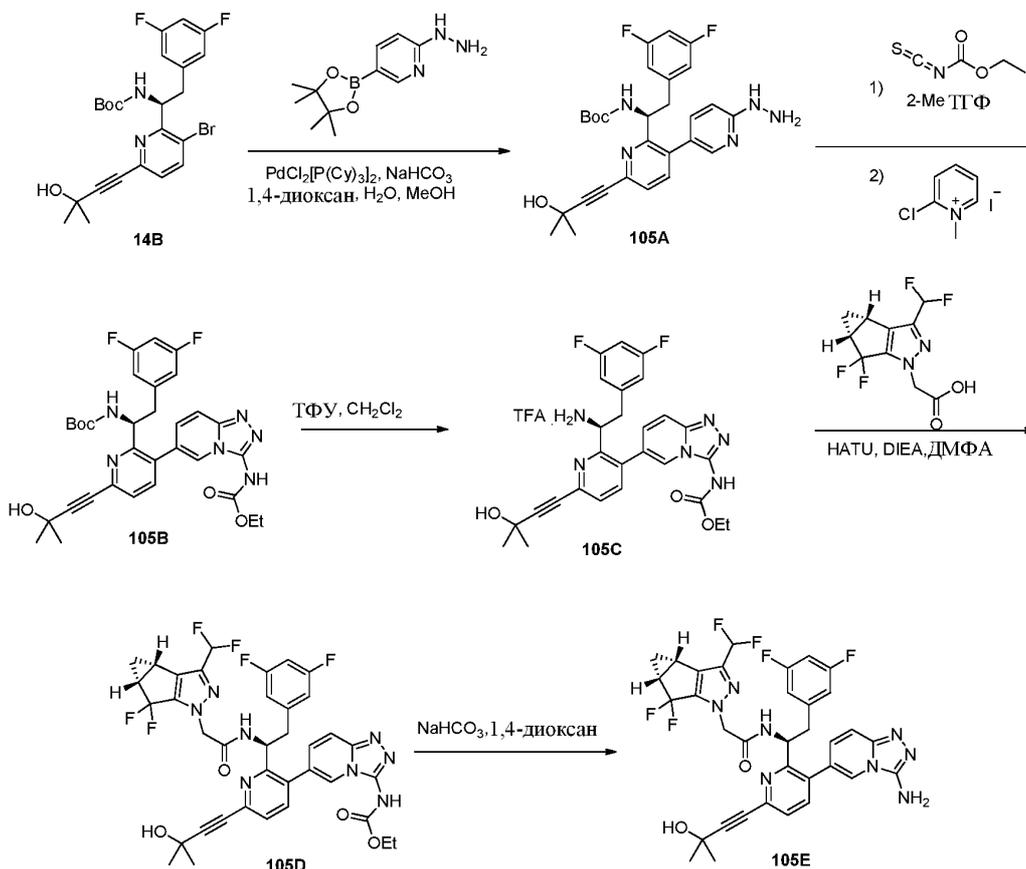
Синтез N-((S)-1-(6-(3-амино-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (104).

Титульное соединение (104) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения (61) из примера 61, с применением 2-метилбут-3-ин-2-амина.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,71 (d), 7,89-7,81 (m), 7,78 (t), 7,63 (dd), 7,27 (dd), 7,20 (dd), 7,10 (dd), 6,79-6,71 (m), 6,68-6,58 (m), 6,52 (dd), 6,40-6,27 (m), 5,33-5,24 (m), 5,02 (q), 4,80-4,68 (m), 3,32 (s), 3,28-3,20 (m), 3,18 (s), 3,16-3,10 (m), 3,04-2,91 (m), 2,58-2,40 (m), 1,83 (s), 1,47-1,36 (m), 1,15-1,10 (m), 1,08-1,02 (m).

МС (m/z) 803,13 [M+H] $^+$ .

## Пример 105.



Синтез (S)-трет-бутил(2-(3,5-дифторфенил)-1-(6'-гидразинил-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-[3,3'-бипиридин]-2-ил)этил)карбамата (105A).

В пробирку для микроволнового реактора помещали соединение 14B (50 мг, 0,1 ммоль), 2-гидразинил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (36 мг, 0,15 ммоль), карбонат калия (42 мг, 0,3 ммоль) и дихлор-бис-(трициклогексилфосфин)палладий(II) (4 мг, 0,005 ммоль). К смеси добавляли добавляли 1,4-диоксан (2 мл), воду (0,5 мл) и MeOH (0,3 мл). Смесь нагревали до 150°C в течение 10 мин в микроволновом синтезаторе. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой. Органический слой отделяли и промывали солевым раствором, затем высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения 105A.

МС (m/z): 524,10 [M+H] $^+$ .

Синтез Вос-(S)-этил(6-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)карбамата (105B).

К реакционной смеси соединения 105A (28 мг, 0,053 ммоль) в 0,5 мл 2-метилтетрагидрофурана добавляли этоксикарбонилизотиоцианат (7 мг, 0,053 ммоль), и реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 1 мин. Растворитель удаляли под вакуумом. Осадок растворяли в 0,5 мл метилхлорида и к нему добавляли йодид 2-хлор-1-метилпиридиния (12 мг, 0,046 ммоль) и затем триэтиламин (0,08 мл, 0,057 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 мин. Растворитель удаляли под вакуумом и осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения 105B.

МС (m/z): 621,07 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-этил(6-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)карбамата (105C).

Соединение 105B (14 мг, 0,023 ммоль) растворяли в 1 мл метилхлорида, и к нему добавляли 0,15 мл ТФУ. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Растворитель удаляли с получением титульного соединения 105C в виде соли ТФУ.

МС (m/z): 521,09 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез этил(6-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамидо)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)карбамата (105D).

Титульное соединение (105D) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 37E из примера 37, с применением 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)уксусной кислоты и соединения 105C.

МС (m/z) 767,18 [M+H]<sup>+</sup>.

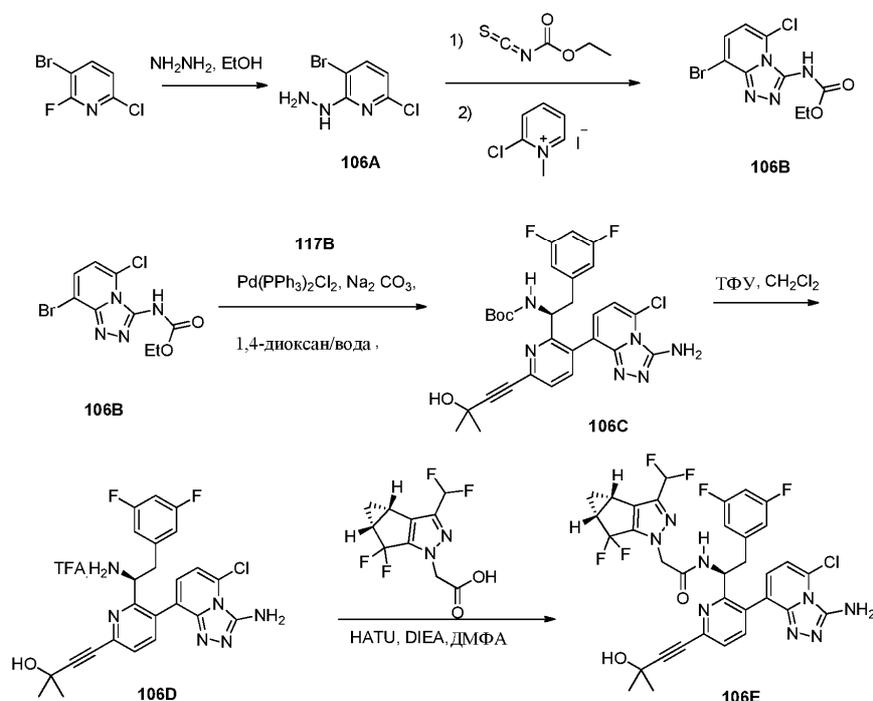
Синтез N-((S)-1-(3-(3-амино-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (105E).

Соединение 105D (15,3 мг, 0,05 ммоль) растворяли в 2 мл 1,4-диоксана, и к нему добавляли 0,5 мл водного раствора 1 М бикарбоната натрия. Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе в течение 1 ч при 140°C. Растворитель удаляли и осадок очищали при помощи ОФ-ВЭЖХ с получением титульного соединения 105E.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>): δ 8,08 (s), 7,81-7,60 (m), 7,57-7,38 (m), 6,77-6,70 (m), 6,61 (t), 6,52-6,35 (m), 5,36 (t), 4,81 (d), 3,15 (d), 2,59-2,27 (m), 1,63 (s), 1,48-1,20 (m), 1,10-0,78 (m).

МС (m/z): 695,30 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 106.



Синтез 3-бром-6-хлор-2-гидразинилпиридина (106A).

К смеси 3-бром-6-хлор-2-фторпиридина (6 г, 28,5 ммоль) в 200 мл этанола добавляли 14 мл гидразинмоногидрата. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, и затем удаляли большую часть растворителя. Осадок собирали путем вакуумной фильтрации с получением ти-

тульного соединения 106А.

МС (m/z): 223,97 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез этил(8-бром-5-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)карбамата (106В).

Титульное соединение (106В) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 105В из примера 105, с применением соединения 106А.

МС (m/z) 321,01 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-трет-бутил(1-(3-(3-амино-5-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (106С).

В пробирку для микроволнового реактора помещали соединение 117В (48 мг, 0,1 ммоль), соединение 106В (40 мг, 0,13 ммоль), карбонат натрия (33 мг, 0,03 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>[PPh<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (8 мг, 0,01 ммоль). К смеси добавляли 2,5 мл 1,4-диоксана и 0,5 мл воды. Смесь нагревали до 170°C в течение 20 мин в микроволновом синтезаторе. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь разделяли между EtOAc и водой. Органический слой отделяли и промывали соевым раствором, затем высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением титульного соединения 106С.

МС (m/z): 583,01 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-4-(6-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-5-(3-амино-5-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил)пиридин-2-ил)-2-мутилбут-3-ин-2-ола (106D).

Титульное соединение (106D) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 105С из примера 105, с применением соединения 106С.

МС (m/z) 483,28 [M+H]<sup>+</sup>.

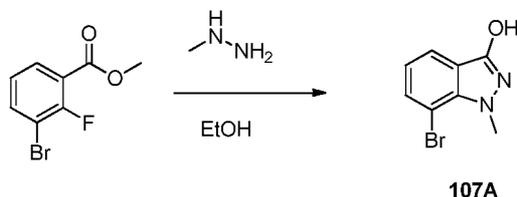
Синтез N-((S)-1-(3-(3-амино-5-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (106E).

Титульное соединение (106E) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 37E из примера 37, с применением 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)уксусной кислоты и соединения 106D.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>): δ 8,79 (d), 7,71 (d), 7,52 (d), 7,04 (d), 6,69-6,63 (m), 6,68 (t), 6,59-6,36 (m), 5,41-5,12 (m), 4,75-4,48 (m), 3,25-2,97 (m), 2,55-2,35 (m), 1,62 (s), 1,38 (q), 1,12-0,96 (m).

МС (m/z): 729,24 [M+H]<sup>+</sup>.

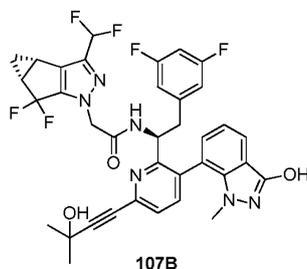
Пример 107.



Синтез 7-бром-1-метил-1H-индазол-3-ола (107А).

В реакционный флакон, содержащий метил 3-бром-2-фторбензоат (1 г, 4,5 ммоль) в этаноле (5 мл), добавляли метилгидразин (0,29 мл, 6 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали до 125°C в течение ночи. После охлаждения реакцию смесь подвергали воздействию воды, и полученное твердое вещество собирали путем фильтрации с получением титульного продукта 107А.

МС (m/z) 229,1 [M+2H]<sup>+</sup>.



Синтез 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(1-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида (107В).

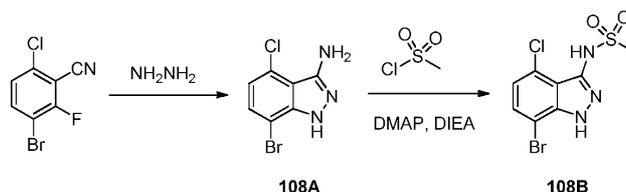
Титульное соединение (107В) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 117F из примера 117, с применением 107А и 117В.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, cd<sub>3</sub>od) δ 8,61 (d), 7,79-7,63 (m), 7,52 (dd), 7,28-7,21 (m), 7,12 (t), 7,02 (t), 6,76-6,67 (m), 6,66-6,54 (m), 6,40 (d), 6,34-6,27 (m), 5,26 (t), 5,17-5,07 (m), 4,83-4,74 (m), 3,24 (dd), 3,12-2,88 (m), 2,75

(s), 2,55-2,42 (m), 1,64 (s), 1,45-1,35 (m), 1,14-1,06 (m).

МС (m/z) 121,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 108.



Синтез 7-бром-4-хлор-1H-индазол-3-амина (108A).

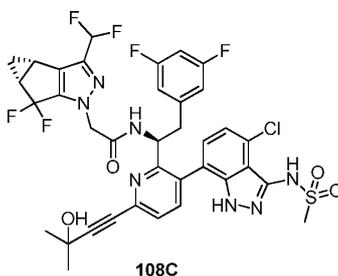
Во флаконе для микроволнового реактора раствор 3-бром-2-фторбензонитрила (1 г, 4,26 ммоль) в этаноле (5 мл) подвергали воздействию гидразина (0,85 мл, 17 ммоль), герметично закрывали и нагревали до 120°C в микроволновом реакторе в течение 35 мин. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и неочищенный продукт разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали водой (30 мл), затем 2 М NaCl (вод, 30 мл). Органические вещества высушивали Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением титального соединения.

МС (m/z) 247,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез N-(7-бром-4-хлор-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (1086).

К перемешиваемому раствору 108A (161 мг, 0,65 ммоль), 4-диметиламинопиридина (4 мг, 0,03 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,28 мл, 1,6 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C по каплям добавляли метансульфонилхлорид (156 мг, 1,3 ммоль). Ледяную ванну убрали сразу после добавления и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь промывали водой, высушивали Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт разбавляли EtOH (10 мл) и подвергали воздействию 8н. NaOH (3,3 мл). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 0,5 ч. Этанол удаляли под вакуумом, pH доводили до ~ 2 при помощи 1,0 НCl, затем экстрагировали EtOAc. Органические вещества высушивали Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. The продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением титального соединения.

МС (m/z) 325,9 [M+H]<sup>+</sup>.



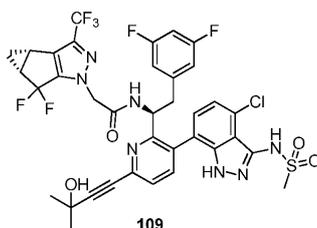
Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (108C).

Титальное соединение (108C) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 117F из примера 117, с применением 108B и 117B.

МС (m/z) 807,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Время удерживания ВЭЖХ 6,96 мин (2-98% ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислоты, 8,5 мин градиент на колонке Phenomenex Kinetex C18).

Пример 109.



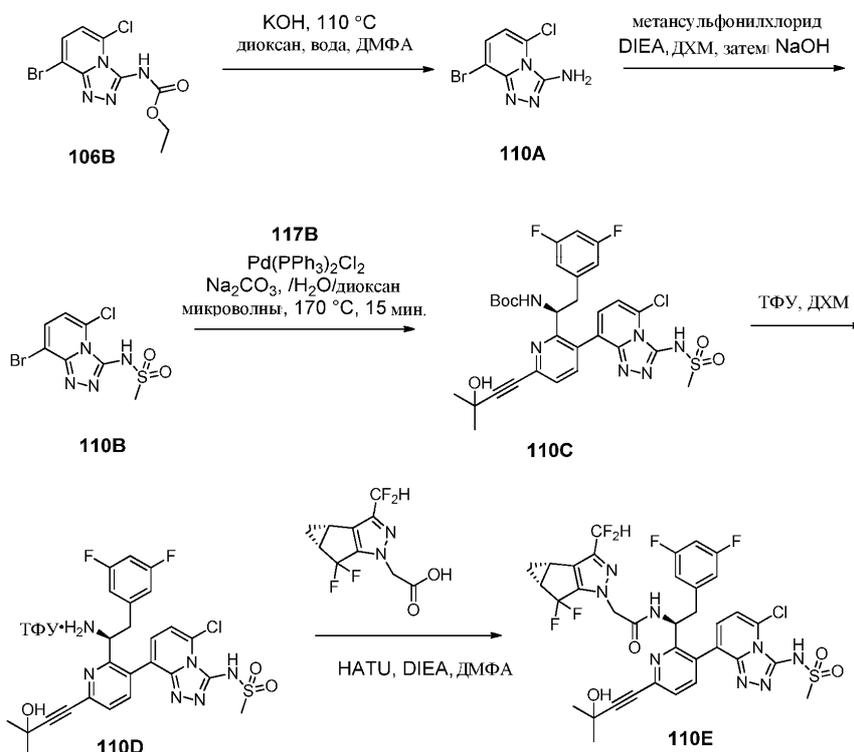
Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (109).

Титальное соединение (109) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 117F из примера 117, с применением 108B, 117B и 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)уксусной кислоты.

МС (m/z) 824,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Время удерживания ВЭЖХ 7,16 мин (2-98% ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислоты, 8,5 мин градиент на колонке Phenomenex Kinetex C18).

Пример 110.



Синтез 8-бром-5-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-амина (110А).

К раствору соединения 106В (2,1 г, 6,6 ммоль) в смеси диоксана (90 мл), воды (15 мл) и ДМФА (9 мл), добавляли КОН (0,37 г, 6,6 ммоль). Смесь нагревали при 110°С в течение ночи. После удаления летучих веществ под вакуумом осадок очищали при помощи колоночной хроматографии с силикагелем с получением титального соединения 110А.

МС (m/z) 248,95 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез N-(8-бром-5-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)метансульфонамида (110В).

К раствору соединения 110А (80 мг, 0,3 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли DIEA (0,42 г, 3 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,19 г, 2 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин летучие вещества удаляли под вакуумом. Осадок растворяли в смеси ТГФ (2 мл), MeOH (2 мл) и 2н. NaOH (2 мл) и перемешивали в течение 15 мин. После удаления летучих веществ осадок очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением титального соединения.

МС (m/z) 326,82 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-трет-бутил(1-(3-(5-хлор-3-(метилсульфонамидо)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (110С).

Титальное соединение (110С) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 117D из примера 117, с применением соединения 110В и 117В.

МС (m/z) 661,02 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез ТФУ соли (S)-N-(8-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-5-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)метансульфонамида (110D).

Титальное соединение (110D) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 19F из примера 19, с применением соединения 110С.

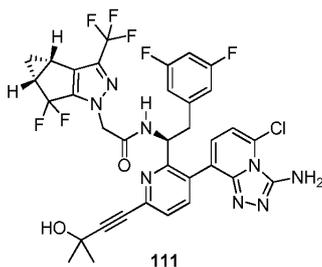
МС (m/z) 561,00 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез N-((S)-1-(3-(5-хлор-3-(метилсульфонамидо)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (110Е).

Титальное соединение (110Е) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 10А из примера 10, с применением соединения 110D и 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)уксусной кислоты. Время удерживания ВЭЖХ 6,63 мин (2-98% ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислоты, 8,5 мин градиент на колонке Phenomenex Kinetex C18 4,6×100 мм).

МС (m/z) 807,16 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 111.



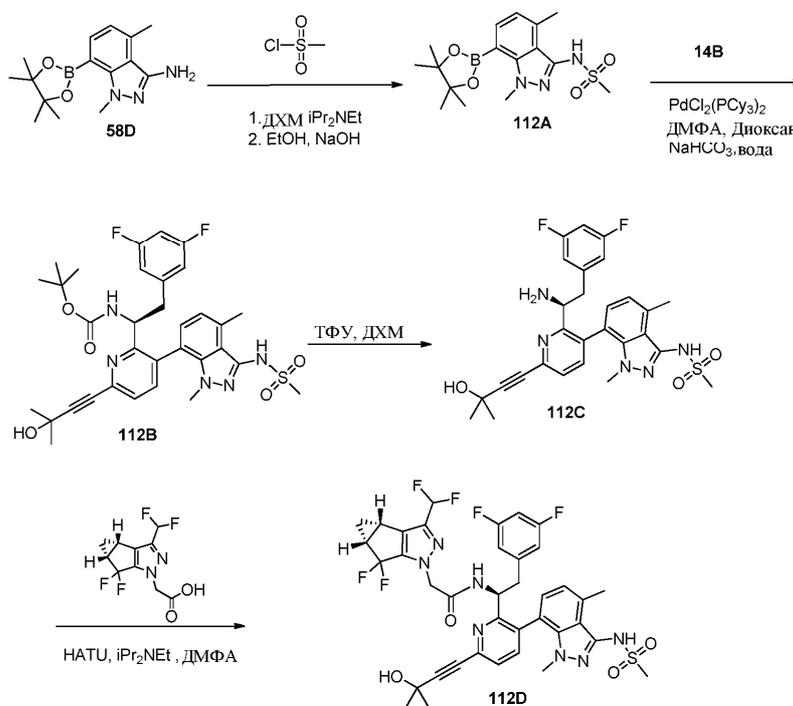
Синтез N-((S)-1-(3-(3-амино-5-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида (111).

Титульное соединение (111) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 106E из примера 106, с применением 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)уксусной кислоты и 106D.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>): δ 8,83 (d), 7,72 (d), 7,51 (d), 6,98 (d), 6,64 (t), 6,58-6,44 (m), 5,41-5,18 (m), 4,74 (s), 3,27-2,96 (m), 2,67-2,18 (m), 1,62 (s), 1,40 (q), 1,17-0,99 (m).

МС (m/z): 747,30 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 112.



Синтез N-(1,4-диметил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (112A).

Титульное соединение (112A) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 19D из примера 19, с применением 58D.

МС (m/z) 366,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-трет-бутил(2-(3,5-дифторфенил)-1-(3-(1,4-диметил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)этил)карбамата (112B).

Титульное соединение (112B) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 19E из примера 19, с применением 112A.

МС (m/z) 654,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-N-(7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-1,4-диметил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (112C).

Титульное соединение (112C) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 19F из примера 19, с применением 112B.

МС (m/z) 554,2 [M+H]<sup>+</sup>.

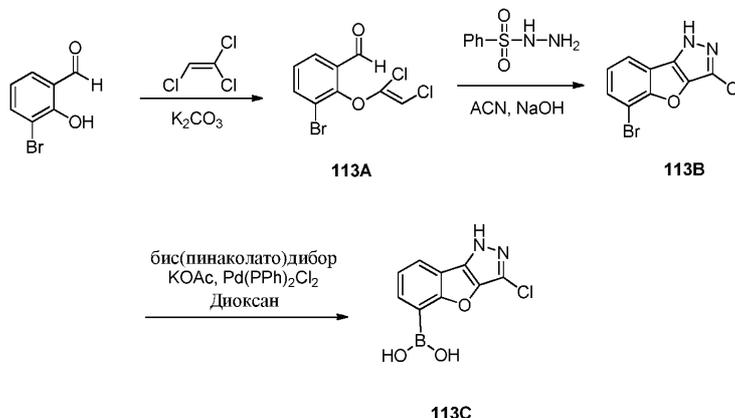
Синтез 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(3-(1,4-диметил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида (112D).

Титульное соединение (112D) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 10А из примера 10, с применением 112С и 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)уксусной кислоты.

<sup>1</sup>H ЯМР (хлороформ-d) δ: 8,16-8,10 (m), 8,00 (d), 7,76 (d), 7,58 (d), 7,38 (d), 7,06 (dd), 6,86 (dd), 6,67 (t), 6,64 (dt), 6,51-6,41 (m), 6,38 (d), 6,24 (dd), 6,13 (dd), 5,62 (q), 5,06 (q), 4,78 (d), 4,69 (s), 3,35 (s), 3,32 (s), 3,29 (s), 3,11 (s), 3,10-2,91 (m), 2,87-2,78 (m), 2,55-2,34 (m), 1,71 (s), 1,45-1,34 (m), 1,20-1,07 (m).

МС (m/z) 800,6 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 113.



Синтез (Z)-3-бром-2-((1,2-дихлорвинил)окси)бензальдегида (113А).

Трихлорэтилен (2,68 мл, 30 ммоль) добавляли по каплям в течение периода 30 мин к раствору 3-бром-2-гидроксибензальдегида (2 г, 9,9 ммоль), суспендированного с K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,1 г, 30 ммоль) в ДМФА (8 мл), при 60°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и разделяли между 150 мл этилацетата и 100 мл воды. Органическую фазу промывали солевым раствором 100 мл, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали при помощи силикагеля с получением титульного соединения.

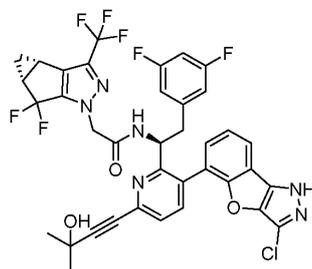
Синтез 5-бром-3-хлор-1H-бензофуоро[3,2-с]пиразолбензальдегида (113В).

Бензолсульфонилгидразид (0,57 г, 3,3 ммоль) одновременно добавляли к раствору 113А (0,9 г, 3,0 ммоль) в ацетонитриле (13 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 2 ч по каплям добавляли водный 2 М NaOH (3 мл, 6 ммоль) добавляли в течение 10 мин. Раствор нагревали до 50°C и перемешивали в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры растворители удаляли под вакуумом. Осадок разделяли между 20 мл EtOAc и 15 мл H<sub>2</sub>O. Органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и растворитель удаляли под вакуумом с получением титульного соединения 113В.

Синтез (3-хлор-1H-бензофуоро[3,2-с]пиразол-5-ил)бороновой кислоты (113С).

К 113В (200 мг, 0,73 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли бис-(пинаколато)дибор (262 мг, 1 ммоль), ацетат калия (0,144 г, 1 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (26 мг, 0,03 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали до 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и использовали для следующей реакции.

МС (m/z) 237,1 [M+H]<sup>+</sup>.



113D

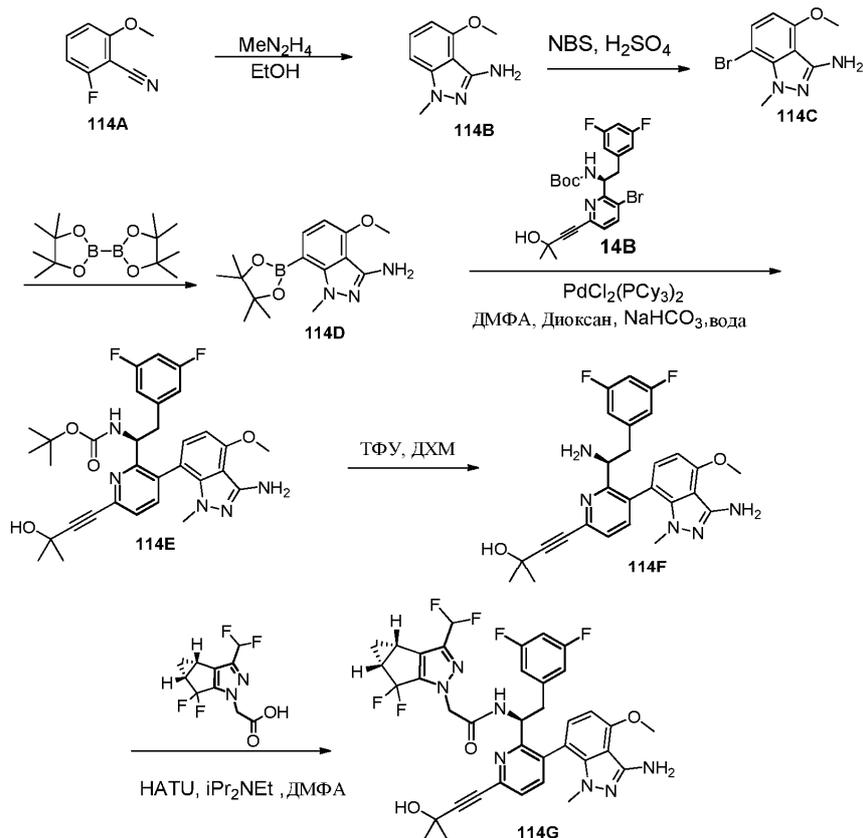
Синтез N-((S)-1-(3-(3-хлор-1H-бензофуоро[3,2-с]пиразол-5-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида (113D).

Титульное соединение (113D) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 33F из примера 33, с применением 113С и 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)уксусной кислоты.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, cd<sub>3</sub>od) δ 8,88-8,60 (m, 1H), 7,80 (d), 7,70 (d), 7,51 (d), 7,35 (t), 6,44-6,17 (m), 5,50-5,27 (m), 4,80-4,74 (m), 3,12-2,72 (m), 2,55-2,48 (m), 1,64 (s), 1,45-1,35 (m), 1,14-1,06 (m).

МС (m/z) 772,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 114.



Синтез 4-метокси-1-метил-1H-индазол-3-амина (114B).

Титульное соединение (114B) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 19B из примера 19, с применением 114A.

МС (m/z) 178,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез 7-бром-4-метокси-1-метил-1H-индазол-3-амина (114C).

В колбу помещали 114B (3,7 г, 20,9 ммоль) и H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (35 мл) и охлаждали до 0°C в ледяной ванне. Затем добавляли NBS (1,9 г, 10 ммоль). Реакционную смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры и разбавляли ледяной водой, и фильтровали для удаления твердых веществ. Исходный раствор подщелачивали насыщенным NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали 2X EtOAc. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением титульного соединения.

МС (m/z) 256,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез 4-метокси-1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амина (114D).

Титульное соединение (114D) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 19C из примера 19, с применением 114C. МС (m/z) 304,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-трет-бутил(1-(3-(3-амино-4-метокси-1-метил-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (114E).

Титульное соединение (114E) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 19E из примера 19, с применением 114D.

МС (m/z) 592,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-4-(6-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-5-(3-амино-4-метокси-1-метил-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)-2-мутилбут-3-ин-2-ола (114F).

Титульное соединение (114F) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 19F из примера 19, с применением 114E.

МС (m/z) 492,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез N-((S)-1-(3-(3-амино-4-метокси-1-метил-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетамида (114G).

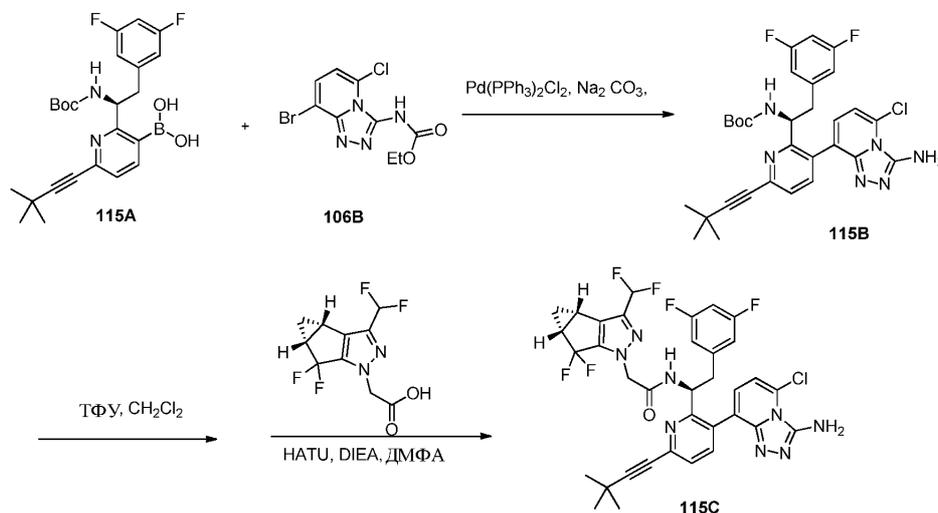
Титульное соединение (114G) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 10A из примера 10, с применением 114F и 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-

дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)уксусной кислоты.

$^1\text{H}$  ЯМР (Метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8,72-8,62 (m), 7,66 (dd), 7,51 (dd), 7,19 (d), 6,87-6,65 (m), 6,65-6,51 (m), 6,44 (d), 6,40-6,30 (m), 5,34-5,26 (m), 5,11-4,99 (m), 4,79-4,71 (m), 4,02 (d), 3,28-3,22 (m), 3,14 (d), 3,07 (dd), 3,02-2,90 (m), 2,83 (s), 2,53-2,35 (m), 1,63 (d), 1,38 (q), 1,11-0,99 (m).

МС (m/z) 738,6 [M+H] $^+$ .

Пример 115.



Синтез (S)-2-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)бороновой кислоты (115A).

Титульное соединение (115A) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 117В из примера 117, с применением (S)-6-бром-2-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(3,5-дифторфенил)этил)пиридин-3-ил)бороновой кислоты (117А) и 3,3-диметилбут-1-ина.

МС (m/z): 459,22 [M+H] $^+$ .

Синтез (S)-трет-бутил(1-(3-(3-амино-5-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил)-6-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (115В).

Титульное соединение (115В) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 106С из примера 106, с применением соединения 115А и соединения 106В.

МС (m/z): 581,14 [M+H] $^+$ .

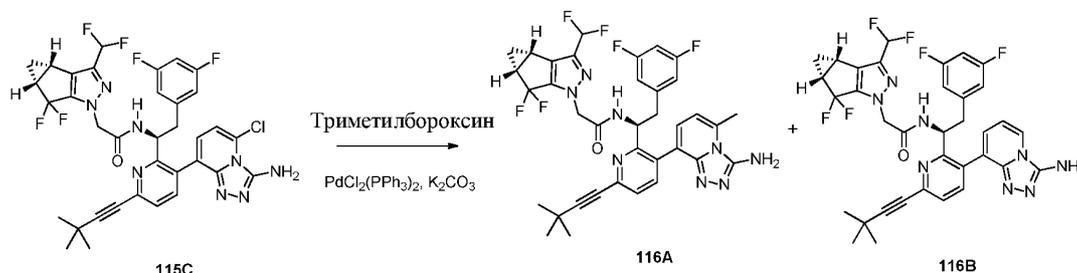
Синтез N-((S)-1-(3-(3-амино-5-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил)-6-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида (115С).

Титульное соединение (115С) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 37Е из примера 37, с применением 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)уксусной кислоты и соединения 115В.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ):  $\delta$  8,74 (d), 7,68 (d), 7,45 (d), 7,03 (d), 6,69-6,62 (m), 6,65 (t), 6,59-6,45 (m), 5,36-5,14 (m), 4,69 (s), 3,23-3,05 (m), 2,59-2,22 (m), 1,39 (s), 1,41-1,28 (m), 1,13-0,83 (m).

МС (m/z): 727,41 [M+H] $^+$ .

Пример 116.



Синтез N-((S)-1-(3-(3-амино-5-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил)-6-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида (116А).

В пробирку для микроволнового реактора помещали соединение 115С (15 мг, 0,02 ммоль), триметилбороксин (9 мкл, 0,06 ммоль), карбонат калия (8,5 мг, 0,06 ммоль) и  $\text{PdCl}_2[\text{PPh}_3]_2$  (1,5 мг, 0,002 ммоль). К смеси добавляли 1 мл 1,4-диоксана и 0,1 мл воды. Смесь нагревали до 160°C в течение 20 мин в микроволновом синтезаторе. После охлаждения до комнатной температуры ее разделяли между EtOAc

и водой. Органический слой отделяли и промывали соевым раствором, затем высушивали над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением титульного соединения 116А.

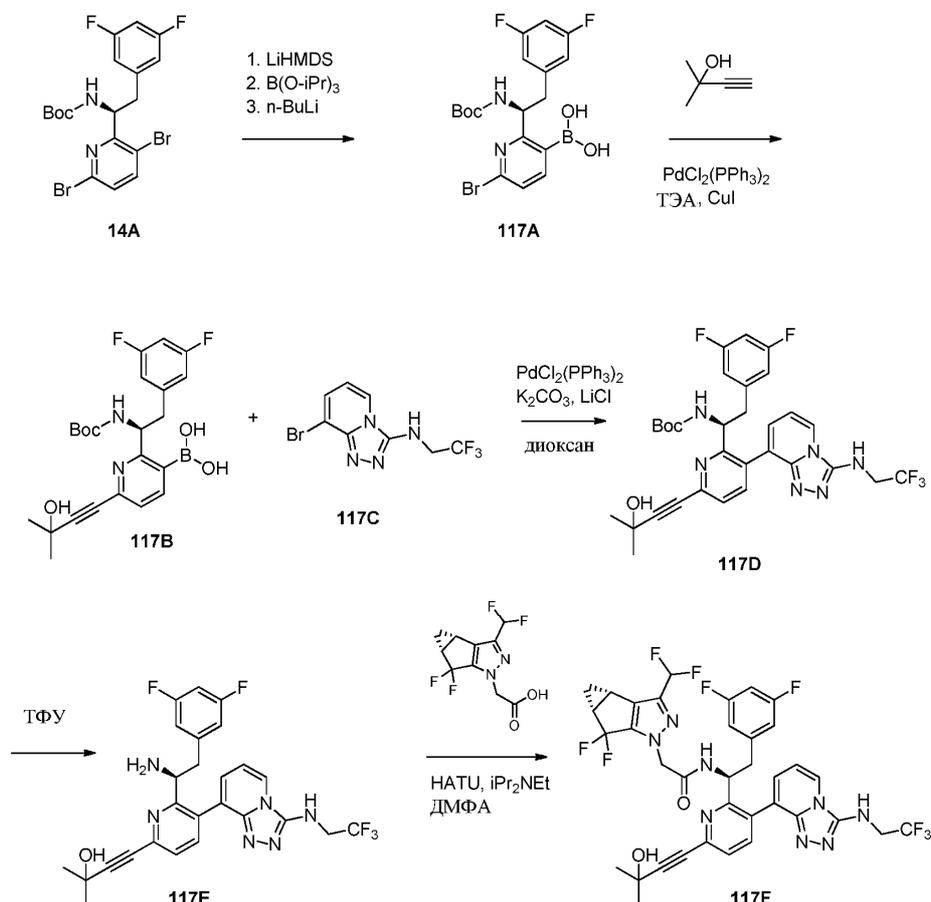
$^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,82 (d), 7,67 (d), 7,47 (d), 6,87 (dd), 6,72-6,65 (m), 6,68 (t), 6,58-6,45 (m), 5,26-5,11 (m), 4,70 (s), 3,25-3,05 (m), 2,99 (d), 2,58-2,32 (m), 1,39 (s), 1,39-1,37 (m), 1,14-0,88 (m).

МС (m/z) 707,30  $[M+H]^+$ .

Соединение 116В получали в качестве побочного продукта.

МС (m/z): 693,23  $[M+H]^+$ .

Пример 117.



Синтез (S)-2-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(3,5-дифторфенил)этил)пиридин-3-ил)бороновой кислоты (117А).

К раствору (S)-трет-бутил(1-(3,6-дибромпиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (14А) (6,2 г, 12,6 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (25 мл) по каплям добавляли 1 М LiHMDS в ТГФ (12,6 мл) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 мин, реакционную смесь концентрировали под вакуумом, растворяли в толуоле (30 мл), концентрировали под вакуумом и повторно растворяли в 2-МеТГФ (25 мл). К полученному раствору добавляли триизопропилборат (7,11 мл, 37,8 ммоль) при -78°C и затем по каплям добавляли 1 М н-бутиллитий в гексанах (20 мл) в течение 15 мин. После перемешивания в течение 5 мин, реакционные смеси постепенно нагревали до 0°C и гасили 4 М водным NH<sub>4</sub>Cl (75 мл). Добавляли дополнительное количество 2-МеТГФ (25 мл) и органический слой высушивали Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

МС (m/z) 456,87  $[M+H]^+$ .

Синтез (S)-2-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)бороновой кислоты (117В).

Раствор (S)-2-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(3,5-дифторфенил)этил)пиридин-3-ил)бороновой кислоты (117А) (5,76 г, 12,6 ммоль), 2-метил-3-бутин-2-ола (2,44 мл, 25,2 ммоль) и триэтиламин (7,0 мл, 50,4 ммоль) в тетрагидрофуране (21 мл) дегазировали аргоном. К смеси добавляли CuI (72 мг, 0,38 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (2,65 г, 0,38 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и экстрагировали этилацетатом и водой. Органический слой высушивали Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения.

МС (m/z) 460,11 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез 8-бром-N-(2,2,2-трифторэтил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-амина (117С).

Титульное соединение (117С) получали согласно способу, описанному для синтеза 76С в Примере 76, с применением 3-бром-2-гидразинилпиридина и 1,1,1-трифтор-2-изоцианатоэтана.

МС (m/z) 295,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-трет-бутил(2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-((2,2,2-трифторэтил)амино)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил)пиридин-2-ил)этилкарбамата (117D).

Во флаконе для микроволнового реактора (S)-2-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)бороновую кислоту (117В, 30 мг, 0,07 ммоль) объединяли с 8-бром-N-(2,2,2-трифторэтил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-амином (117С, 19 мг, 0,07 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (2 мг, 5 мол.%), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (65 мл 2 М водный раствор) и LiCl (1 мг) в диоксане (1 мл). Реакционную смесь газировали аргоном в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 155°C в течение 15 мин. После охлаждения до температуры воздуха реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой. Органические вещества отделяли, высушивали и удаляли под вакуумом и осадок очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения (117D).

МС (m/z) 631,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-4-(6-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-5-(3-((2,2,2-трифторэтил)амино)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил)пиридин-2-ил)-2-мутилбут-3-ин-2-ола (117Е).

Титульное соединение (117Е) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 19F из примера 19, с применением соединения 117D.

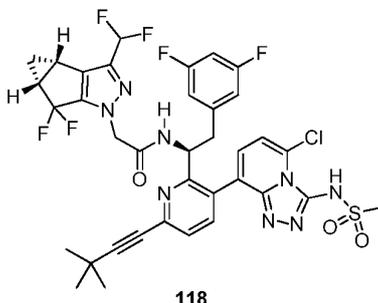
Синтез 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-((2,2,2-трифторэтил)амино)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида (117F).

Титульное соединение (117F) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 37Е из примера 37, с применением соединения 117Е.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,85 (d), 8,34 (d), 7,76 (d), 7,56 (d), 7,38 (s), 7,23 (t), 6,67 (t), 6,66-6,58 (m), 6,51-6,45 (m), 5,30-5,12 (m), 4,69 (s), 4,33-4,18 (m), 3,27-3,04 (m), 2,53-2,36 (m), 2,00 (d), 1,43-1,26 (m), 1,03 (s).

МС (m/z) 777,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 118.



118

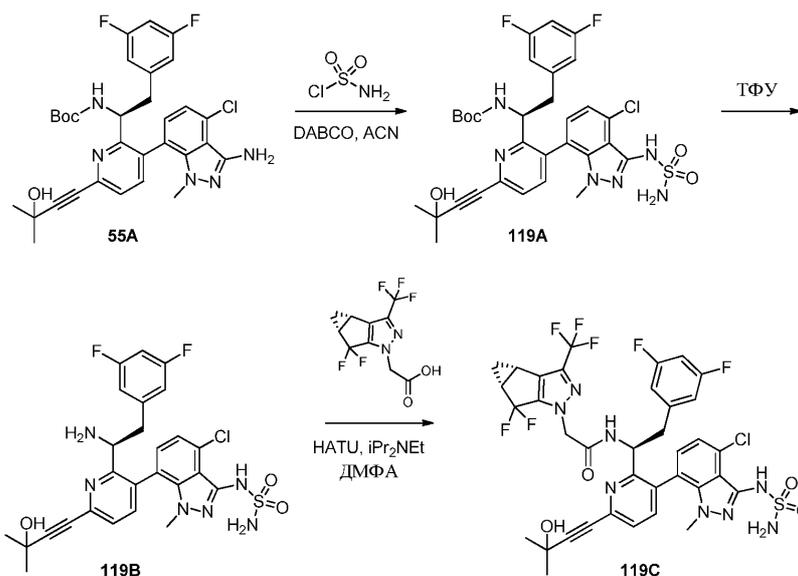
Синтез N-((S)-1-(3-(5-хлор-3-(метилсульфонамидо)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил)-6-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (118).

Титульное соединение (118) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 19D из примера 19, с применением соединения 115С.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,67 (d), 7,69 (d), 7,42 (d), 7,09-6,97 (m), 6,89 (d), 6,70 (t), 6,63 (t), 6,53-6,41 (m), 5,37-5,19 (m), 4,72 (s), 3,22-3,00 (m), 3,11 (s), 2,56-2,35 (m), 1,39 (s), 1,39-1,33 (m), 1,13-0,91 (m).

МС (m/z): 805,78 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 119.



Синтез (S)-трет-бутил(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(сульфоамино)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (119A).

Титульное соединение (119A) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза 70 из примера 70, с применением 55A.

МС (m/z) 675,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез 119B. Титульное соединение (119B) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза 19F из примера 19, с применением 119A.

МС (m/z) 575,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

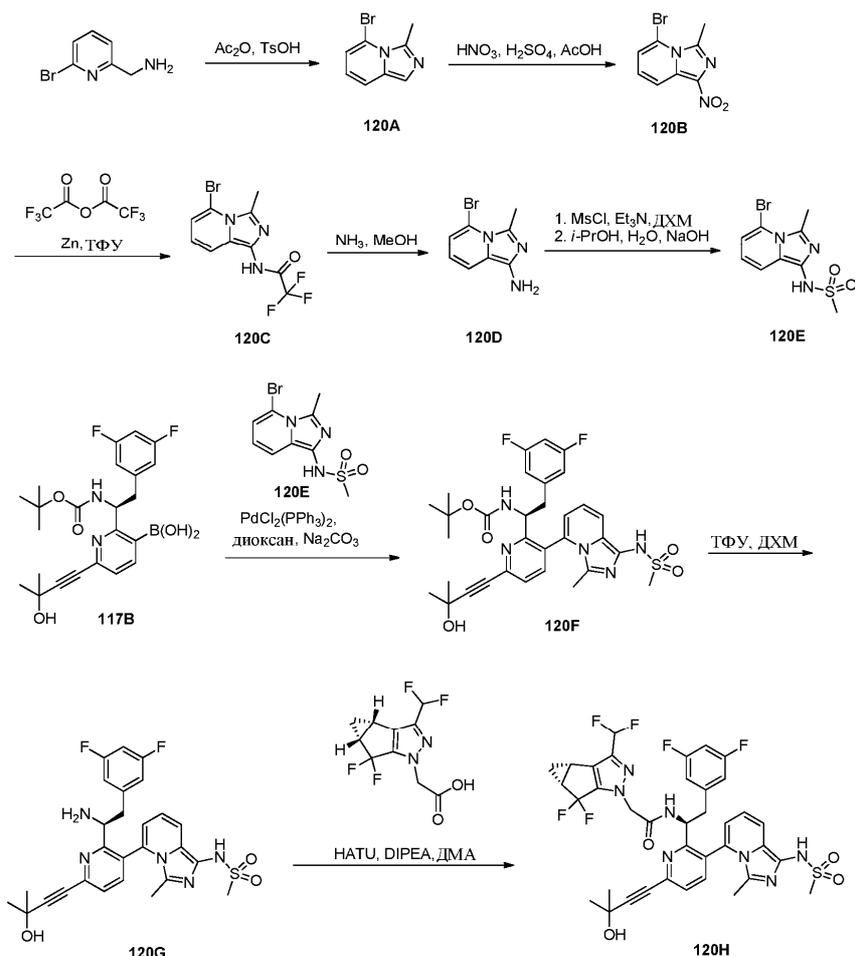
Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(сульфоамино)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (119C).

Титульное соединение (119C) получали в виде смеси атропоизомеров получали согласно способу, описанному для синтеза 10A из примера 10, с применением 119B и 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)уксусной кислоты.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,76 (d), 7,68 (dd), 7,53 (dd), 7,14 (q), 7,05 (d), 6,82-6,69 (m), 6,69-6,57 (m), 6,46-6,40 (m), 6,40-6,30 (m), 5,33-5,21 (m), 5,05-4,92 (m), 4,81-4,76 (m), 3,52-3,43 (m), 3,29-3,20 (m), 3,12 (dd), 3,06-2,92 (m), 2,60-2,40 (m), 1,49-1,31 (m), 1,25 (dd), 1,17-1,03 (m).

МС (m/z): 839,8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Пример 120.



Синтез 5-бром-3-метилимидазо[1,5-а]пиридина (120А).

6-(Бромпиридин-2-ил)метиламин (4,0 г, 21,4 ммоль) по каплям добавляли к уксусному ангидриду (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, и к смеси добавляли п-толуолсульфоновую кислоту (4,07 г, 20,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 140°C в течение 25 мин. Смесь концентрировали под вакуумом, неочищенный продукт смешивали с водой, pH доводили до ~9 при помощи 1Н водного NaOH и дважды экстрагировали этилацетатом.

Органические слои высушивали Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения.

МС (m/z) 213,06 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез 5-бром-3-метил-1-нитроимидазо[1,5-а]пиридина (120В).

К 5-бром-3-метилимидазо[1,5-а]пиридину (120А) (3,0 г, 14,2 ммоль) в уксусной кислоте (15 мл) по каплям добавляли раствор 70% HNO<sub>3</sub> (0,82 мл) и конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,82 мл) в уксусной кислоте (8 мл). Во время реакции наблюдалось выделение тепла. После перемешивания при комнатной температуре в течение 45 мин полученный раствор добавляли к смеси льда и солевого раствора при перемешивании (150 мл). К охлажденному раствору добавляли 8 М водный NaOH (4,3 мл). Желтый осадок фильтровали и промывали водой. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

МС (m/z) 255,95 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез N-(5-бром-3-метилимидазо[1,5-а]пиридин-1-ил)-2,2,2-трифторацетамида (120С).

К раствору 5-бром-3-метил-1-нитроимидазо[1,5-а]пиридина (120В) (0,30 г, 1,17 ммоль) и ангидрида трифторуксусной кислоты (0,5 мл, 3,51 ммоль) в трифторуксусной кислоте (4,2 мл) по порциям добавляли цинковую пыль (0,15 г, 2,34 ммоль). Реакция была сильно экзотермической. После завершения реакцию смесь концентрировали под вакуумом и экстрагировали EtOAc и насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой высушивали Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом и гексанами, с получением титульного соединения.

МС (m/z) 322,018 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез 5-бром-3-метилимидазо[1,5-а]пиридин-1-амина (120D).

Раствор N-(5-бром-3-метилимидазо[1,5-а]пиридин-1-ил)-2,2,2-трифторацетамида (120С) (50 мг, 0,16 ммоль) в 7н. аммиаке в метаноле (1 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 70°C в течение 30 мин.

Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученную неочищенную смесь суспендировали в EtOAc, концентрировали под вакуумом и высушивали под вакуумом. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

МС (m/z) 228,12 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез N-(5-бром-3-метилимидазо[1,5-a]пиридин-1-ил)метансульфонамида (120E).

К раствору 5-бром-3-метилимидазо[1,5-a]пиридин-1-ина (120D) (35 мг) и триэтиламина (48 мкл, 0,34 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) добавляли метансульфонилхлорид (24 мкл, 0,31 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин добавляли 2 М метиламин в ТГФ (0,250 мл), и реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт растворяли в 2-пропанол (2,0 мл), и к смеси добавляли 1,0 М водный NaOH (2,0 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1,5 ч, реакционную смесь подкисляли AcOH (180 мкл), и полученную смесь концентрировали под вакуумом. Смесь экстрагировали этилацетатом и водой. Органические слои высушивали Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением титльного соединения.

МС (m/z) 305,88 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-трет-бутил(2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(3-метил-1-(метилсульфонамидо)имидазо[1,5-a]пиридин-5-ил)пиридин-2-ил)этил)карбамата (120F).

Раствор N-(5-бром-3-метилимидазо[1,5-a]пиридин-1-ил)метансульфонамида (120E) (50 мг, 0,16 ммоль), (S)-2-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)бороновой кислоты (117B) (90,8 мг, 0,20 ммоль) и дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (11,5 мг, 0,016 ммоль) в диоксане (1,2 мл) продували аргоном. К смеси добавляли 1 М водный Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,4 мл), раствор продували аргоном и нагревали в микроволновом реакторе в течение 30 мин при 120°C. К полученному раствору добавляли 5% AcOH в солевом растворе (10 мл) и дважды экстрагировали EtOAc. Органические слои высушивали Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением титльного соединения в виде смеси атропоизомеров.

МС (m/z) 639,94 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-N-(5-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-метилимидазо[1,5-a]пиридин-1-ил)метансульфонамида (120G).

(S)-трет-бутил(2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(3-метил-1-(метилсульфонамидо)имидазо[1,5-a]пиридин-5-ил)пиридин-2-ил)этил)карбамат (120F) (75 мг, 0,12 ммоль) растворяли в ДХМ (1,0 мл) и ТФУ (0,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Полученный раствор концентрировали под вакуумом и экстрагировали этилацетатом и насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> и затем водой. Органический слой высушивали Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт в виде смеси атропоизомеров использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

МС (m/z) 540,12 [M+H]<sup>+</sup>.

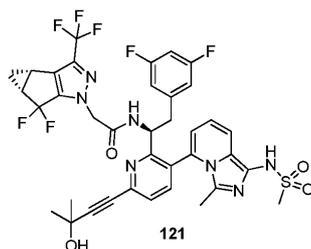
Синтез 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пирозол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(3-метил-1-(метилсульфонамидо)имидазо[1,5-a]пиридин-5-ил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида (120H).

Титльное соединение (120H) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения (33F) из примера 33, с применением (S)-N-(5-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-метилимидазо[1,5-a]пиридин-1-ил)метансульфонамида (120G).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,88-8,81 (m), 8,75 (d), 7,84 (dd), 7,70-7,53 (m), 6,90 (dd), 6,83-6,74 (m), 6,73-6,65 (m), 6,58 (dd), 6,54-6,46 (m), 5,99 (dd), 5,31-5,22 (m), 5,01-4,92 (m), 4,74-4,61 (m), 3,41-3,28 (m), 3,24-3,12 (m), 3,10-2,99 (m), 2,53-2,39 (m), 1,87 (s), 1,65 (s), 1,64 (s), 1,43-1,33 (m), 1,11-1,04 (m), 1,05-0,97 (m).

МС (m/z) 786,13 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 121.



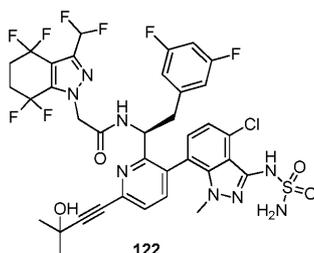
Синтез 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пирозол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(3-метил-1-(метилсульфонамидо)имидазо[1,5-a]пиридин-5-ил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида (121).

Титульное соединение (121) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения (33F) из примера 33, с применением (S)-N-(5-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-метилимидазо[1,5-а]пиридин-1-ил)метансульфонамида (120G) и 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)уксусной кислоты.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,97 (d), 8,83 (d), 7,84 (dd), 7,70 (dd), 7,65-7,52 (m), 6,96-6,86 (m), 6,84-6,74 (m), 6,70-6,62 (m), 6,62-6,55 (m), 6,54-6,43 (m), 5,99 (dd), 5,32-5,22 (m), 5,01-4,89 (m), 4,81-4,66 (m), 3,51-3,36 (m), 3,26-3,15 (m), 3,14-2,97 (m), 2,55-2,43 (m), 1,88 (s), 1,65 (s), 1,64 (s), 1,46 (s), 1,45-1,36 (m), 1,13 (s), 1,09-1,04 (m).

МС (m/z) 804,15 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 122.



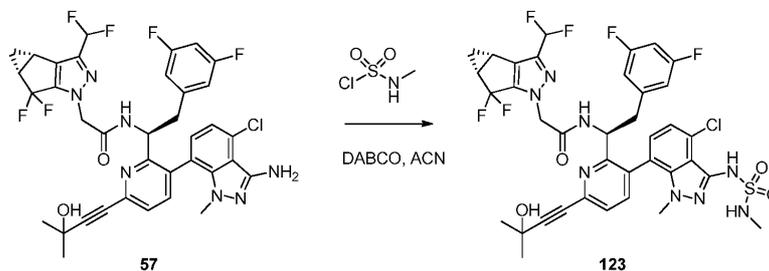
Синтез (S)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(сульфоамиламино)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)ацетамида (122).

Титульное соединение (122) получали в виде смеси атропоизомеров получали согласно способу, описанному для синтеза 10А из примера 10, с применением 119В и 2-(3-(дифторметил)-4,4,7,7-тетрафтор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,91-8,81 (m), 7,69 (dd), 7,53 (dd), 7,22-7,12 (m), 7,06 (d), 6,98-6,59 (m), 6,50-6,32 (m), 5,36-5,24 (m), 4,99 (d), 3,34 (s), 3,24 (dd), 3,14 (dd), 3,02 (s), 2,97 (dd), 2,66-2,38 (m), 1,63 (s).

МС (m/z): 859,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 123.



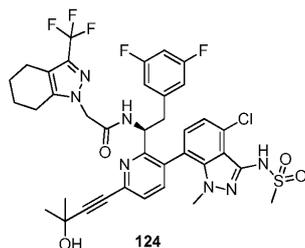
Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-((N-метилсульфоамил)амино)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (123).

Титульное соединение (123) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза 70 из примера 70, с применением 57 и метилсульфоамилхлорида.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,75-8,67 (m), 7,68 (d), 7,57-7,51 (m), 7,15 (d), 7,06 (d), 6,86-6,52 (m), 6,48-6,29 (m), 5,33-5,23 (m), 4,96 (q), 4,80-4,64 (m), 3,21-3,05 (m), 3,05-2,89 (m), 2,78 (s), 2,72 (s), 2,55-2,39 (m), 1,64 (s), 1,48-1,28 (m), 1,11-0,95 (m).

МС (m/z) 835,8 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 124.



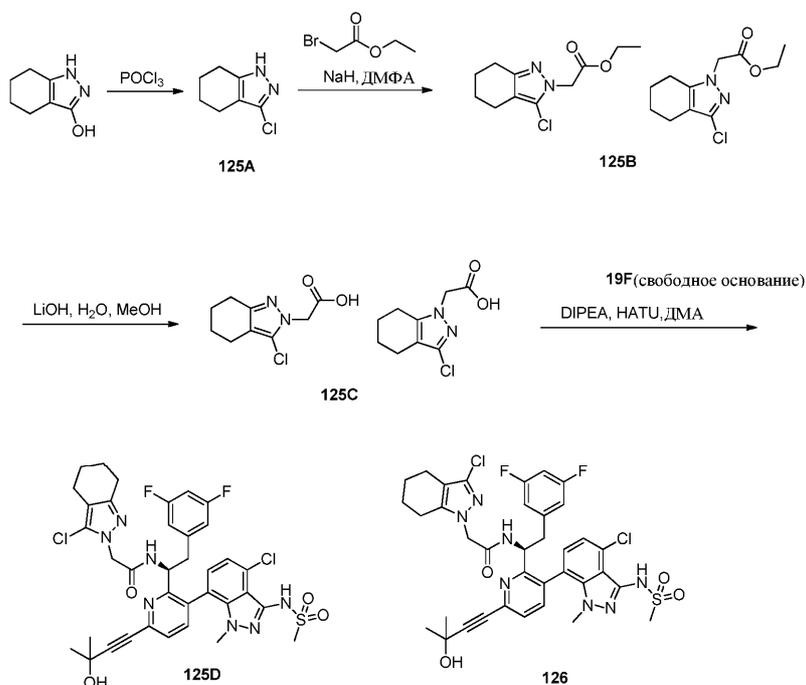
Синтез (S)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфоамино)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)ацетамида (124).

Титульное соединение (124) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 10А из примера 10, с применением (S)-N-(7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (19F) и 2-(3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ) 8,68 (t), 7,71 (dd), 7,54 (dd), 7,25-7,14 (m), 7,11 (d), 6,80-6,73 (m), 6,69-6,60 (m), 6,53 (dd), 6,46-6,36 (m), 5,29-5,22 (m), 5,04-4,96 (m), 4,91-4,75 (m), 4,72 (d), 4,67 (d), 4,17 (s), 3,58 (s), 3,33 (s), 3,26 (s), 3,23 (s), 3,15 (dd), 3,04 (s), 3,02-2,94 (m), 2,65-2,43 (m), 2,40-2,28 (m), 1,85-1,69 (m), 1,64 (s), 1,64 (s).

МС (m/z) 804,18 [M+H] $^+$ .

Примеры 125 и 126.



Синтез 3-хлор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазола (125А).

Раствор 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-3-ола (0,41 г, 3,0 ммоль) в трихлорфосфате (1,5 мл) нагревали в микроволновом реакторе в атмосфере аргона при 225°C в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и осторожно гасили 1,0н. водным NaOH при 0°C, и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушивали  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения.

МС (m/z) 157,14 [M+H] $^+$ .

Синтез 1:5 смеси этил-2-(3-хлор-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-2-ил)ацетата и этил-2-(3-хлор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)ацетата (125В).

К раствору 3-хлор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазола (125А) в ДМФА (1,6 мл) по порциям добавляли NaH (60% м./минеральное масло) (74,9 мг, 1,95 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 мин по каплям добавляли этилбромацетат (0,22 мл, 1,95 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой. Органический слой высушивали  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения в виде 1:5 смеси этил-2-(3-хлор-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-2-ил)ацетата и этил-2-(3-хлор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)ацетата (125В).

МС (m/z) 243,11 [M+H] $^+$ .

Синтез 1:5 смеси 2-(3-хлор-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-2-ил)уксусной кислоты и 2-(3-хлор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (125С).

К 1:5 смеси этил-2-(3-хлор-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-2-ил)ацетата и этил-2-(3-хлор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)ацетата (125В) (15 мг, 61,8 мкмоль) в метаноле (250 мкл) добавляли 2 М водный LiOH (62 мкл). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 1,5 ч. Смесь концентрировали под вакуумом, экстрагировали 2-метилтетрагидрофураном (2 мл) и 0,1н. HCl (1,3 мл). Органический слой высушивали  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

МС (m/z) 215,14 [M+H] $^+$ .

Синтезы (S)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-

метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(3-хлор-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-2-ил)ацетамида (125D) и (S)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(3-хлор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)ацетамида (126).

Титульные соединения (125D и 126) получали в виде смесей атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 33F из примера 33, с применением формы свободного основания (S)-N-(7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (19F) и 1:5 смеси 2-(3-хлор-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-2-ил)уксусной кислоты и 2-(3-хлор-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (125C). Региоизомеры разделяли при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением титульных продуктов.

(125D):

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,56-8,45 (m), 7,70 (dd), 7,53 (dd), 7,27-7,14 (m), 7,10 (d), 6,79-6,71 (m), 6,66-6,59 (m), 6,53-6,47 (m), 6,44-6,33 (m), 5,32-5,22 (m), 5,05-4,92 (m), 4,71 (d), 4,67 (s), 3,36 (s), 3,25 (s), 3,23 (s), 3,21-3,16 (m), 3,16-3,07 (m), 3,03 (s), 3,01-2,90 (m), 2,64-2,53 (m), 2,44-2,30 (m), 1,76 (dd), 1,64 (s), 1,64 (s).

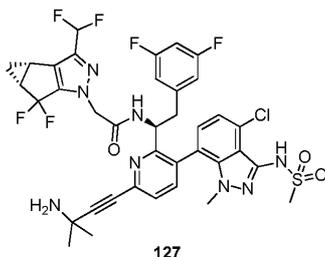
МС (m/z) 770,24 [M+H] $^+$ .

(126):

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,71 (dd), 7,53 (dd), 7,27-7,14 (m), 7,11 (d), 6,82-6,7 (m), 6,68-6,60 (m), 6,54 (d), 6,47-6,34 (m), 5,26 (dd), 5,00 (t), 4,60 (s), 4,55 (s), 3,34 (s), 3,26 (s), 3,23 (s), 3,25-3,19 (m), 3,17-3,10 (m), 3,03 (s), 3,02-2,92 (m), 2,47-2,27 (m), 1,85-1,67 (m), 1,64 (s), 1,64 (s).

МС (m/z) 770,24 [M+H] $^+$ .

Пример 127.



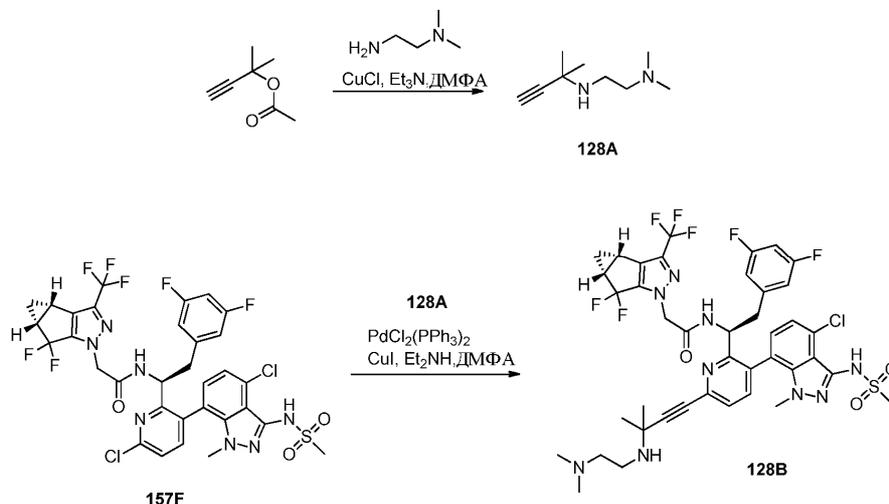
Синтез N-((S)-1-(6-(3-амино-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(диформетил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пирозол-1-ил)ацетамида (127).

Титульное соединение (127) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 142 из примера 142, с применением 2-метилбут-3-ин-2-амина.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $cd_3od$ )  $\delta$  8,79 (t), 7,79 (d), 7,76 (d), 7,64 (d), 7,61 (d), 7,22-7,15 (m), 7,08 (d), 6,82-6,75 (m), 6,70-6,63 (m), 6,45-6,40 (m), 6,40-6,35 (m), 5,30-5,21 (m), 5,04-4,95 (m), 4,78 (s), 4,75 (d), 3,32 (s), 3,26 (s), 3,23 (s), 3,20-3,13 (m), 3,06-2,95 (m), 2,94 (s), 2,50 (ddt), 1,82 (s), 1,82 (s), 1,48-1,28 (m), 1,14 (dd), 1,09-1,00 (m).

МС (m/z) 838,3 [M+H] $^+$ .

Пример 128.



Синтез N1,N1-диметил-N2-(2-метилбут-3-ин-2-ил)этан-1,2-диамина (128A).

Раствор 2-метилбут-3-ин-2-илацетата (15,96 мг, 126,5 мкмоль), хлорид меди (0,75 мг, 7,59 мкмоль), триэтиламин (17,63 мкл, 126,5 мкмоль) и N,N-диметилэтилендиамин (20,73 мкл, 189,74 мкмоль) в ДМФА (0,2 мл) газировали аргоном. Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 110°C в течение 5 мин, затем охлаждали до комнатной температуры и использовали для следующей реакции.

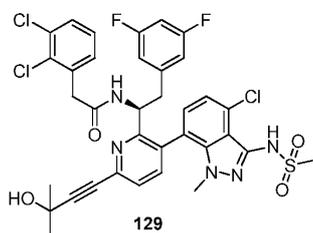
Синтез N-((S)-1-(6-(3-амино-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (128В).

В реакционную смесь добавляли 157F (20 мг, 25,3 мкмоль) в ДМФА (0,2 мл), CuI (1 мг, 5,06 мкмоль) и PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (3,55 мг, 5,06 мкмоль). Реакционную смесь газировали аргоном и добавляли диэтиламин (39 мкл, 379 мкмоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе в течение 15 мин при 125°C. Избыток аминов удаляли под вакуумом, и продукт очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением титульного продукта 128В в виде смеси атропоизомеров.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, cd<sub>3</sub>od) δ 8,76 (t), 7,76 (d), 7,73 (d), 7,64 (d), 7,61 (d), 7,21-7,16 (m), 7,07 (d), 6,82-6,74 (m), 6,69-6,62 (m), 6,45-6,40 (m), 6,37 (ddd), 5,30-5,24 (m), 4,99 (dd), 4,78 (s), 4,76 (d), 3,60-3,48 (m), 3,32 (s), 3,26 (s), 3,23 (s), 3,18-3,11 (m), 3,01 (s), 2,97 (s), 2,58-2,42 (m), 1,77 (s), 1,48-1,37 (m), 1,13 (tt), 1,10-1,03 (m).

МС (m/z) 908,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 129.



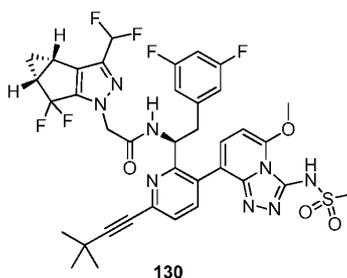
Синтез (S)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(2,3-дихлорфенил)ацетамида (129).

Титульное соединение (129) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, представленному для синтеза 10A из примера 10, с применением 19F и 2-(2,3-дихлорфенил)уксусной кислоты.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,70 (dd), 7,53 (dd), 7,44 (dd), 7,39 (dd), 7,28-7,05 (m), 6,80-6,69 (m), 6,68-6,61 (m), 6,60 (d), 6,48-6,36 (m), 5,35-5,20 (m), 5,06-4,92 (m), 3,67 (s), 3,62 (s), 3,22 (s), 3,20-3,11 (m), 3,07 (s), 3,00 (dd), 1,64 (s).

МС (m/z) 762,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 130.



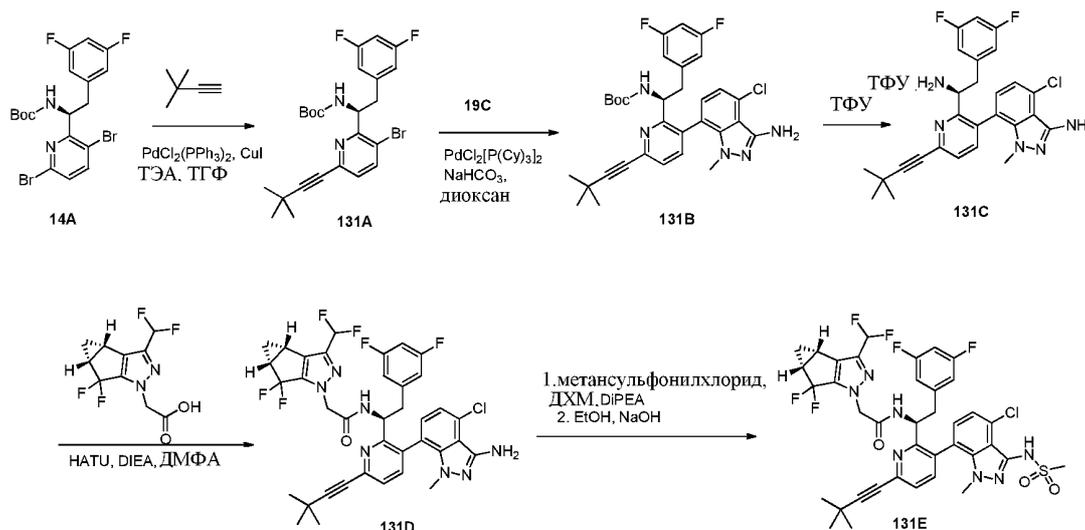
Синтез 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-3-(5-метокси-3-(метилсульфонамидо)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида (130).

К соединению 115С (15 мг, 0,2 ммоль), растворенному в 0,5 мл метиленхлорида, добавляли триэтиламин (37 мкл, 0,2 ммоль) и затем метансульфонилхлорид (8 мкл, 0,1 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли метиленхлоридом и водой. Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Осадок растворяли в 1 мл метанола, и к нему добавляли 0,1 мл 15% водного раствора NaOH. Смесь перемешивали при 40°C в течение ночи, затем при 60°C в течение 7 ч. Растворитель удаляли и осадок очищали при помощи ОФ-ВЭЖХ с получением титульного соединения 130.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,68 (d), 7,43 (d), 7,22-7,11 (m), 6,70 (t), 6,63 (t), 6,53-6,43 (m), 6,27 (d), 5,28 (t), 4,71 (s), 4,12 (s), 3,26-2,89 (m), 3,18 (s), 2,52-2,40 (m), 1,40-1,31 (m), 1,39 (s), 1,09-1,00 (m).

МС (m/z): 801,65 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 131.



Синтез (S)-трет-бутил(1-(3-бром-6-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (131A).

Титульное соединение (131A) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 4F из примера 4, с применением соединения 14A и 3,3-диметилбут-1-ина.

МС (m/z) 494,92 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-трет-бутил(1-(3-(3-амино-4-хлор-1-метил-1H-индазол-7-ил)-6-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (131B).

Титульное соединение (131B) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 19E из примера 19, с применением соединения 131A и соединения 19C.

МС (m/z) 594,44 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-амин (131C).

Титульное соединение (131C) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 105C из примера 105, с применением соединения 131B.

МС (m/z) 494,26 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез N-((S)-1-(3-(3-амино-4-хлор-1-метил-1H-индазол-7-ил)-6-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (131D).

Титульное соединение 131D получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 37E из примера 37, с применением 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)уксусной кислоты и соединение 131C.

МС (m/z) 740,35 [M+H]<sup>+</sup>.

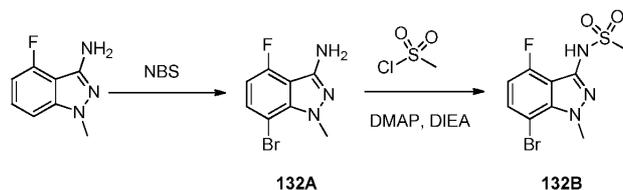
Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (131E).

Титульное соединение (131E) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 19D из примера 19, с применением соединения 131D.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,67-7,63 (m), 7,49-7,44 (m), 7,17 (d), 7,06 (d), 6,90-6,47 (m), 6,79 (t), 6,47-6,20 (m), 5,33-5,23 (m), 4,95 (t), 4,79-4,49 (m), 3,33 (s), 3,24 (d), 3,13 (dd), 3,05-2,83 (m), 3,00 (s), 2,58-2,14 (m), 1,43-1,31 (m), 1,41 (s), 1,13-0,93 (m).

МС (m/z): 818,15 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 132.



Синтез 7-бром-4-фтор-1-метил-1H-индазол-3-амин (132A).

Раствор 4-фтор-1-метил-1H-индазол-3-амин (4,3 г, 26 ммоль) в концентрированной серной кислоте (26 мл) охлаждали до 0°C, затем подвергали воздействию N-бромсукцинимид (4,64 г, 26 ммоль) в три

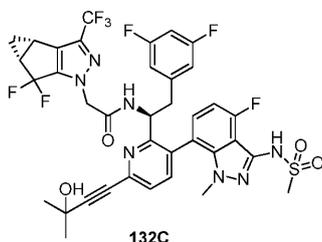
порции. Реакционную смесь оставляли для медленного достижения комнатной температуры и перемешивали в течение 15 ч. Реакционную смесь осторожно гасили водой, фильтровали и фильтрат нейтрализовали. Нейтрализованный раствор затем экстрагировали этилацетатом, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением титупного соединения.

МС (m/z) 246,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез N-(7-бром-4-фтор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (132B).

Титупное соединение получали сходным образом с 108B из примера 108, начиная с 132A.

МС (m/z) 320,3 [M-H]<sup>-</sup>.



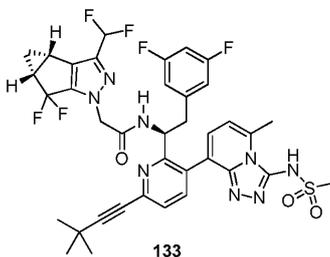
Синтез 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(3-(4-фтор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида (132C).

Титупное соединение (132C) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 117F из примера 117, с применением 132B, 117B и 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)уксусной кислоты.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, cd<sub>3</sub>od) δ 8,80-8,75 (m), 7,70 (d), 7,65-7,59 (m), 7,52 (d), 7,35-7,30 (m), 7,22-7,17 (m), 7,11-7,06 (m), 6,75-6,70 (m), 6,49-6,44 (m), 6,23-6,16 (m), 5,52-5,47 (m), 5,00-4,95 (m), 4,86 (d), 3,26 (t), 3,02-2,97 (m), 2,52-2,47 (m), 1,63 (s), 1,45-1,36 (m), 1,33-1,27 (m), 1,15-1,10 (m).

МС (m/z) 822,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 133.



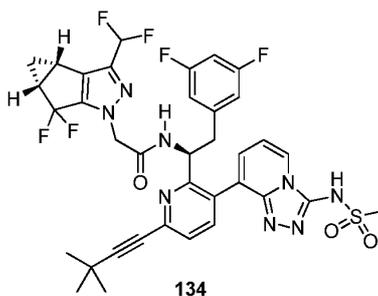
Синтез 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-3-(5-метил-3-(метилсульфонамидо)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида (133).

Титупное соединение (133) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 19D из примера 19, с применением соединения 116A.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>): δ 7,66 (d), 7,41 (dd), 7,02-6,90 (m), 6,71 (t), 6,63 (t), 6,56-6,37 (m), 5,41-5,23 (m), 4,74 (d), 3,23-2,75 (m), 3,06 (s), 2,92 (s), 2,46 (ddd), 1,45-1,32 (m), 1,39 (s), 1,11-1,01 (m).

МС (m/z): 785,31 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 134.



Синтез 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-3-(3-(метилсульфонамидо)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида (134).

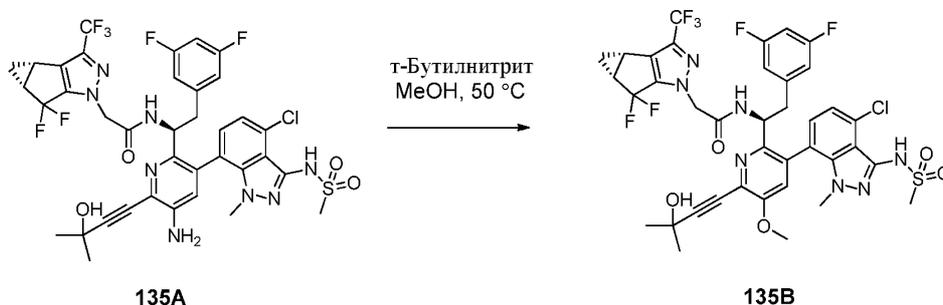
Титупное соединение (134) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 19D

из примера 19, с применением соединения 116В.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,69 (d), 8,04 (dd), 7,71 (d), 7,43 (d), 7,21-7,12 (m), 6,91 (t), 6,70 (t), 6,62 (t), 6,50-6,41 (m), 5,41-5,26 (m), 4,74 (s), 3,25-3,10 (m), 3,06 (s), 2,55-2,36 (m), 1,43-1,21 (m), 1,40 (s), 1,14-0,96 (m).

МС (m/z): 771,12 [M+H] $^+$ .

Пример 135.



Синтез N-((S)-1-(5-амино-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида (135A).

Титульное соединение (135A) может быть получено аналогично способу, представленному для синтеза соединения 139А из примера 139, с применением 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)уксусной кислоты и соединения 182Н.

МС (m/z): 853,26 [M+H] $^+$ .

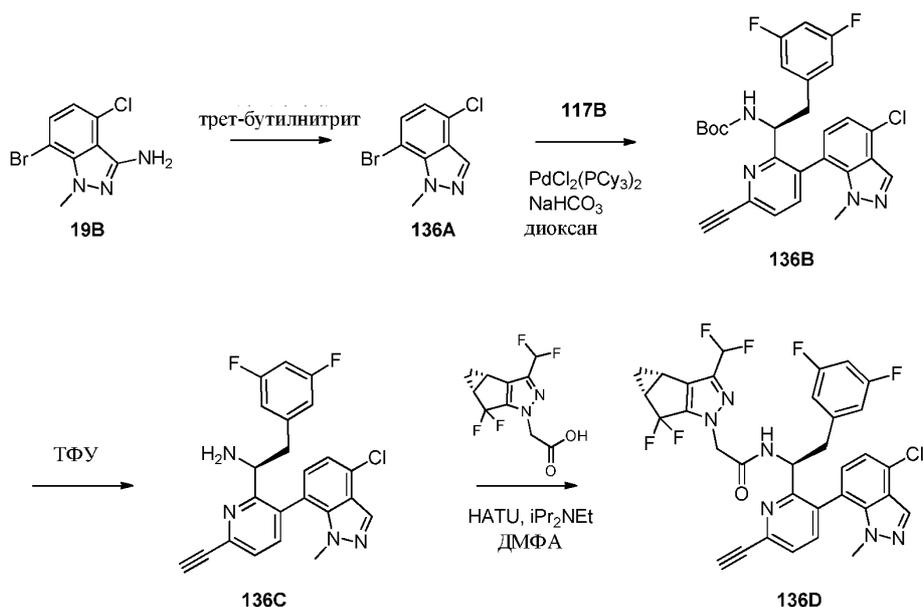
Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метоксипиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида (135B).

К раствору соединения 135А (25 мг, 0,029 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли трет-бутилнитрит (15 мг, 0,15 ммоль). Полученный раствор нагревали при 50°C в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли под вакуумом, и осадок очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением титульного соединения в виде смеси атропоизомеров.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,73 (dd), 7,69 (dd), 7,53 (dd), 7,34 (d), 7,22-7,10 (m), 7,05 (dd), 6,76 (t), 6,52-6,23 (m), 4,82-4,67 (m), 3,87 (d), 3,37 (s), 3,24 (d), 3,17-3,04 (m), 2,97 (q), 2,49 (s), 1,71-1,55 (m), 1,49-1,31 (m), 1,07 (s).

МС (m/z) 868,24 [M+H] $^+$ .

Примеры 136.



Синтез 7-бром-4-хлор-1-метил-1H-индазола (136А).

Соединение 19В (100 мг, 0,58 ммоль) растворяли в Me-TГФ и подвергали воздействию трет-бутилнитрита (0,21 мл, 1,73 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 75°C в течение 2 ч. Реакционную

смесь разбавляли EtOAc и насыщенным водным NaCl. Органические вещества отделяли, высушивали и удаляли под вакуумом и осадок очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения (136A).

МС (m/z) 247,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-трет-бутил(1-(3-(4-хлор-1-метил-1H-индазол-7-ил)-6-этинилпиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (136B).

Во флаконе для микроволнового реактора, (S)-2-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)бороновую кислоту (117B, 35 мг, 0,08 ммоль) объединяли с 7-бром-4-хлор-1-метил-1H-индазолом (136A, 19 мг, 0,08 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (6 мг) и NaHCO<sub>3</sub> (228 мкл 1 М водного раствора) в диоксане (1 мл). Реакционную смесь газировали аргоном в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 155°C в течение 15 мин. После охлаждения до температуры воздуха, реакцию смесь разделяли между EtOAc и водой. Органические вещества отделяли, высушивали и удаляли под вакуумом, и осадок очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения (136B).

МС (m/z) 523,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-1H-индазол-7-ил)-6-этинилпиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пирозол-1-ил)ацетамида (136C).

Титульное соединение (136C) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 19F из примера 19, с применением соединения 136B.

МС (m/z): 423,1 [M+H]<sup>+</sup>.

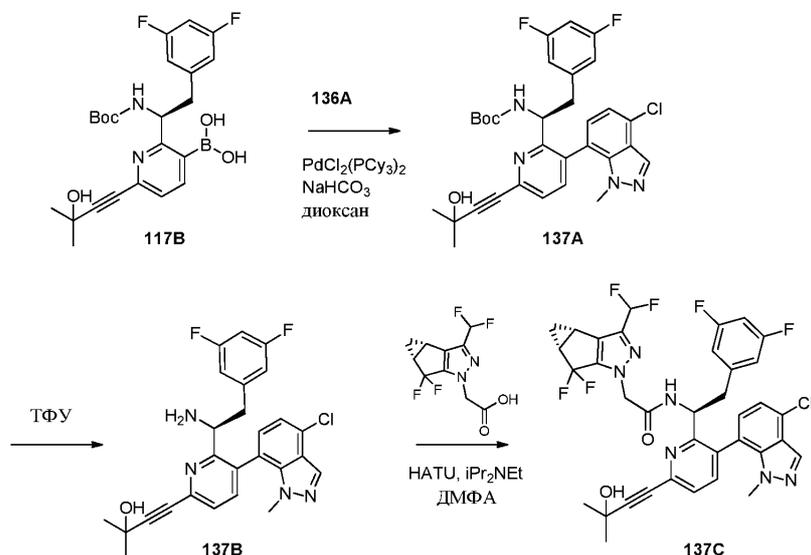
Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-1H-индазол-7-ил)-6-этинилпиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пирозол-1-ил)ацетамида (136D).

Титульное соединение (136D) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 10A из примера 10, с применением соединения 136C и 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пирозол-1-ил)уксусной кислоты.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,89 (d), 8,23 (s), 7,87 (t), 7,66 (dd), 7,43 (d), 7,29 (d), 7,07-6,99 (m), 6,98-6,96 (m), 6,94 (t), 5,25-5,11 (m), 4,90-4,62 (m), 3,27-2,97 (m), 2,61,2,49 (m), 1,44-1,30 (m), 0,95-0,84 (m).

МС (m/z): 669,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 137.



Синтез (S)-трет-бутил(1-(3-(4-хлор-1-метил-1H-индазол-7-ил)-6-этинилпиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (137A).

Во флаконе для микроволнового реактора (S)-2-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)бороновую кислоту (117B, 35 мг, 0,08 ммоль) объединяли с 7-бром-4-хлор-1-метил-1H-индазолом (136A, 19 мг, 0,08 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5 мг) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (95 мкл 2 М водного раствора) в диоксане (1 мл). Реакционную смесь газировали аргоном в течение 5 мин, затем нагревали в микроволновом реакторе при 115°C в течение 15 мин. После охлаждения до температуры воздуха, реакцию смесь разделяли между EtOAc и водой. Органические вещества отделяли, высушивали и удаляли под вакуумом, и осадок очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения в виде смеси атропоизомеров.

МС (m/z) 581,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-4-(6-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-5-(4-хлор-1-метил-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-

ил)-2-мутилбут-3-ин-2-ола (137В).

Титульное соединение (137В) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 19F из примера 19, с применением соединения 137А.

МС (m/z): 481,1 [M+H]<sup>+</sup>.

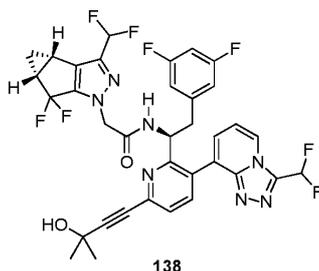
Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (137С).

Титульное соединение (137С) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 10А из примера 10, с применением соединения 137В и 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)уксусной кислоты.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,75-8,70 (m), 8,70-8,62 (m), 8,10-8,05 (m), 7,69 (dd), 7,53 (dd), 7,18 (s), 7,08 (d), 6,89-6,52 (m), 6,42 (d), 6,39-6,30 (m), 5,31-5,20 (m), 5,04-4,91 (m), 4,70 (d), 3,48 (t), 3,40 (s), 3,19-3,07 (m), 3,04 (s), 2,96 (dd), 2,54-2,38 (m), 1,64 (d), 1,44-1,27 (m), 1,14-0,96 (m).

МС (m/z): 121,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 138.



138

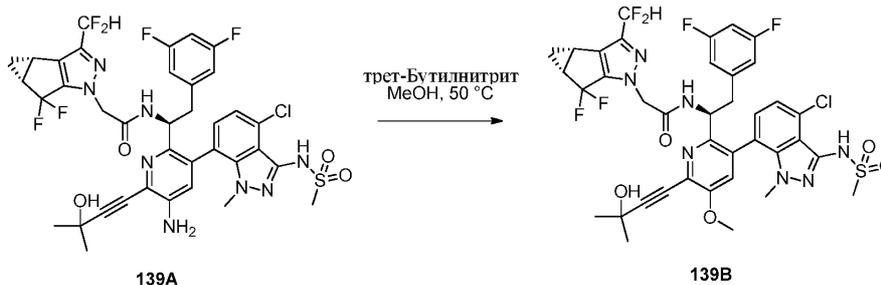
Синтез 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)-N-((S)-1-(3-(3-(дифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)ацетамида (138).

Титульное соединение (138) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 106Е из примера 106, с применением соединения 117В и 8-бром-5-хлор-3-(дифторметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,61 (dd), 7,78 (dd), 7,55 (d), 7,48 (t), 7,46-7,37 (m), 7,33-7,18 (m), 6,83-6,74 (m), 6,67 (t), 6,62-6,47 (m), 6,46-6,35 (m), 5,38-5,03 (m), 4,75-4,57 (m), 3,26-3,17 (m), 3,17-2,98 (m), 2,44 (ddd), 1,61 (d), 1,42-1,30 (m), 1,06-0,96 (m, 1H).

МС (m/z): 730,22 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 139.



139A

139B

Синтез N-((S)-1-(5-амино-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (139А).

Титульное соединение (139А) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 19G из примера 19, с применением соединения 182Н.

МС (m/z): 835,67 [M+H]<sup>+</sup>.

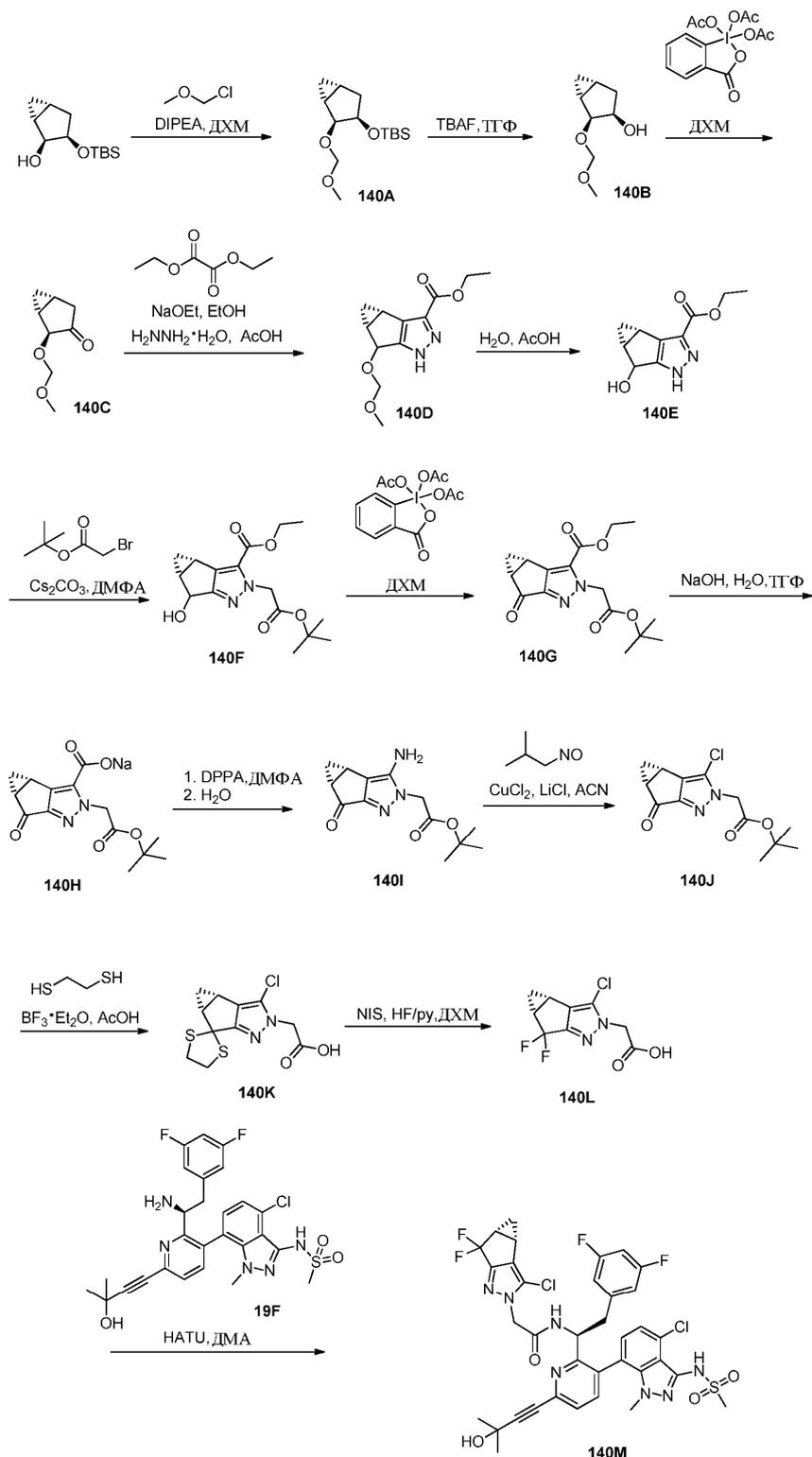
Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метоксипиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (139В).

Титульное соединение (139В) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 135А из примера 135, с применением соединения 139А.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,62 (t), 7,75-7,47 (m), 7,34 (d), 7,21-6,96 (m), 6,90-6,64 (m), 6,53-6,21 (m), 4,78-4,60 (m), 3,86 (d), 3,36 (s), 3,24 (d), 3,15-3,07 (m), 3,01-2,90 (m), 2,61-2,35 (m), 1,64 (d), 1,37 (q), 1,28 (d), 1,03 (d).

МС (m/z) 850,52 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 140.



Синтез трет-бутил(((1R,2S,3R,5R)-2-(метоксиметокси)бицикло[3.1.0]гексан-3-ил)окси)диметилсилана (140A).

К раствору (1R,2S,3R,5R)-3-((трет-бутилдиметилсилан)окси)бицикло[3.1.0]гексан-2-ола (10,4 г, 45,6 ммоль, синтез ранее описан в JACS, 2007, 129, 4456-4462), DIPEA (31,7 мл, 182,4 ммоль) и DMAP (556 мг, 4,56 ммоль) в дихлорметане (90 мл) добавляли метиловый эфир хлорметила (14,6 мл, 182,4 ммоль) при 0°C. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Полученный раствор концентрировали под вакуумом и дважды экстрагировали EtOAc и водой. Объединенные органические слои высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  4,09-3,99 (m, 1H), 2,50-2,38 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,84-1,76

(m, 1H), 1,57 (s, 1H), 1,31-1,14 (m, 2H), 1,06-0,99 (m, 1H), 0,95-0,81 (m, 10H), 0,07 (dd, 6H).

Синтез (1R,2S,3R,5R)-2-(метоксиметокси)бицикло[3.1.0]гексан-3-ола (140B).

К неочищенному раствору трет-бутил(((1R,2S,3R,5R)-2-(метоксиметокси)бицикло[3.1.0]гексан-3-ил)окси)диметилсилана (140A) (12,4 г) в ТГФ (100 мл) добавляли 1 М фторид тетрабутиламмония в ТГФ (64 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч смесь частично концентрировали под вакуумом и дважды экстрагировали EtOAc и водой. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученную смесь суспендировали в 25% EtOAc и гексанах, твердые вещества фильтровали, и фильтрат очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,85-4,73 (m, 2H), 4,01-3,92 (m, 1H), 3,87-3,74 (m, 1H), 3,47-3,41 (m, 3H), 2,16-2,06 (m, 1H), 1,73-1,61 (m, 1H), 1,52-1,35 (m, 2H), 0,53-0,42 (m, 1H), 0,19-0,11 (m, 1H).

Синтез (1R,2S,5R)-2-(метоксиметокси)бицикло[3.1.0]гексан-3-она (140C).

К смеси (1R,2S,3R,5R)-2-(метоксиметокси)бицикло[3.1.0]гексан-3-ола (140B) (5,8 г, 36,7 ммоль) и NaHCO<sub>3</sub> (4,62 г, 55,1 ммоль) в дихлорметане (75 мл) по порциям добавляли периодинан Десса-Мартина (17,1 г, 40,37 ммоль) при -15°C. Смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до 0°C, и добавляли 1 М водного NaHCO<sub>3</sub> (150 мл). Раствор перемешивали до прекращения выделения газа, и органический слой отделяли. Водный слой дважды подвергали обратной экстракции дихлорметаном, органические слои объединяли, высушивали Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученную смесь суспендировали в 25% Et<sub>2</sub>O и гексанах, твердые вещества фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом и затем очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,89-4,62 (m, 2H), 3,66 (s, 1H), 3,45-3,35 (m, 3H), 2,81-2,69 (m, 1H), 2,19-2,08 (m, 1H), 1,73-1,54 (m, 2H), 1,03-0,92 (m, 1H), -0,00--0,11 (m, 1H).

Синтез (3bS,4aR)-этил 5-(метоксиметокси)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пирозол-3-карбоксилата (1400).

К раствору (1R,2S,5R)-2-(метоксиметокси)бицикло[3.1.0]гексан-3-она (140C) (4,4 г, 28,2 ммоль) в этаноле (28 мл) добавляли раствор 21% NaOEt в EtOH (11,0 мл, 29,6 ммоль) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин, добавляли диэтилоксалат (4,02 мл, 29,6 ммоль), и реакцию смесь перемешивали при 70°C в течение 45 мин. После завершения смесь концентрировали под вакуумом, растворяли в уксусной кислоте (15 мл) и воде (2 мл), и медленно добавляли гидразингидрат (2,82 г, 56,4 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 10 мин. Смесь концентрировали под вакуумом и дважды экстрагировали 2-метилтетрагидрофураном и водой. Органические слои объединяли и промывали водой. Органический слой высушивали Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения.

МС (m/z) 252,84 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (3bS,4aR)-этил-5-гидрокси-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пирозол-3-карбоксилата (140E).

Раствор (3bS,4aR)-этил 5-(метоксиметокси)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пирозол-3-карбоксилата (140D) (1,2 г, 4,76 ммоль) в 1:1 AcOH:H<sub>2</sub>O (5 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 10 мин. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и трижды экстрагировали EtOAc и водой. Объединенные органические слои высушивали Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали под вакуумом и частично очищали при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом и гексанами.

МС (m/z) 208,98 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (3bS,4aR)-этил-2-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-5-гидрокси-3b,4,4a,5-тетрагидро-2H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пирозол-3-карбоксилата (140F).

К раствору (3bS,4aR)-этил-5-гидрокси-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пирозол-3-карбоксилата (140E) (990 мг) в ДМФА (10 мл) добавляли карбонат цезия (2,32 г, 7,14 ммоль) и затем трет-бутилбромацетат (0,70 мл, 4,76 ммоль). После нагревания реакционной смеси при 45°C в течение 1 ч полученную смесь экстрагировали EtOAc и водой. Органический слой высушивали Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения.

МС (m/z) 322,83 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (3bS,4aR)-этил-2-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-5-оксо-3b,4,4a,5-тетрагидро-2H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пирозол-3-карбоксилата (140G).

К раствору (3bS,4aR)-этил-2-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-5-гидрокси-3b,4,4a,5-тетрагидро-2H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пирозол-3-карбоксилата (140F) (0,27 г, 0,83 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (0,34 г, 0,91 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч, смесь помещали на силикагель и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения.

МС (m/z) 320,74 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (3bS,4aR)-2-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-5-оксо-3b,4,4a,5-тетрагидро-2H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-3-карбоксилата натрия (140H).

К раствору (3bS,4aR)-этил-2-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-5-оксо-3b,4,4a,5-тетрагидро-2H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-3-карбоксилата (140G) (0,22 г, 0,69 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли 0,25 М водный NaOH (1,87 мл). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1,5 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали под вакуумом и высушивали под вакуумом. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

МС (m/z) 291,04 [M-H]<sup>-</sup>.

Синтез трет-бутил-2-((3bS,4aR)-3-амино-5-оксо-3b,4,4a,5-тетрагидро-2H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-2-ил)ацетата (140I).

Титульное соединение (140I) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения (148B) из примера 148, с применением (3bS,4aR)-2-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-5-оксо-3b,4,4a,5-тетрагидро-2H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-3-карбоксилата натрия (140H).

МС (m/z) 263,86 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез трет-бутил-2-((3bS,4aR)-3-хлор-5-оксо-3b,4,4a,5-тетрагидро-2H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-2-ил)ацетата (140J).

Титульное соединение (140J) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения (149) из примера 149, с применением трет-бутил-2-((3bS,4aR)-3-амино-5-оксо-3b,4,4a,5-тетрагидро-2H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-2-ил)ацетата (140I).

МС (m/z) 282,73 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез 2-((3bS,4aR)-3-хлор-4,4a-дигидроспиро[циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-5,2'-[1,3]дитиолан]-2(3bH)-ил)уксусной кислоты (140K).

К раствору трет-бутил-2-((3bS,4aR)-3-хлор-5-оксо-3b,4,4a,5-тетрагидро-2H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-2-ил)ацетата (140J) (19 мг, 0,07 ммоль), 1,2-этандитиола (11,3 мкл, 0,13 ммоль) и уксусной кислоты (19,2 мкл, 0,34 ммоль) в дихлорметане (400 мкл) добавляли диэтилэфират трехфтористого бора (20,7 мкл, 0,17 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч смесь вводили методом сухого ввода в силикагель и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения в виде частично очищенного продукта.

МС (m/z) 302,93 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез 2-((3bS,4aR)-3-хлор-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-2H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-2-ил)уксусной кислоты (140L).

К раствору N-йодсукцинимиды (27,9 мг, 0,12 ммоль) в дихлорметане (0,10 мл) по каплям добавляли 70% HF в пиридине (0,10 мл) при -78°C. После перемешивания в течение 15 мин добавляли суспензию 140K (15 мг, 0,05 ммоль) в дихлорметане (0,10 мл), и реакцию смесь постепенно нагревали до 0°C в течение 1 ч. Смесь экстрагировали 2-метилтетрагидрофураном и водой. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Продукт очищали при помощи препаративной ТСХ при элюировании с получением титульного соединения.

С (m/z) 249,05 [M+H]<sup>+</sup>.

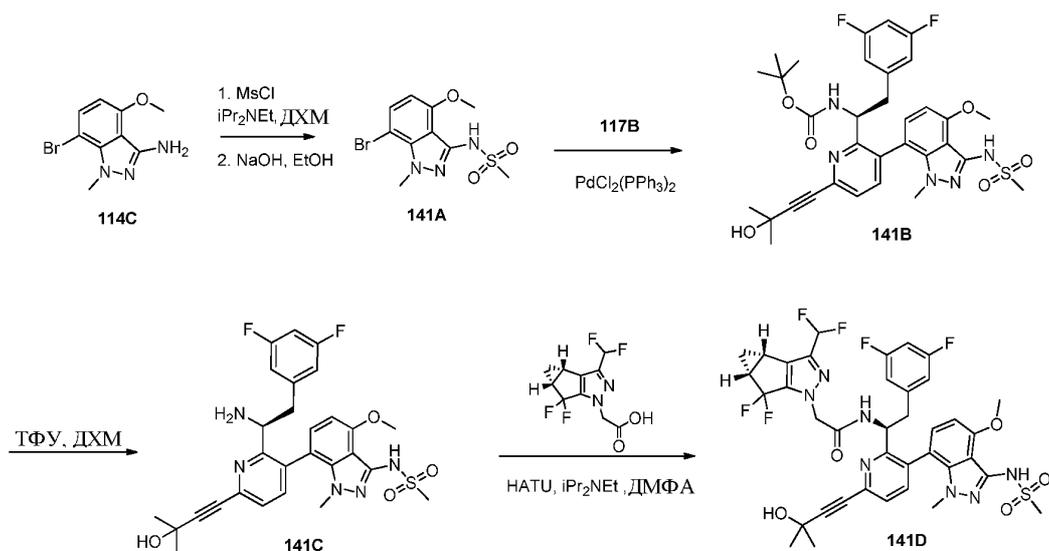
Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-хлор-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-2H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-2-ил)ацетамида (140 M).

Титульное соединение (140 M) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения (33F) из примера 33, с применением 19F и 2-((3bS,4aR)-3-хлор-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-2H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-2-ил)уксусной кислоты (140L).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,75 (t), 7,71 (dd), 7,54 (dd), 7,27-7,15 (m), 7,10 (d), 6,81-6,72 (m), 6,69-6,59 (m), 6,50 (d), 6,46-6,36 (m), 5,30-5,21 (m), 5,05-4,95 (m), 4,81 (s), 4,77 (s), 3,35 (s), 3,26 (s), 3,28-3,21 (m), 3,23 (s), 3,19-3,12 (m), 3,03 (s), 3,04-2,97 (m), 2,45-2,32 (m), 1,94 (s), 1,64 (s), 1,64 (s), 1,42-1,25 (m), 1,01-0,96 (m), 0,96-0,92 (m).

МС (m/z) 804,14 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 141.



Синтез N-(7-бром-4-метокси-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (141A).

Титульное соединение (141A) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 19D из примера 19, с применением 114C.

МС (m/z) 334,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-трет-бутил(2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(4-метокси-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)этил)карбамата (141B).

Во флаконе для микроволнового реактора (117B, 30 мг, 0,07 ммоль) объединяли с (141A, 65 мг, 0,2 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5 мг, 0,007 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,2 мл 2 М водного раствора) в диоксане (1,5 мл) и ДМФА (0,1 мл). Реакционную смесь газировали азотом в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 15 мин. После охлаждения до температуры воздуха реакционную смесь разделяли между EtOAc и солевым раствором. Органические вещества отделяли, высушивали и удаляли под вакуумом, и осадок очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения в виде смеси атропоизомеров.

МС (m/z) 670,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-N-(7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-4-метокси-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (141C).

Титульное соединение (141C) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 19F из примера 19, с применением 141B.

МС (m/z) 570,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пирозол-1-ил)-N-((S)-2-(3,5-дифторфенил)-1-(6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(4-метокси-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)этил)ацетамида (141D).

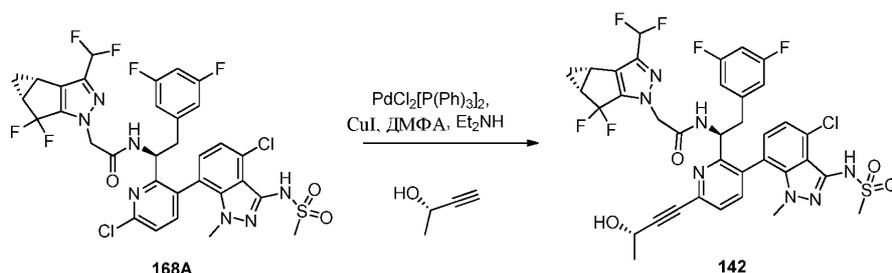
Титульное соединение (141D) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 10A из примера 10, с применением 141C и 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пирозол-1-ил)уксусной кислоты.

<sup>1</sup>H ЯМР (хлороформ-d) δ:

7,91-7,84 (m), 7,64 (dd), 7,54-7,42 (m), 7,34-7,28 (m), 6,70 (t), 6,68-6,61 (m), 6,55-6,53 (m), 6,52-6,44 (m), 6,30-6,24 (m), 6,24-6,15 (m), 5,74-5,66 (m), 5,12-5,01 (m), 4,78 (d), 4,71 (d), 4,03 (s), 3,99 (s), 3,39 (d), 3,25 (s), 3,07 (s), 3,06-2,91 (m), 2,81-2,54 (m), 2,54-2,36 (m), 1,71 (s), 1,41 (dd), 1,30-1,22 (m), 1,22-1,10 (m).

МС (m/z) 816,5 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 142.



Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-((S)-3-

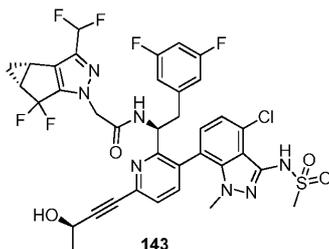
гидроксибут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида (142).

В реакционный флакон, содержащий 168А (20 мг, 0,027 ммоль) в ДМФА (1 мл), добавляли (S)-бут-3-ин-2-ол (0,012 мл, 0,13 ммоль), PdCl<sub>2</sub>[P(Ph)<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (1,9 мг, 0,003 ммоль) и диэтиламин (0,02 мл, 0,27 ммоль). Реакционную смесь продували газообразным аргоном в течение 5 мин, затем герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе до 125°C в течение 20 мин. После охлаждения реакционную смесь фильтровали и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением титупного соединения 142 в виде смеси атропоизомеров.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, cd<sub>3</sub>od) 1H ЯМР (400 МГц, cd<sub>3</sub>od) δ 8,62 (dd), 7,70 (dd), 7,54 (dd), 7,16 (s), 7,07 (d), 6,88-6,52 (m), 6,44-6,33 (m), 5,31-5,23 (m), 5,02-4,92 (m), 4,82-4,64 (m), 3,33 (s), 3,24 (d), 3,18-3,08 (m), 3,04-2,91 (m), 2,53-2,39 (m), 1,57 (dd), 1,42-1,32 (m), 1,11-1,08 (m), 1,07-0,99 (m).

МС (m/z) 806,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 143.



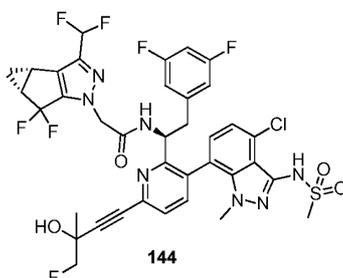
Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-((R)-3-гидроксибут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида (143).

Титупное соединение (143) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 142 из примера 142, с применением (R)-бут-3-ин-2-ола.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, cd<sub>3</sub>od) δ 8,63 (dd), 7,70 (dd), 7,54 (dd), 7,16 (s), 7,06 (d), 6,88-6,52 (m), 6,44-6,33 (m), 5,30-5,25 (m), 5,02-4,92 (m), 4,83-4,64 (m), 3,33 (s), 3,24 (d), 3,18-3,08 (m), 3,04-2,91 (m), 2,50-2,39 (m), 1,57 (dd), 1,38 (m), 1,05 (s), 1,03 (s).

МС (m/z) 806,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 144.



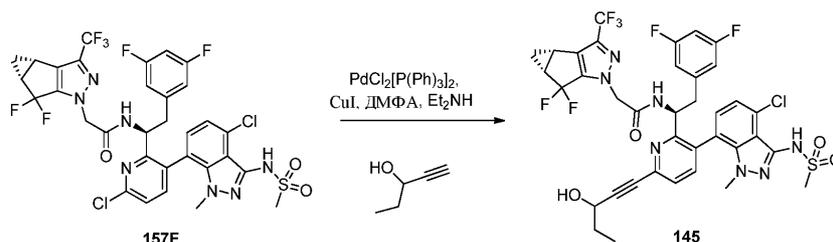
Синтез N-((1S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(4-фтор-3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида (144).

Титупное соединение (144) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 142 из примера 142, с применением 1-фтор-2-метилбут-3-ин-2-ола.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, cd<sub>3</sub>od) δ 8,69 (t), 7,71 (dd), 7,56 (dd), 7,17 (s), 7,07 (d), 6,87-6,52 (m), 6,44-6,34 (m), 5,33-5,23 (m), 5,03-4,94 (m), 4,78-4,63 (m), 4,50 (d), 4,38 (d), 3,24 (d), 3,19-3,08 (m), 3,05-2,92 (m), 2,44 (ddd), 1,63 (dd), 1,39 (dd), 1,08 (s), 1,02 (s).

МС (m/z) 839,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 145.



Синтез N-((1S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-

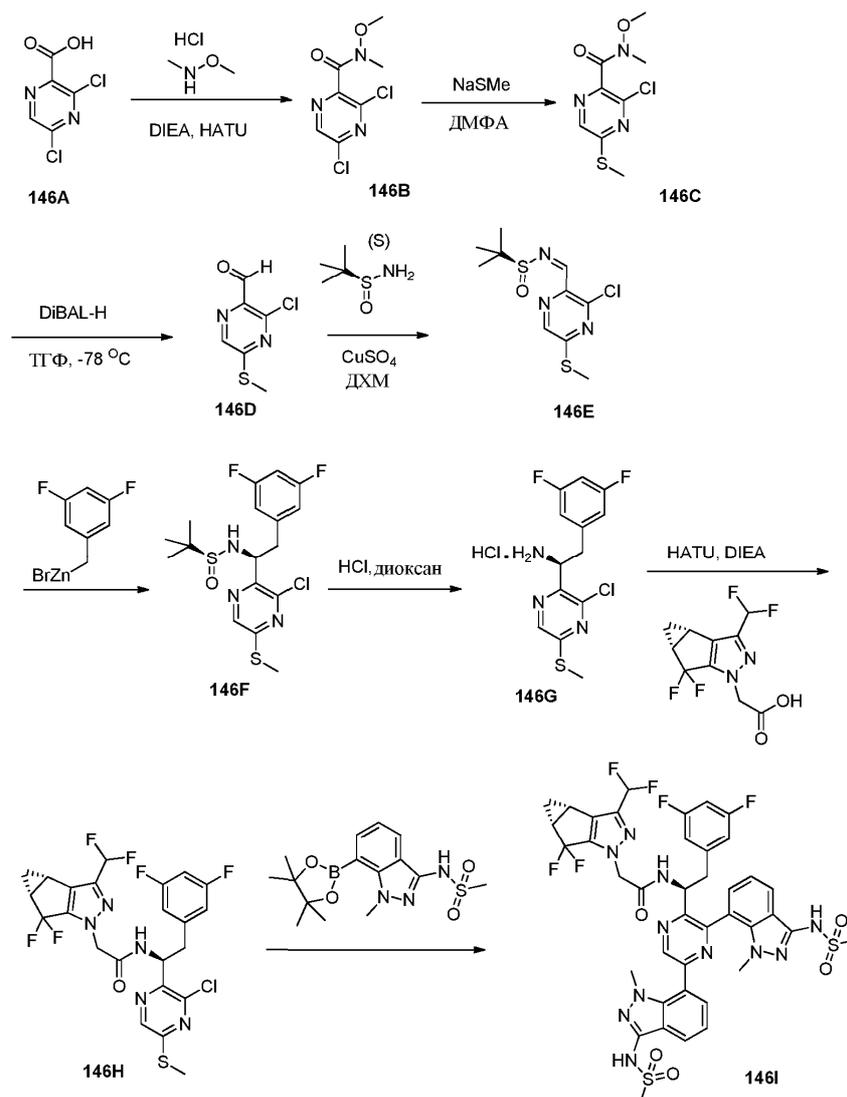
тетрагидро-1Н-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида (145).

В реакционный флакон, содержащий 157F (20 мг, 0,025 ммоль) в ДМФА (1 мл), добавляли пент-1-ин-3-ол (0,011 г, 0,13 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,7 мг, 0,003 ммоль) и диэтиламин (0,02 мл, 0,25 ммоль). Реакционную смесь продували газообразным аргоном в течение 5 мин, затем герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе до 125°C в течение 20 мин. После охлаждения реакционную смесь фильтровали и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением титульного соединения 145 в виде смеси атропоизомеров.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, cd<sub>3</sub>od) δ 8,72 (dd), 7,70 (dd), 7,54 (dd), 7,16 (d), 7,06 (d), 6,81-6,71 (m), 6,66-6,59 (m), 6,46-6,34 (m), 5,35-5,20 (m), 5,03-4,93 (m), 4,81-4,70 (m), 4,61-4,52 (m), 3,34 (s), 3,24 (d), 3,20-3,11 (m), 3,05-2,93 (m), 2,52-2,43 (m), 1,96-1,79 (m), 1,41 (dt), 1,13 (td).

МС (m/z) 840,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 146.



Синтез 3,5-дихлор-N-метокси-N-метилпиразин-2-карбоамида (146В).

К раствору 146А (10 г, 51,82 ммоль) и HATU (21,67 г, 57 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли DIEA (19,86 мл, 114 ммоль). Спустя 30 мин к раствору добавляли гидрохлорид N,O-диметилгидроксиамина (6,09 г, 62,18 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли 300 мл воды, и трижды экстрагировали EtOAc (100 мл). Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением требуемого продукта.

МС (m/z) 236 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез 3-хлор-N-метокси-N-метил-5-(метилтио)пиразин-2-карбоамида (146С).

К раствору 146В (2 г, 8,47 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли 1 экв. Метантиолата натрия. Спустя 5 ч к суспензии добавляли 0,5 экв. метантиолата натрия. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем разбавляли EtOAc и промывали NaHCO<sub>3</sub>(вод) и соевым раствором. Органический слой концентрировали и очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением титульного соединения.

МС (m/z) 248 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез 3-хлор-5-(метилтио)пиразин-2-карбальдегида (146D).

К раствору 146C (750 мг, 3,03 ммоль) в ТГФ при -78°C медленно добавляли DIBAL-H (3,33 мл, 3,33 ммоль) в толуоле. Затем его перемешивали в течение 2 ч при -78°C. К раствору добавляли 4 мл 1н. HCl (вод) и нагревали до 0°C. Смесь перемешивали в течение 20 мин при 0°C, затем дважды экстрагировали EtOAc. Органический слой высушивали и концентрировали, и использовали без дальнейшей очистки.

МС (m/z) 189 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S,Z)-N-((3-хлор-5-(метилтио)пиразин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (146E).

Титульное соединение (146E) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 21C из примера 21, с применением 146D.

МС (m/z) 292 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-N-((S)-1-(3-хлор-5-(метилтио)пиразин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (146F).

Титульное соединение (146F) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 182D из примера 182, с применением 146E.

МС (m/z) 420 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-1-(3-хлор-5-(метилтио)пиразин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этанамин гидрохлорида (146G).

Титульное соединение (146G) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 21E из примера 21, с применением 146F.

МС (m/z) 316 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез N-((S)-1-(3-хлор-5-(метилтио)пиразин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетамида (146H).

Титульное соединение (146H) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 10A из примера 10, с применением 146G и 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)уксусной кислоты.

МС (m/z) 562 [M+H]<sup>+</sup>.

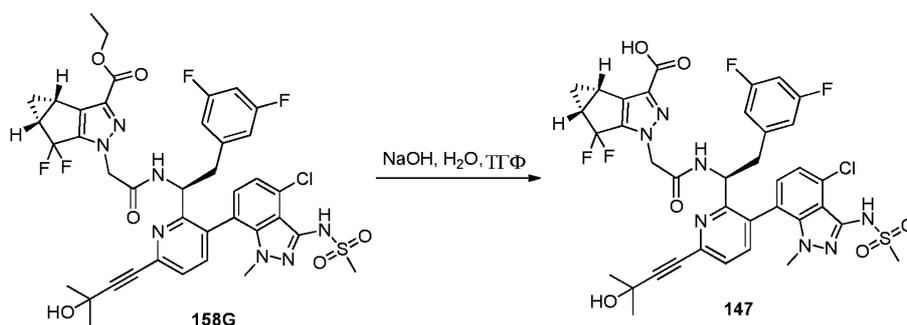
Синтез N-((S)-1-(3,5-бис-(1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)пиразин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетамида (146I).

Титульное соединение (146I) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 19E из примера 19, с применением 33B и 146H.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 9,15 (d), 8,91 (s), 7,93 (t), 7,63 (d), 7,35-7,25 (m), 7,23-7,1 (m), 6,85-6,75 (m), 6,74-6,6 (m), 6,6-6,50 (m), 6,4-6,32 (m), 5,75-5,6 (m), 5,10-5,25 (m), 4,71 (s), 3,65 (s), 3,56 (s), 3,10-3,25 (m), 2,92 (s), 2,60-2,40 (m), 1,45-1,30 (m), 1,1-0,80 (m).

МС (m/z) 928 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 147.



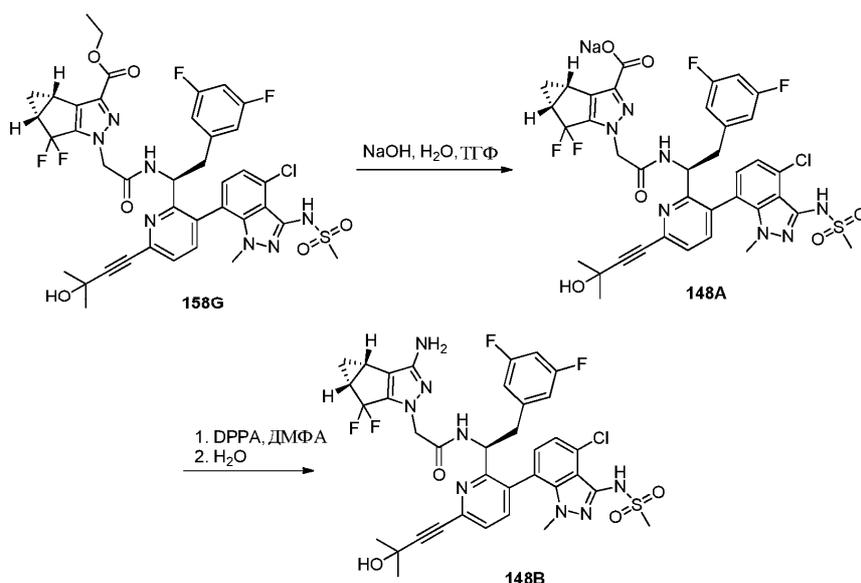
Синтез (3bS,4aR)-1-(2-(((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)амино)-2-оксоэтил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-3-карбоновой кислоты (147).

Раствор 158G (0,41 г, 0,49 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) подвергали воздействию 1 М NaOH (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Раствор подкисляли до ~ pH 4 при помощи AcOH и экстрагировали 2-МеТГФ (2×5 мл) и водой (5 мл). Органические вещества высушивали Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением продукта 147 в виде смеси атропоизомеров.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, cd<sub>3</sub>od) δ, 8,69 (d), 7,69 (d), 7,53 (dd), 7,19 (d), 7,06 (d), 6,81-6,71 (m), 6,63 (t), 6,46-6,35 (m), 5,32-5,23 (m), 5,03-4,93 (m), 4,85-4,80 (m), 4,72 (s), 3,36 (s), 3,26 (s), 3,23 (s), 3,22-3,09 (m), 3,05-2,92 (m), 2,63-2,51 (m), 2,50-2,39 (m), 1,65 (s), 1,64 (s), 1,49-1,35 (m), 1,15-1,07 (m), 1,08-0,97 (m).

МС (m/z) 814,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 148.



Синтез (3bS,4aR)-1-(2-(((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)амино)-2-оксоэтил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-3-карбоксилата натрия (148A).

К раствору 158G (0,22 г, 0,26 ммоль) в ТГФ (0,65 мл) добавляли 1 М NaOH (0,65 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Раствор подкисляли до ~ рН 4 при помощи AcOH и экстрагировали 2-МеТГФ (2×5 мл) и соевым раствором (5 мл). Органический слой промывали NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Органические вещества высушивали Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

МС (m/z) 814,1 [M+H]<sup>+</sup>.

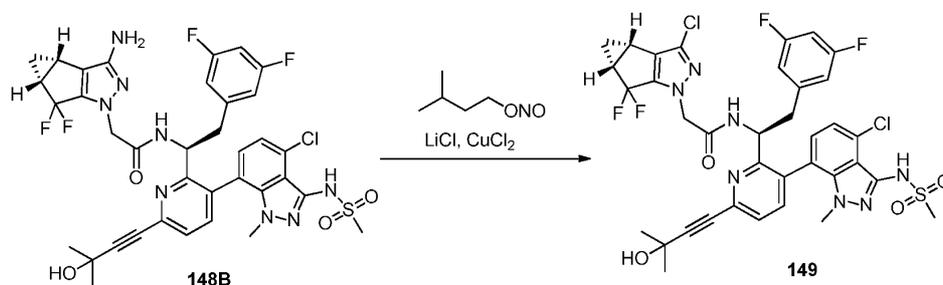
Синтез 2-(((3bS,4aR)-3-амино-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)-N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)ацетамида (148B).

К раствору 148A (110 мг, 0,13 ммоль) в ДМФА (1,0 мл) добавляли дифенилфосфорилазид (28,35 мкл, 0,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Раствор охлаждали до 0°C, и по каплям добавляли воду (0,75 мл). Полученный раствор герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 15 мин. Неочищенное вещество подвергали воздействию ТФУ (20 мкл) и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением продукта 148B в виде смеси атропоизомеров.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, cd<sub>3</sub>od) δ 8,72-8,59 (m), 7,75-7,65 (m), 7,53 (dd), 7,22-7,15 (m), 7,09 (d), 6,83-6,72 (m), 6,67-6,60 (m), 6,46-6,33 (m), 5,28 (dd), 4,96 (t), 4,90-4,70 (m), 4,69-4,52 (m), 3,35 (s), 3,26 (s), 3,25-3,22 (m), 3,20 (s), 3,17-3,10 (m), 3,04-2,91 (m), 2,51-2,33 (m), 1,65 (s), 1,47-1,31 (m), 1,15-1,06 (m), 1,03 (m).

МС (m/z) 785,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 149.



Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-хлор-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида (149).

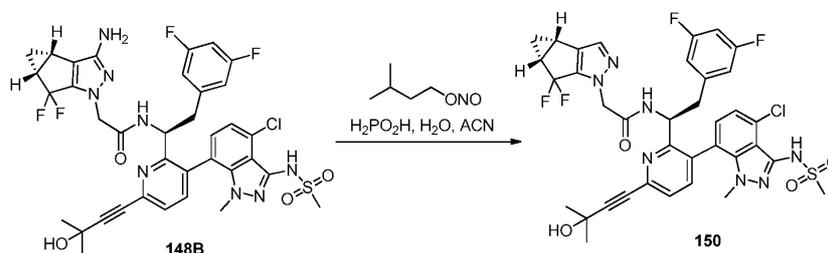
Раствор 148B (19,1 мг, 0,02 ммоль), измельченного хлорида лития (5,16 мг, 0,12 ммоль) и медного хлорида (6,54 мг, 0,05 ммоль) в ACN (1 мл) подвергали воздействию ультразвука в течение 5 мин. Добавляли изоамилнитрит (6,51 мкл, 0,05 ммоль), и на реакционную смесь воздействовали ультразвуком в течение еще 5 мин., затем перемешивали в течение 45 мин. Неочищенное вещество очищали при помощи

препаративной ВЭЖХ с получением требуемого продукта 149 в виде смеси атропоизомеров.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  8,67 (d), 8,62 (d), 7,69 (dd), 7,53 (dd), 7,19 (s), 7,07 (d), 6,82-6,72 (m), 6,68-6,58 (m), 6,47-6,32 (m), 5,27 (m), 5,03-4,92 (m), 4,69-4,67 (m), 4,64 (d), 3,34 (s), 3,26 (s), 3,24 (s), 3,18-3,08 (m), 3,05-2,92 (m), 2,53-2,30 (m), 1,64 (s), 1,45-1,27 (m), 1,13-1,07 (m), 1,08-1,01 (m).

МС (m/z) 804,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 150.



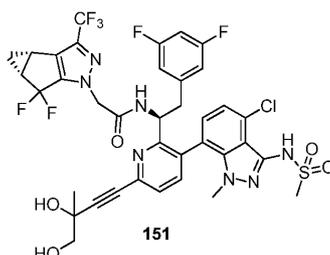
Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (150).

К раствору 148B (10 мг, 0,01 ммоль) в ACN (0,2 мл) и 50% гипофосфорной кислоты в воде (50 мкл) добавляли изоамилнитрит (3,41 мкл, 0,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Неочищенное вещество очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением титульного продукта 150 в виде смеси атропоизомеров.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  8,48 (d), 8,41 (d), 7,74-7,63 (m), 7,54 (d), 7,51 (d), 7,34 (s), 7,31 (s), 7,17 (s), 7,07 (d), 6,81-6,72 (m), 6,66-6,58 (m), 6,45-6,33 (m), 5,34-5,26 (m), 5,02-4,93 (m), 4,74 (d), 4,69 (d), 3,33 (s), 3,26 (s), 3,24 (s), 3,14-3,06 (m), 3,03-2,91 (m), 2,46-2,33 (m), 1,65 (s), 1,39-1,28 (m), 1,03 (s), 1,00-0,93 (m).

МС (m/z) 110,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 151.



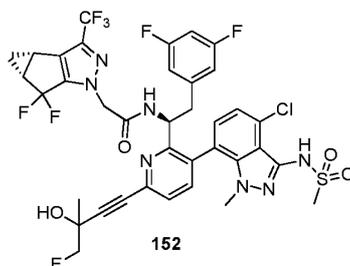
Синтез N-((1S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3,4-дигидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (151).

Титульное соединение (151) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 145 из примера 145, с применением 2-метилбут-3-ин-1,2-диола.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  8,78 (d), 7,70 (dd), 7,62-7,52 (m), 7,16 (s), 7,05 (d), 6,81-6,72 (m), 6,65-6,60 (m), 6,44-6,30 (m), 5,28 (d), 4,97 (d), 4,84-4,70 (m), 3,66 (d), 3,33 (s), 3,24 (d), 3,14 (dd), 3,07-2,92 (m), 2,86 (s), 2,53-2,42 (m), 1,59 (d), 1,47-1,36 (m), 1,29 (t), 1,19-1,10 (m), 1,09-1,04 (m).

МС (m/z) 854,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 152.



Синтез N-((1S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(4-фтор-3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (152).

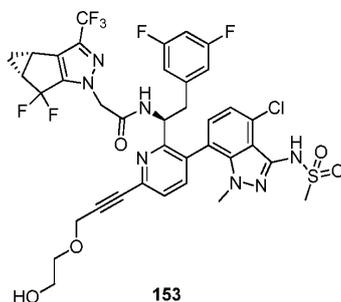
Титульное соединение (152) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному

для синтеза соединения 145 из примера 145, с применением 1-фтор-2-метилбут-3-ин-2-ола.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  7,71 (dd), 7,64-7,51 (m), 7,22-7,12 (m), 7,06 (d), 6,81-6,71 (m), 6,68-6,58 (m), 6,44-6,33 (m), 5,30-5,21 (m), 4,98 (t), 4,85-4,70 (m), 4,50 (d), 4,38 (d), 3,24 (d), 3,20-3,11 (m), 3,06-2,93 (m), 2,56-2,43 (m), 1,62 (s), 1,47-1,27 (m), 1,16-1,10 (m), 1,09-1,04 (s).

МС (m/z) 858,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 153.



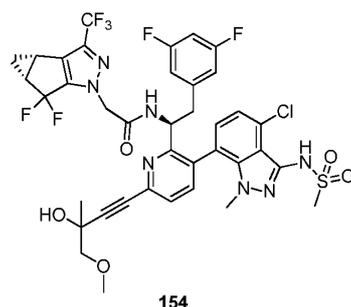
Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-(2-гидроксиэтокси)проп-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (153).

Титульное соединение (153) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 145 из примера 145, с применением 2-(проп-2-ин-1-илокси)этанола.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  8,67 (d), 7,71 (dd), 7,62-7,52 (m), 7,17 (d), 7,07 (d), 6,81-6,71 (m), 6,68-6,60 (m), 6,45-6,34 (m), 5,29-5,24 (m), 4,98 (q), 4,84-4,70 (m), 4,54 (d), 3,86-3,80 (m), 3,80-3,66 (m), 3,36-3,31 (m), 3,28-3,09 (m), 2,98 (d), 2,52-2,44 (m), 1,40 (q), 1,16-1,11 (m), 1,10-1,05 (m).

МС (m/z) 854,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 154.



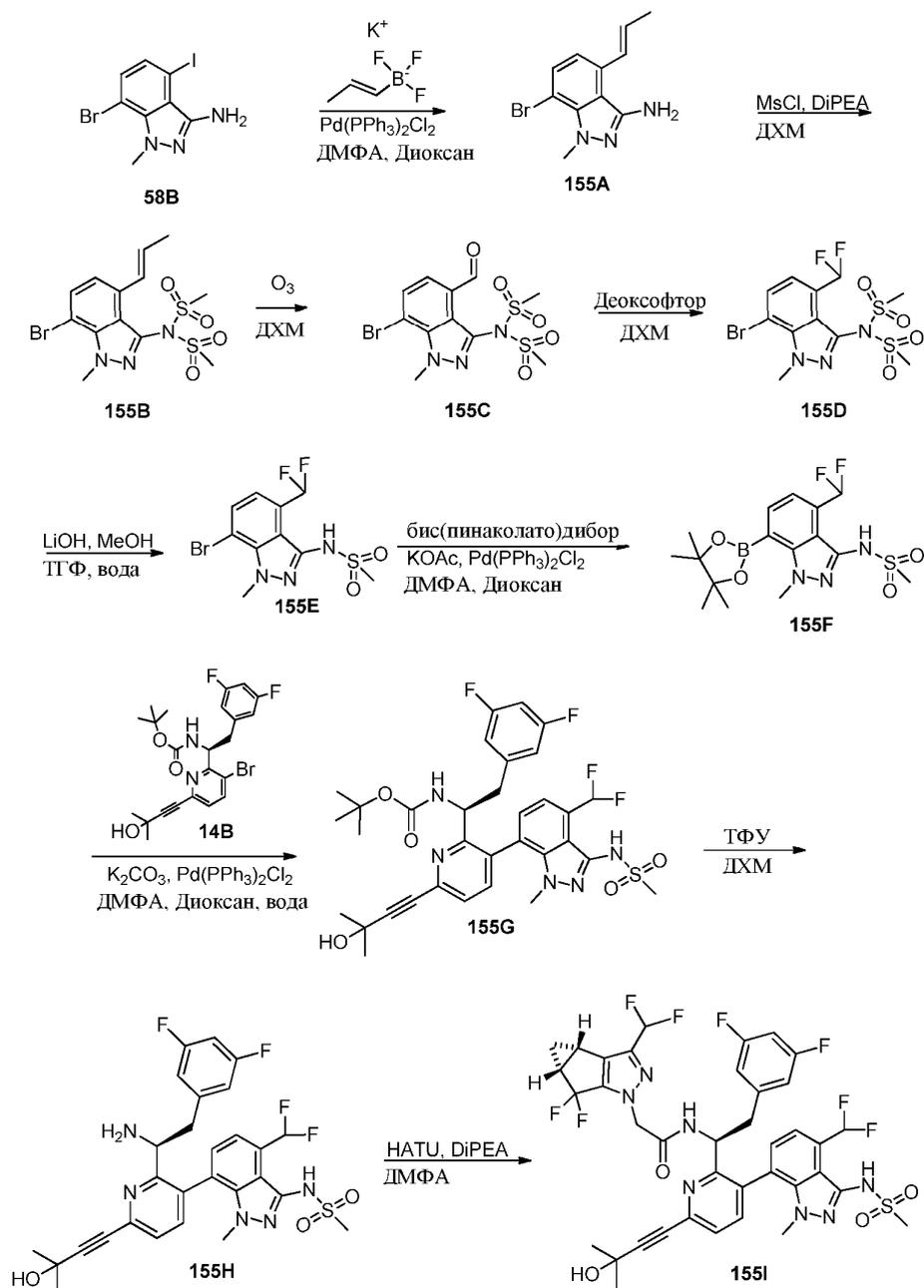
Синтез N-((1S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-4-метокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (154).

Титульное соединение (154) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 145 из примера 145, с применением 1-метокси-2-метилбут-3-ин-2-ола.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  8,67 (d), 7,71 (dd), 7,62-7,52 (m), 7,17 (d), 7,07 (d), 6,81-6,71 (m), 6,64 (d), 6,45-6,34 (m), 5,26 (s), 4,98 (q), 4,84-4,70 (m), 4,62 (s), 4,54 (d), 3,86-3,80 (m), 3,80-3,66 (m), 3,34 (s), 3,28-3,09 (m), 2,98 (d), 2,48 (dd), 1,40 (q), 1,14 (m), 1,07 (m).

МС (m/z) 869,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 155.



Синтез (E)-7-бром-1-метил-4-(проп-1-ен-1-ил)-1H-индазол-3-амина (155A).

К 58B (7,4 г, 21,0 ммоль) в диоксане (40 мл) и ДМФА (40 мл) добавляли трифтор(проп-1-ен-1-ил)борат калия (3,7 г, 25,2 ммоль), 2 М  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в воде (21,0 мл) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (740,0 мг, 1,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при  $100^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь охлаждали, разбавляли  $\text{EtOAc}$  и соевым раствором. Смесь экстрагировали 2X  $\text{EtOAc}$ , органический слой высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением титульного соединения.

МС (m/z) 266,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез (E)-N-(7-бром-1-метил-4-(проп-1-ен-1-ил)-1H-индазол-3-ил)-N-(метилсульфонил)метансульфонамида (155B).

К 155A (3,7 г, 13,9 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (9,7 мл, 55,6 ммоль), затем реакционную смесь охлаждали в ледяной ванне и добавляли метансульфонилхлорид (3,2 мл, 41,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали 2X ДХМ. Органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Смесь очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением титульного соединения.

МС (m/z) 421,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез N-(7-бром-4-формил-1-метил-1H-индазол-3-ил)-N-(метилсульфонил)метансульфонамида

(155C).

В круглую колбу помещали 155B (2,7 г, 6,4 ммоль) и ДХМ (100 мл). Смесь охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  и газировали озоном. После завершения конверсии добавляли ДМС для гашения реакции при перемешивании в течение 30 мин. К смеси при перемешивании добавляли насыщенный раствор тиосульфата натрия, и смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 30 мин. Слои разделяли и водный слой снова экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Осадок растворяли в ДХМ и затем добавляли гексан. Смесь фильтровали с получением титульного соединения.

МС (m/z) 410,0  $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ .

Синтез N-(7-бром-4-(дифторметил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)-N-(метилсульфонил)метансульфонамида (155D).

В тefлоновую колбу помещали 155C (650 мг, 1,6 ммоль) и ДХМ (100 мл). Смесь охлаждали до  $0^{\circ}\text{C}$ , и к ней добавляли деоксофтор (0,4 мл, 2,4 ммоль), и затем смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры. Смесь перемешивали в течение 8 ч и проверяли. Затем добавляли еще один эквивалент деоксофтора, и смесь перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли водой и экстрагировали 2X ДХМ.

Органические слои высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Осадок растворяли в ДХМ и затем добавляли гексан. Смесь фильтровали с получением титульного соединения.

МС (m/z) 431,9  $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ .

Синтез N-(7-бром-4-(дифторметил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (155E).

К 155D (5,9 г, 13,7 ммоль), ТГФ (50 мл) и MeOH (20 мл) добавляли насыщенный раствор LiOH (10 мл) и воду (10 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем разбавляли водой и экстрагировали 2X EtOAc. Органические слои высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Осадок растворяли в ДХМ и затем добавляли гексан.

Смесь фильтровали с получением титульного соединения.

МС (m/z) 354,6  $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ .

Синтез N-(4-(дифторметил)-1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (155F).

Титульное соединение (155F) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 19C из примера 19, с применением 155E.

МС (m/z) 402,3  $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ .

Синтез (S)-трет-бутил(1-(3-(4-(дифторметил)-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (155G).

К 14B (100 мг, 0,2 ммоль) в диоксане (8 мл) и ДМФА (2 мл) добавляли 2н.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,2 мл) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (7,1 мг, 0,01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $110^{\circ}\text{C}$ , затем 155F (170 мг, 0,4 ммоль) растворяли в диоксане (4 мл), и в реакционную смесь медленнее добавляли ДМФА (2 мл) посредством шприца. Реакционную смесь охлаждали спустя 8 ч, разбавляли EtOAc и соевым раствором. Смесь экстрагировали 2X EtOAc, органический слой высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением титульного соединения в виде смеси атропоизомеров.

МС (m/z) 689,8  $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ .

Синтез (S)-N-(7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-4-(дифторметил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (155H).

Титульное соединение (155H) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 19F из примера 19, с применением 155G.

МС (m/z) 590,1  $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ .

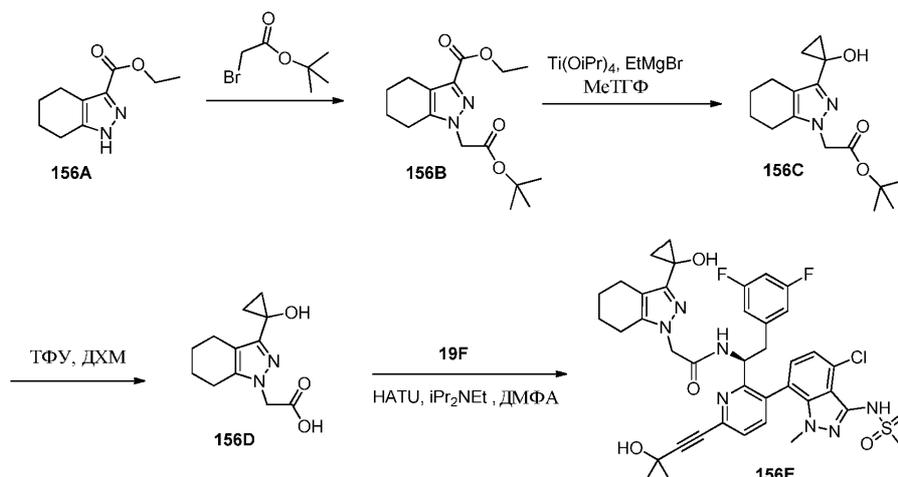
Синтез N-((S)-1-(3-(4-(дифторметил)-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пирозол-1-ил)ацетамида (155I).

Титульное соединение (155I) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 10A из примера 10, с применением 155H и 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пирозол-1-ил)уксусной кислоты.

$^1\text{H}$  ЯМР (хлороформ-d)  $\delta$ : 7,60 (dd), 7,53 (dd), 7,49-7,38 (m), 7,30-7,19 (m), 7,14 (s), 6,83-6,78 (m), 6,70 (t), 6,69-6,62 (m), 6,34 (d), 6,25-6,14 (m), 4,95 (q), 4,75-4,69 (m), 3,59-3,42 (m), 3,35 (s), 3,01-2,88 (m), 2,56-2,36 (m), 1,72 (s), 1,46-1,37 (m), 1,19-1,09 (m).

МС (m/z) 836,2  $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ .

## Пример 156.



Синтез этил-1-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-3-карбоксилата (156B).

К 156A (2 г, 10,3 ммоль) в MeTGF (100 мл) и DMFA (5 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,0 г, 12,3 ммоль) и трет-бутил-2-бромацетат (2,3 мл, 15,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. Твердые вещества фильтровали, элюент концентрировали и очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением титруемого соединения.

МС (m/z) 309,6 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез трет-бутил-2-(3-(1-гидроксициклопропил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)ацетата (156C).

К 156B (300 мг, 1,0 ммоль) в MeTGF (20 мл) добавляли изопропоксид титана (iv) (2,9 мл, 9,73 ммоль). К смеси при перемешивании медленно добавляли 3 M EtMgBr (3,2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем разбавляли EtOAc и солевым раствором. Смесь экстрагировали 2X EtOAc, органический слой высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением титруемого соединения.

МС (m/z) 293,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез 2-(3-(1-гидроксициклопропил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (156D).

К 156C (20 мг, 0,07 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при КТ. Реакционную смесь концентрировали и затем разбавляли 1n. HCl и экстрагировали 2X DCM. Водный слой лиофилизировали с получением титруемого соединения.

МС (m/z) 237,1 [M+H]<sup>+</sup>.

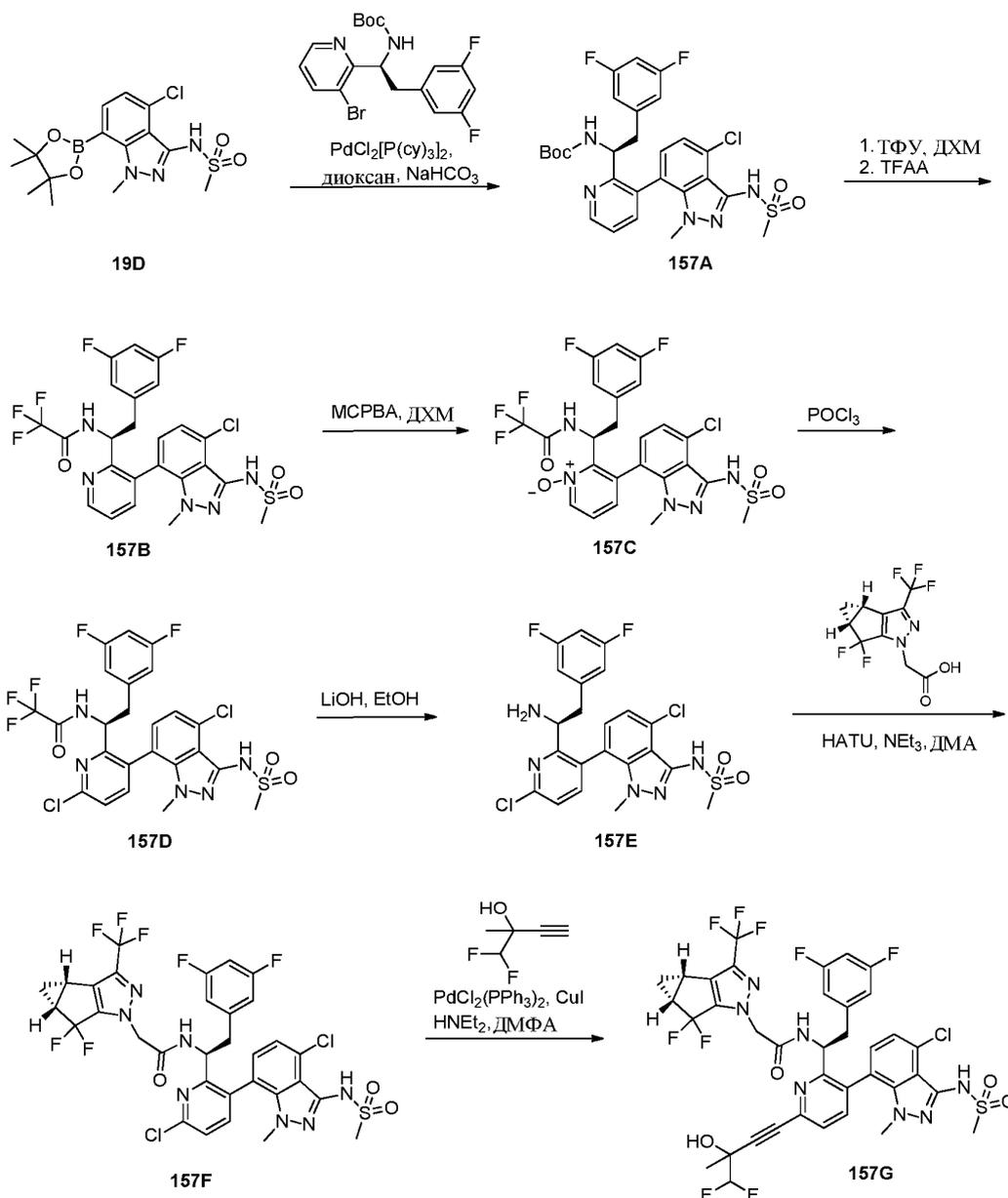
Синтез (S)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(3-(1-гидроксициклопропил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)ацетамида (156E).

Титруемое соединение (156E) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 10A из примера 10, с применением 156D и 19F.

<sup>1</sup>H ЯМР (Метанол-d<sub>4</sub>) δ: 7,76-7,68 (m), 7,53 (dd), 7,25-7,14 (m), 6,64 (tt), 6,39 (dd), 5,27 (dd), 4,64 (d), 3,28-3,21 (m), 3,21-3,10 (m), 3,04 (s), 2,98 (dd), 2,67-2,55 (m), 2,47-2,37 (m), 1,86-1,69 (m), 1,64 (s), 1,10-0,97 (m).

МС (m/z) 792,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 157.



Синтез (S)-трет-бутил(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (157A).

(S)-трет-бутил(1-(3-бромпиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамат (1,0 г, 2,42 ммоль), N-(4-хлор-1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метансульфонамид (19D, 1,12 г, 2,90 ммоль) и  $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{cy})_3]_2$  (89,0 мг, 0,121 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (12 мл) и 1,0 М водном  $\text{NaHCO}_3$  (4 мл). Реакционную смесь дегазировали бурлящим аргоном в течение 5 мин, затем герметично закрывали и нагревали при  $150^\circ\text{C}$  в течение 15 мин в микроволновом реакторе. После охлаждения реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали тремя порциями  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические слои высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением титильного соединения 157A.

МС ( $m/z$ ) 591,72 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

Синтез (S)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2,2,2-трифторацетамида (157B).

К (S)-трет-бутил(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамату (157A, 3,39 г, 5,73 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. После окончательного удаления Boc-защитной группы добавляли трифторуксусный ангидрид (2,02 мл, 14,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения реакционную смесь фильтровали через целит, концентрировали под вакуумом, смешивали с  $\text{EtOAc}$  и осторожно нейтрализовали 1 М водным  $\text{NaHCO}_3$  до достижения водным слоем pH 10. Органи-

ческий слой собирали, и водный слой еще раз экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения 157B.

МС (m/z) 588,14 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-2-(2-(3,5-дифторфенил)-1-(2,2,2-трифторацетиламино)этил)пиридин-1-оксида (157C).

К раствору (S)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2,2,2-трифторацетиламина (157B, 8,0 г, 13,61 ммоль) в ДХМ (70 мл) добавляли МСРВА (3,659 г, 16,33 ммоль) 4 порциями в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь гасили 1 М водным NaHSO<sub>3</sub> и насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой собирали, и водный слой еще раз экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения 157C.

МС (m/z) 604,10 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-N-(1-(6-хлор-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2,2,2-трифторацетиламина (157D).

(S)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-2-(2-(3,5-дифторфенил)-1-(2,2,2-трифторацетиламино)этил)пиридин-1-оксид (157C, 1,0 г, 1,66 ммоль) помещали в POCl<sub>3</sub> (2,32 мл, 24,84 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 115°C в течение 2 ч. После охлаждения реакцию смесь концентрировали под вакуумом, помещали в ДХМ и тщательно перемешивали с насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> в течение 1 ч. Органический слой собирали, и водный слой еще раз экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения 157D.

МС (m/z) 622,13 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-N-(7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-хлорпиридин-3-ил)-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (157E).

К раствору (S)-N-(1-(6-хлор-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2,2,2-трифторацетиламина (157D, 870 мг, 1,40 ммоль) в EtOH (16 мл) добавляли 2 М водный LiOH (7,0 мл, 13,98 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 10 мин. После охлаждения реакцию смесь подкисляли 2н. водной HCl до достижения pH 5. Реакционную смесь затем концентрировали под вакуумом и помещали в EtOAc. К раствору добавляли насыщенный водный NaHCO<sub>3</sub> до достижения водным слоем pH 10. Органический слой собирали, и водный слой еще раз экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали под вакуумом и использовали без дальнейшей очистки.

МС (m/z) 526,06 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез N-((S)-1-(6-хлор-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетиламина (157F).

К раствору неочищенного (S)-N-(7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-хлорпиридин-3-ил)-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (157E, 400 мг, 0,76 ммоль) в ДМА (6 мл) добавляли NEt<sub>3</sub> (0,32 мл, 2,28 ммоль), 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)уксусную кислоту (160,6 мг, 0,61 ммоль), затем HATU (173,4 мг, 0,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем добавляли дополнительное количество HATU (86,7 мг, 0,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 15 мин. После завершения реакцию смесь концентрировали под вакуумом и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения 157F.

МС (m/z) 790,12 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез N-((1S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(4,4-дифтор-3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетиламина (157G).

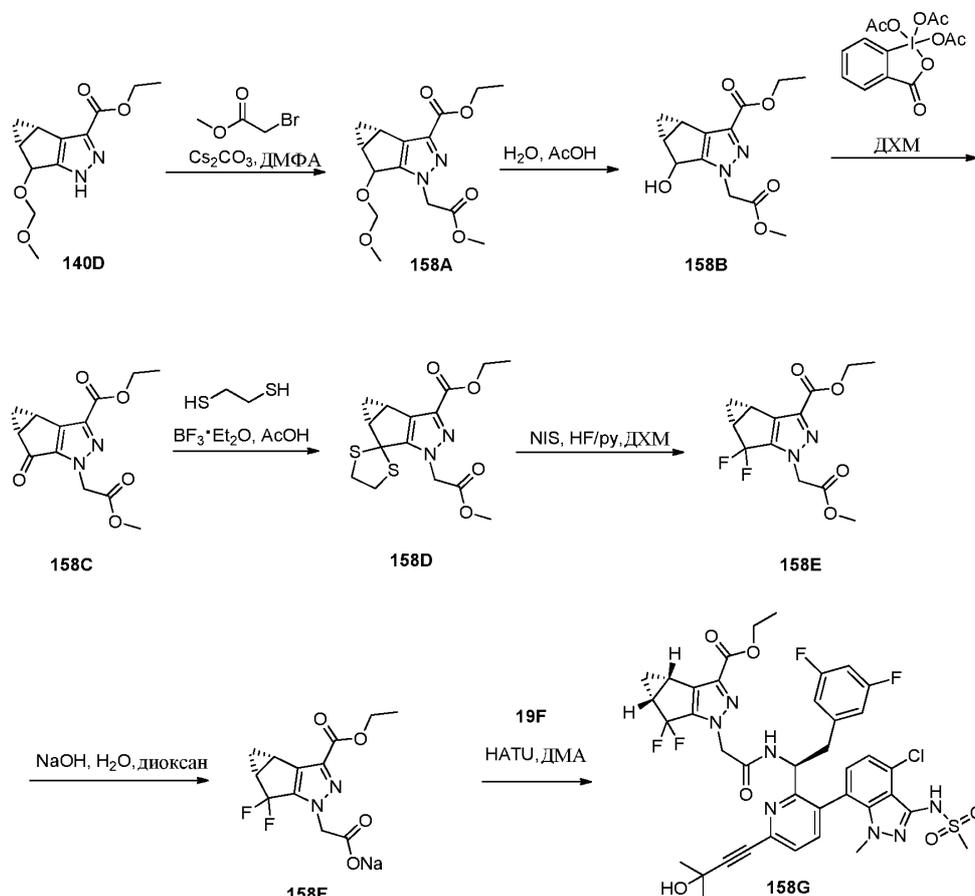
N-((S)-1-(6-хлор-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамид (157F, 20 мг, 0,025 ммоль), 1,1-дифтор-2-мутилбут-3-ин-2-ол (15,2 мг, 0,126 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (1,8 мг, 0,003 ммоль) и CuI (0,5 мг, 0,003 ммоль) помещали в ДМФА (0,25 мл). К реакционной смеси добавляли диэтиламин (26 мкл, 0,253 ммоль), и смесь дегазировали бурлящим аргоном в течение 5 мин, затем герметично закрывали и нагревали при 125°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. После охлаждения реакцию смесь фильтровали и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением титульного соединения 157G в виде

смеси атропоизомеров.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,88-8,78 (m), 7,74 (dd), 7,60 (dd), 7,24-7,13 (m), 7,10-7,05 (m), 6,77 (t), 6,64 (t), 6,46-6,33 (m), 5,82 (t), 5,35-5,23 (m), 5,00 (q), 4,82 (s), 4,79 (s), 4,76 (s), 3,34 (s), 3,26 (s), 3,23 (s), 3,20-3,10 (m), 3,07-2,93 (m), 2,58-2,37 (m), 1,63 (s), 1,50-1,34 (m), 1,18-1,11 (m), 1,10-1,01 (m).

МС (m/z) 874,07 [M+H] $^+$ .

Пример 158.



Синтез (3bS,4aR)-этил-1-(2-метокси-2-оксоэтил)-5-(метоксиметокси)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пирозол-3-карбоксилата (158A).

К раствору (3bS,4aR)-этил-5-(метоксиметокси)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пирозол-3-карбоксилата (140D) (3,3 г, 13,1 ммоль) в ДМФА (12 мл) по порциям добавляли трет-бутоксид калия (1,61 г, 14,39 ммоль) при 0°C. К смеси добавляли метилбромацетат (1,36 мл, 14,4 ммоль). После постепенного нагревания до комнатной температуры и перемешивания в течение 1 ч, реакционную смесь экстрагировали EtOAc и водой. Органический слой промывали водой, высушивали  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

МС (m/z) 324,96 [M+H] $^+$ .

Синтез (3bS,4aR)-этил-5-гидрокси-1-(2-метокси-2-оксоэтил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пирозол-3-карбоксилата (158B).

К раствору (3bS,4aR)-этил-1-(2-метокси-2-оксоэтил)-5-(метоксиметокси)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пирозол-3-карбоксилата (158A) (4,2 г) в уксусной кислоте (15 мл) добавляли воду (30 мл). После перемешивания при нагревании с обратным холодильником в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученную смесь разбавляли диоксаном (40 мл) и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт растворяли в дихлорметане (20 мл), высушивали  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

МС (m/z) 281,02 [M+H] $^+$ .

Синтез (3bS,4aR)-этил-1-(2-метокси-2-оксоэтил)-5-оксо-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пирозол-3-карбоксилата (158C).

К раствору 156B (3,63 г, 12,95 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли Периодинан Десса-Мартина (4,87 г, 12,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит, помещали на силикагель в твердом виде и очищали при помощи

хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения.

МС (m/z) 278,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (3bS,4aR)-этил-1-(2-метокси-2-оксоэтил)-1,3b,4,4a-тетрагидроспиро[циклопропа[3,4]-циклопента[1,2-с]пиразол-5,2'-[1,3]дитиолан]-3-карбоксилата (158D).

К раствору 158C (0,69 г, 2,61 ммоль), 1,2-этандитиола (0,44 мл, 5,22 ммоль), уксусной кислоты (0,75 мл, 13,06 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли диэтилэфират трехфтористого бора (0,81 мл, 6,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь концентрировали, помещали на силикагель в твердом виде и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения 158D.

МС (m/z) 354,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (3bS,4aR)-этил-5,5-дифтор-1-(2-метокси-2-оксоэтил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-3-карбоксилата (158E).

К суспензии N-йодсукцинимиды, 98% (1,35 г, 6,0 ммоль) в ДХМ (5 мл), по каплям добавляли 70% HF в пиридине (5 мл) при -78°C. После перемешивания в течение 15 мин добавляли 158D (0,85 г, 2,39 ммоль) в ДХМ (5 мл) и реакционную смесь медленно нагревали до -30°C и перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Полученный раствор осторожно выливали на лед, содержащий 1,0н. NaHCO<sub>3</sub>. Продукт экстрагировали этилацетатом, промывали NaHSO<sub>3</sub>, соевым раствором и водой. Объединенные органические слои высушивали Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения 158E.

МС (m/z) 300,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез 2-((3bS,4aR)-3-(этоксикарбонил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетата натрия (158F).

К раствору 158E (0,16 г, 532,87 мкмоль) в диоксане (3 мл) по каплям добавляли 1 М NaOH (0,55 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Добавляли дополнительные 0,500 мл 1 М NaOH и перемешивали в течение еще 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли ДМА (3 мл) и концентрировали досуха. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

МС (m/z) 286,9 [M+H]<sup>+</sup>.

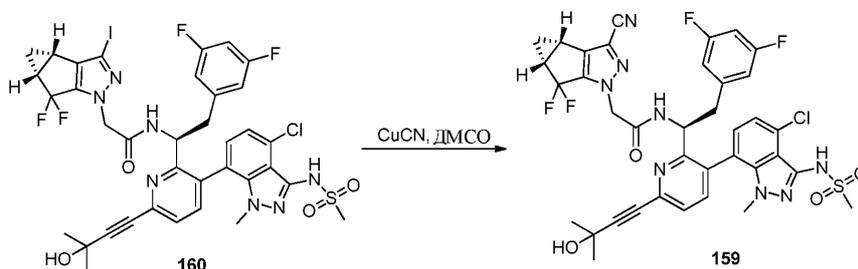
Синтез (3bS,4aR)-этил-1-(2-(((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)амино)-2-оксоэтил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-3-карбоксилата (158G).

К раствору 19F (305,45 мг, 532,1 мкмоль) и 158F (164 мг, 532,1 мкмоль) в ДМА (2 мл) добавляли NATU (212,31 мг, 558,7 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакционную смесь разбавляли 0,1 М NaCl (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл), высушивали Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения 158G в виде смеси атропоизомеров.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, cd<sub>3</sub>od) δ 8,77 (d), 8,75-8,68 (m), 8,43 (dd), 7,70 (t), 7,57-7,48 (m), 7,22-7,15 (m), 7,06 (d), 6,81-6,72 (m), 6,68-6,59 (m), 6,41 (dd), 5,30-5,19 (m), 4,99 (q), 4,82 (d), 4,73 (s), 4,42-4,31 (m), 3,36 (s), 3,34-3,27 (m), 3,25 (s), 3,22 (s), 3,17 (dd), 3,04-2,97 (m), 2,96 (s), 2,63-2,39 (m), 1,65 (s), 1,64 (s), 1,49-1,32 (m), 1,14-1,07 (m), 1,07-0,99 (m).

МС (m/z) 842,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 159.



Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-циано-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида (159).

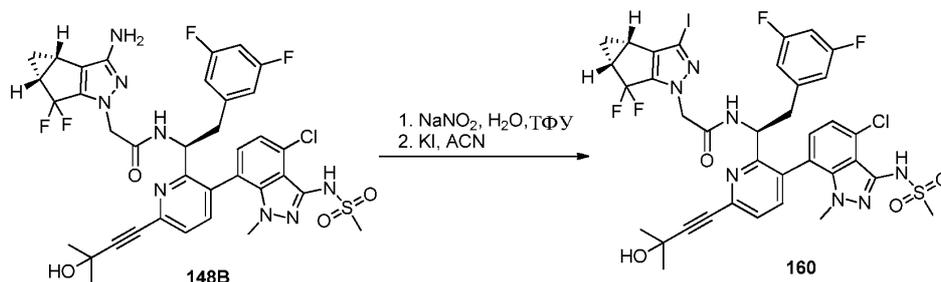
К раствору 160 (11 мг, 12,2 мкмоль) в ДМСО (0,2 мл) добавляли цианид меди (2,7 мг, 30,7 мкмоль). Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали до 180°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органическую фазу затем высушивали Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением продукта 159 в виде смеси атропоизомеров.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, cd<sub>3</sub>od) δ 8,87-8,78 (m), 7,73-7,66 (m), 7,58-7,48 (m), 7,18 (s), 7,07 (d), 6,81-6,71 (m),

6,68-6,58 (m), 6,48-6,32 (m), 5,32-5,20 (m), 5,03-4,91 (m), 4,80 (d), 3,34 (s), 3,25 (s), 3,24 (s), 3,15 (dd), 3,06-2,93 (m), 2,63-2,47 (m), 1,64 (s), 1,45 (dd), 1,19-1,14 (m), 1,11-1,06 (m).

МС (m/z) 795,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 160.



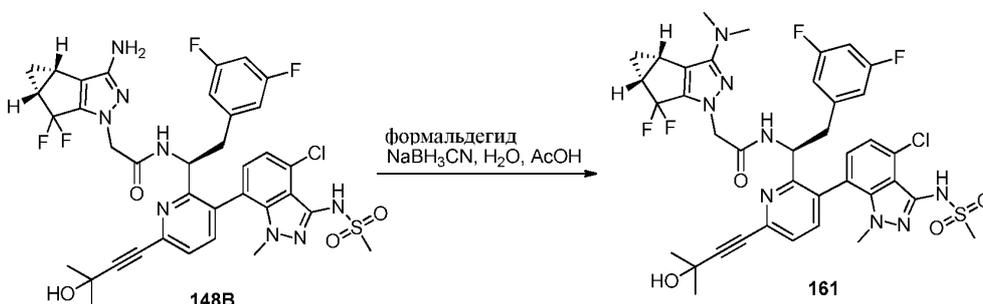
Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-йод-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида (160).

К раствору 148B (75 мг, 95,5 мкмоль) в трифторуксусной кислоте (0,5 мл) и воде (0,2 мл) добавляли нитрит натрия (1 М в воде, 0,3 мл) и затем перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь затем подвергали воздействию йодида калия (238 мг, 1,4 ммоль), ацетонитрила (0,8 мл), и перемешивали в течение еще 1,5 ч. Реакционную смесь подщелачивали 1 М NaHCO<sub>3</sub>, гасили 1 М NaHSO<sub>3</sub> и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органическую фазу затем высушивали Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением продукта 160 в виде смеси атропоизомеров.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, cd<sub>3</sub>od) δ 7,75-7,63 (m), 7,58-7,48 (m), 7,18 (s), 7,12-7,02 (m), 6,82-6,72 (m), 6,68-6,58 (m), 6,46-6,32 (m), 5,32-5,22 (m), 4,96 (t), 4,76-4,56 (m), 3,34 (s), 3,30-3,22 (m), 3,26 (s), 3,25 (s), 3,20-3,06 (m), 3,04-2,91 (m), 2,51-2,35 (m), 2,30-2,16 (m), 2,03 (s), 1,65 (s), 1,42-1,27 (m), 1,10-1,04 (m), 1,04-0,99 (m).

МС (m/z) 896,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 161.



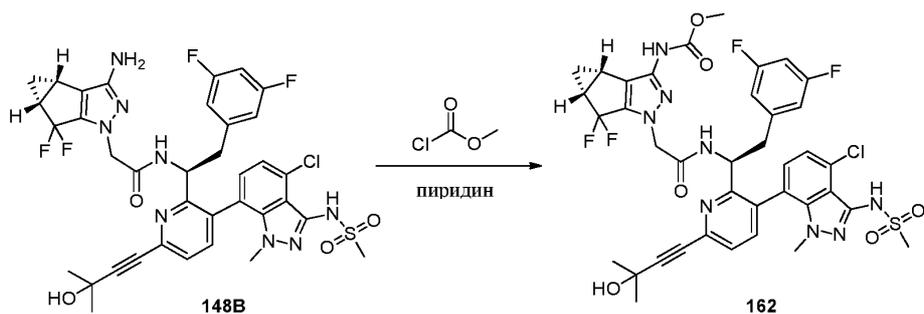
Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(диметиламино)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида (161).

К раствору 148B (10 мг, 12,7 мкмоль) в уксусной кислоте (0,1 мл) и формальдегида (35% в воде, 6,7 мкл, 63,6 мкмоль) добавляли цианоборгидрид натрия (1,7 мг, 26,7 мкмоль) и затем перемешивали в течение 16 ч при к.т. Реакционную смесь разбавляли ACN и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением продукта 161 в виде смеси атропоизомеров.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, cd<sub>3</sub>od) δ 7,74-7,64 (m), 7,58-7,48 (m), 7,16 (q), 7,07 (d), 6,82-6,72 (m), 6,68-6,56 (m), 6,45-6,30 (m), 5,28 (dd), 4,95 (t), 4,51 (d), 4,47 (d), 3,33 (s), 3,26 (s), 3,25 (s), 3,27-3,18 (m), 3,09 (dd), 2,98 (s), 2,92 (s), 2,92 (s), 2,49-2,40 (m), 2,40-2,28 (m), 1,65 (s), 1,41-1,29 (m), 1,09-0,98 (m).

МС (m/z) 813,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 162.



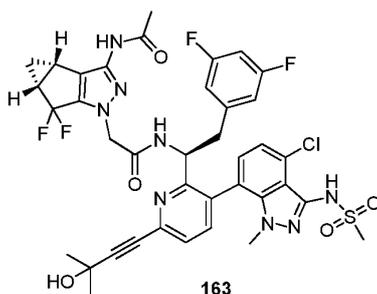
Синтез метил((3bS,4aR)-1-(2-(((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)амино)-2-оксоэтил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-3-ил)карбамата (162).

К раствору 148В (6 мг, 7,64 мкмоль) в ДХМ (0,1 мл) добавляли пиридин (3,08 мкл, 38,21 мкмоль) и затем метилхлорформат (0,7 мг, 7,18 мкмоль), затем перемешивали в течение 30 мин при к.т. Реакционную смесь концентрировали, и продукт очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением продукта 162 в виде смеси атропоизомеров.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  7,72-7,65 (m), 7,54 (d), 7,51 (d), 7,17 (s), 7,06 (d), 6,81-6,73 (m), 6,67-6,59 (m), 6,44-6,33 (m), 5,27 (dd), 4,96 (t), 4,59 (d), 4,54 (d), 3,76 (s), 3,75 (s), 3,34 (s), 3,26 (s), 3,23 (s), 3,15-3,07 (m), 3,04-2,91 (m), 2,61 (s), 2,37-2,22 (m), 1,64 (s), 1,37-1,25 (m), 1,06-0,99 (m), 0,99-0,93 (m).

МС (m/z) 843,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Пример 163.



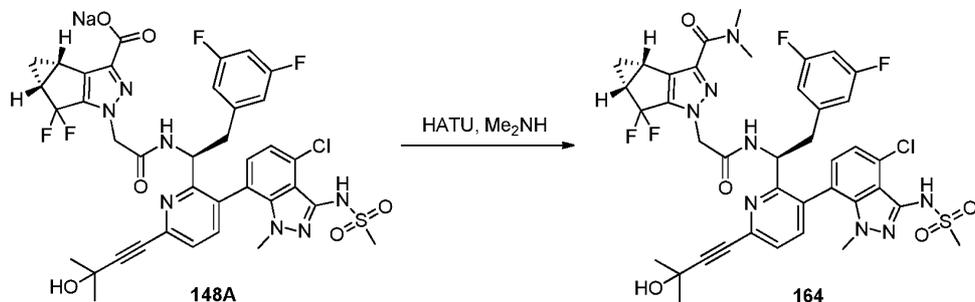
Синтез 2-((3bS,4aR)-3-ацетидамо-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)-N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)ацетида (163).

Титульное соединение (163) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 162 из примера 162, с применением ацетилхлорида.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  7,69 (t), 7,54 (d), 7,51 (d), 6,80-6,74 (m), 6,67-6,60 (m), 6,44-6,33 (m), 5,27 (dd), 4,96 (t), 4,61 (s), 4,56 (d), 3,34 (s), 3,26 (s), 3,23 (s), 3,16-3,07 (m), 3,02-2,92 (m), 2,68-2,56 (m), 2,34-2,23 (m), 2,12 (s), 2,11 (s), 1,64 (s), 1,36-1,25 (m), 1,03-0,98 (m), 0,98-0,92 (m).

МС (m/z) 827,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Пример 164.



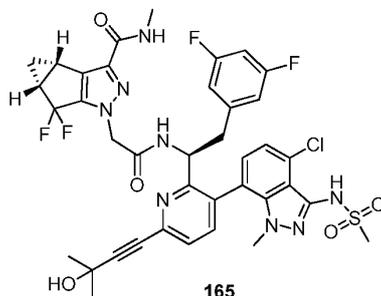
Синтез (3bS,4aR)-1-(2-(((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)амино)-2-оксоэтил)-5,5-дифтор-N,N-диметил-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-3-карбоксамид (164).

К раствору 148А (6 мг, 7,18 мкмоль) в ДМА (100 мкл) добавляли раствор HATU (2,73 мг, 7,18 мкмоль) в ДМА (50 мкл) и затем диметиламин (2 М в ТГФ, 50 мкл, 0,1 ммоль), затем перемешивали в течение 16 ч при к.т. Реакционную смесь концентрировали, фильтровали и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением продукта 164 в виде смеси атропоизомеров.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  8,64 (d), 8,59 (d), 7,76-7,65 (m), 7,54 (d), 7,51 (d), 7,16 (s), 7,08 (d), 6,80-6,72 (m), 6,66-6,60 (m), 6,44 (d), 6,42-6,34 (m), 5,28 (dd), 4,98 (t), 4,78 (s), 4,73 (d), 3,34 (s), 3,33 (s), 3,28 (s), 3,25 (s), 3,23 (s), 3,15-3,07 (m), 3,09 (s), 3,07 (s), 3,03-2,92 (m), 2,57-2,38 (m), 1,66-1,61 (m), 1,43-1,26 (m), 1,13-1,07 (m), 1,03 (dt).

МС (m/z) 841,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 165.



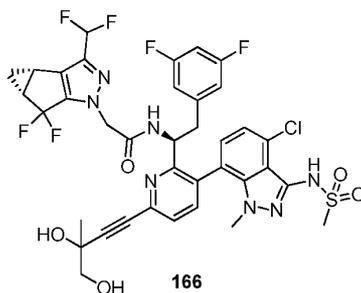
Синтез (3bS,4aR)-1-(2-(((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)амино)-2-оксоэтил)-5,5-дифтор-N-метил-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-3-карбоксамида (165).

Титульное соединение (165) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 164 из примера 164, с применением метиламина.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  8,65-8,60 (m), 7,18-7,07 (m), 6,79-6,61 (m), 7,73-7,65 (m), 7,54 (d), 7,51 (d), 7,17 (s), 7,08 (d), 6,81-6,71 (m), 6,65-6,57 (m), 6,45 (d), 6,42-6,34 (m), 5,29 (dd), 4,97 (t), 4,78 (s), 4,72 (d), 3,34 (s), 3,25 (s), 3,21 (s), 3,24-3,11 (m), 3,02-2,93 (m), 2,88 (s), 2,87 (s), 2,69-2,52 (m), 2,51-2,36 (m), 1,64 (s), 1,45-1,24 (m), 1,10-1,02 (m), 1,02-0,95 (m).

МС (m/z) 827,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 166.



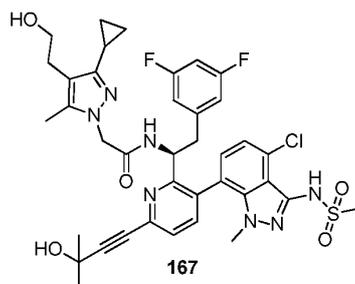
Синтез N-((1S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3,4-дигидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (166).

Титульное соединение (166) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 142 из примера 142, с применением 2-метилбут-3-ин-1,2-диола.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,68 (d), 7,70 (dd), 7,62-7,52 (m), 7,17 (s), 7,06 (d), 6,88-6,66 (m), 6,65-6,52 (m), 6,44-6,32 (m), 5,00-4,93 (m), 4,78-4,64 (m), 3,67 (s), 3,24 (d), 3,02-2,92 (m), 2,49-2,42 (m), 1,59 (s), 1,40-1,34 (m), 1,12-1,07 (m), 1,05-0,98 (s).

МС (m/z) 837,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 167.



Синтез (S)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(3-циклопропил-4-(2-гидроксиэтил)-5-метил-1H-пирозол-1-ил)ацетамида (167).

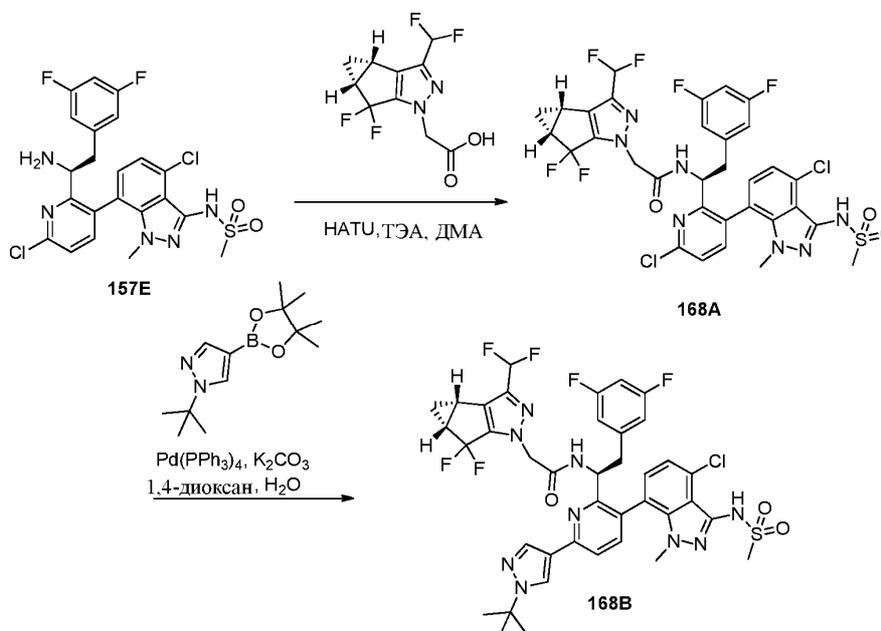
Титульное соединение (167) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, представ-

ленному для синтеза 10А из примера 10, с применением 19F и 2-(3-циклопропил-4-(2-гидроксиэтил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)уксусной кислоты (полученной согласно описанию, представленному в US2012045761).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,71 (dd), 7,53 (dd), 7,27-7,15 (m), 7,12 (d), 6,80-6,70 (m), 6,69-6,58 (m), 6,55 (d), 6,44-6,29 (m), 5,33-5,22 (m), 5,03-4,93 (m), 4,73-4,52 (m), 3,69-3,53 (m), 3,32 (s), 3,27-3,21 (m), 3,17-3,08 (m), 3,05 (s), 2,99-2,85 (m), 2,76-2,60 (m), 2,11 (s), 2,01 (s), 1,88-1,78 (m), 1,64 (s), 0,93-0,86 (m), 0,79-0,70 (m).

МС (m/z) 780,8 [M+H] $^+$ .

Пример 168.



Синтез N-((S)-1-(6-хлор-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида (168A).

Титульное соединение (168A) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 157F из примера 157, с применением 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)уксусной кислоты.

МС (m/z) 772,03 [M+H] $^+$ .

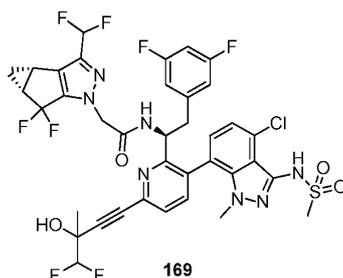
Синтез N-((S)-1-(6-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида (168B).

N-((S)-1-(6-хлор-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид (168A, 20 мг, 0,026 ммоль), 1-трет-Бутилпиразол-4-бороновую кислоту, пинаколиновый эфир (7,77 мг, 0,031 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,50 мг, 0,001 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10,7 мг, 0,078 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (0,2 мл). К суспензии добавляли воду (0,05 мл). Полученную реакционную смесь дегазировали бурлящим аргоном в течение 60 с, затем герметично закрывали и подвергали термическому нагреванию при 110°C в течение 3,5 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали, концентрировали под вакуумом, помещали в ДМФА и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением титульного соединения 168B в виде смеси атропоизомеров.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,51 (s), 8,50 (s), 8,25 (s), 8,22 (d), 7,70 (t), 7,68-7,60 (m), 7,17 (s), 7,08 (s), 7,06 (s), 6,87-6,51 (m), 6,46-6,33 (m), 5,34-5,24 (m), 4,98 (dd), 4,81 (s), 4,79 (s), 4,77 (s), 3,38 (s), 3,26 (s), 3,24 (s), 3,22-3,17 (m), 3,04 (s), 2,98 (dd), 2,53-2,36 (m), 1,70 (s), 1,46-1,27 (m), 1,08 (m), 1,00 (m).

МС (m/z) 860,21 [M+H] $^+$ .

## Пример 169.



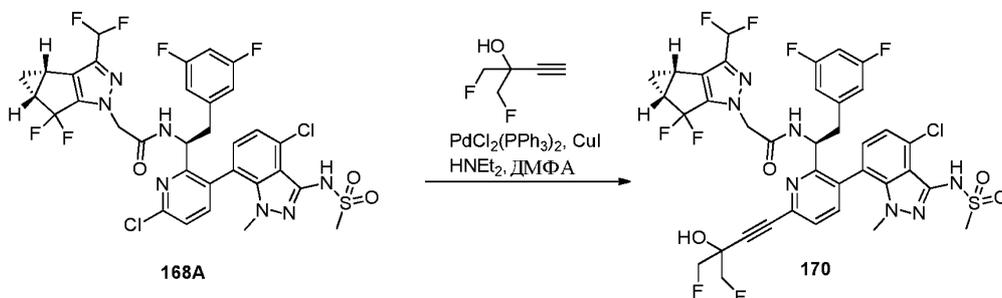
Синтез N-((1S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(4,4-дифтор-3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида (169).

Титульное соединение (169) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 142 из примера 142, с применением 1,1-дифтор-2-метилбут-3-ин-2-ола.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  8,73 (t), 7,77-7,68 (d), 7,64-7,59 (m), 7,22-7,13 (m), 7,07 (dd), 6,87-6,51 (m), 6,46-6,34 (m), 5,82 (t), 5,37-5,21 (m), 5,04-4,93 (m), 4,78-4,63 (m), 3,24 (d), 3,05-2,93 (m), 2,45 (m), 1,63 (s), 1,47-1,32 (m), 1,08 (s), 1,01 (s).

МС (m/z) 857,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Пример 170.



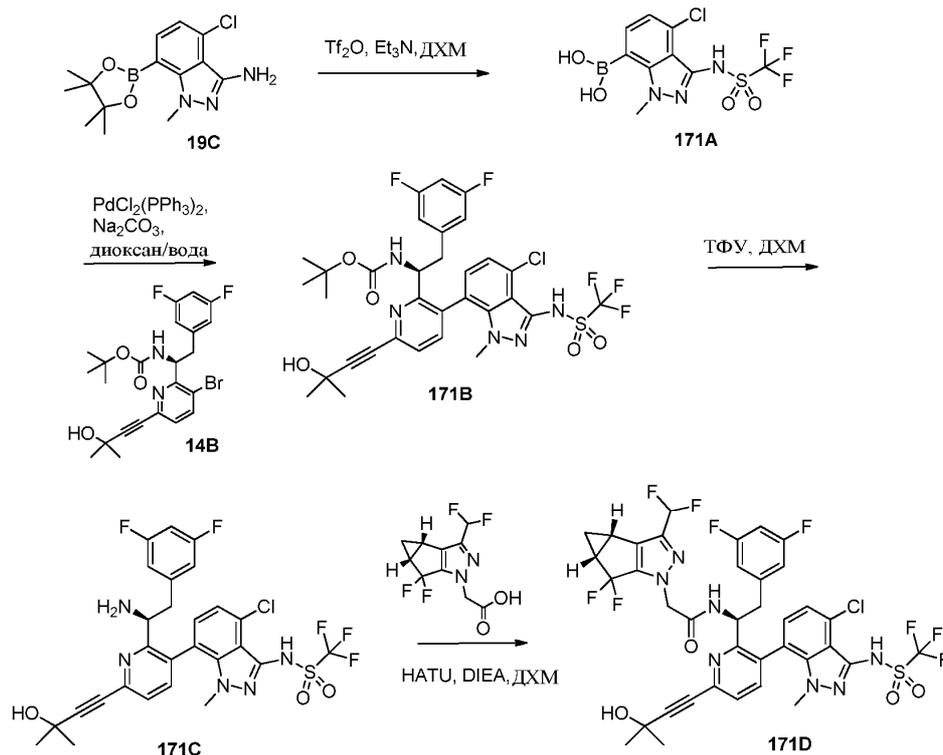
Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(4-фтор-3-(фторметил)-3-гидроксибут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида (170).

N-((S)-1-(6-хлор-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид (168A, 20 мг, 0,025 ммоль), 1-фтор-2-(фторметил)бут-3-ин-2-ол (15,5 мг, 0,129 ммоль),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (1,8 мг, 0,003 ммоль) и  $\text{CuI}$  (0,5 мг, 0,003 ммоль) суспендировали в ДМФА (0,25 мл). К реакционной смеси добавляли диэтиламин (27 мкл, 0,259 ммоль), и реакционную смесь дегазировали бурлящим аргоном в течение 5 мин, затем герметично закрывали и нагревали при  $125^\circ\text{C}$  в течение 30 мин в микроволновом реакторе. После охлаждения реакционную смесь фильтровали и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением титульного соединения 170 в виде смеси атропоизомеров.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,72 (t), 7,74 (dd), 7,61 (dd), 7,22-7,14 (m), 7,09 (s), 7,07 (s), 6,87-6,53 (m), 6,46-6,35 (m), 5,35-5,26 (m), 4,99 (q), 4,76 (s), 4,72 (s), 4,70 (s), 4,66 (d), 4,54 (d), 3,33 (s), 3,26 (s), 3,23 (s), 3,18-3,09 (m), 3,05-2,91 (m), 2,54-2,37 (m), 1,45-1,33 (m), 1,09 (s), 1,02 (s).

МС (m/z) 856,09  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Пример 171.



Синтез (4-хлор-1-метил-3-(трифторметилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)бороновой кислоты (171A).

4-Хлор-1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (19C) (0,20 г, 0,65 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) и триэтилаmine (0,36 мл, 2,6 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C, и по каплям добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (0,55 г, 1,95 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором и выпаривали под вакуумом. Осадок растворяли в этаноле (10 мл) и охлаждали до 0°C. По каплям добавляли 50% водный раствор KOH (0,2 мл) и продолжали перемешивание в течение 30 мин. Смесь подкисляли 1н. водной HCl. Образовавшийся осадок фильтровали и высушивали с получением титального соединения.

МС (m/z) 358,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-трет-бутил(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(трифторметилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (171B).

(4-Хлор-1-метил-3-(трифторметилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)бороновую кислоту (171A, 26 мг, 0,073 ммоль), (S)-трет-бутил(1-(3-бром-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамат (14B, 36 мг, 0,073 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5,1 мг, 0,007 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (1 мл) и 1,0 M водном NaHCO<sub>3</sub> (1 мл). Реакционную смесь нагревали при 150°C в течение 15 мин в микроволновом реакторе. После охлаждения реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой и солевым раствором, концентрировали под вакуумом и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 20-100% EtOAc в гексанах с получением титального соединения.

МС (m/z) 728,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-N-(7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)-1,1,1-трифторметансульфонамида (171C).

К раствору (S)-трет-бутил(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(трифторметилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (171B, 43 мг, 0,059 ммоль) в DXM (1 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали под вакуумом и подвергали однократной азеотропной перегонке с толуолом (20 мл) с получением титального соединения.

МС (m/z) 628,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(трифторметилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пирозол-1-ил)ацетамида (171D).

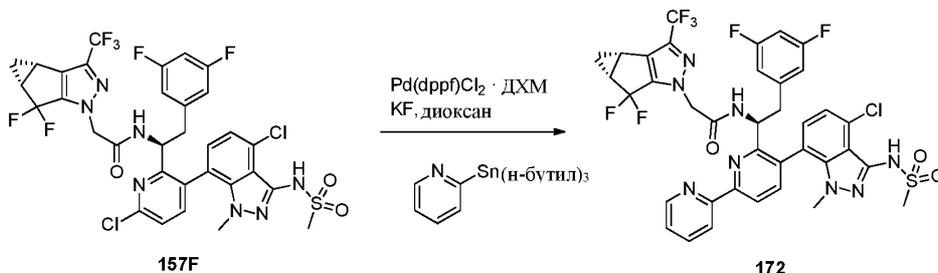
К раствору неочищенного (S)-N-(7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-((2-гидроксиэтил)-(метил)амино)пиридин-3-ил)-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (171C, 44 мг, 0,059

ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)уксусную кислоту (15,6 мг, 0,059 ммоль) и НАТУ (27 мг, 0,071 ммоль) и затем диизопропилэтиламин (31 мкл, 0,177 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при температуре воздуха, реакционную смесь фильтровали и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением титульного соединения в виде смеси атропоизомеров.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,11 (d), 8,95 (d), 7,87 (d), 7,83 (d), 7,51 (d), 7,26 (d), 7,19 (s), 7,12-6,74 (m), 6,62-6,56 (m), 6,49-6,35 (m), 4,95 (q), 4,79-4,54 (m), 3,26 (s), 3,06 (s), 3,31-2,92 (m), 2,58-2,38 (m), 1,52 (s), 1,42-1,30 (m), 0,95-0,78 (m).

МС (m/z) 874,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 172.



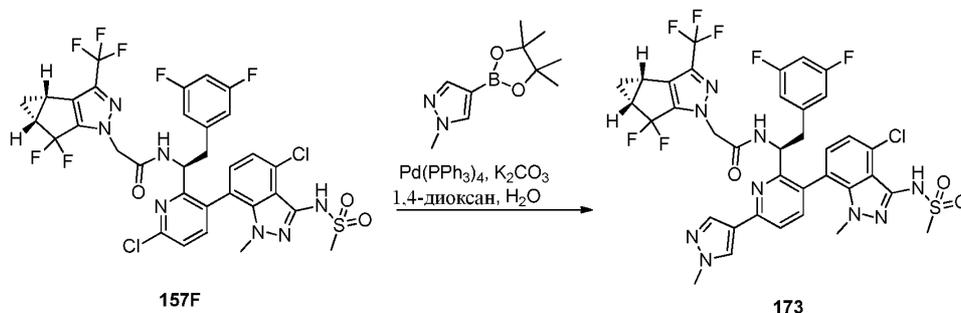
Синтез N-((S)-1-(5-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-[2,2'-бипиридин]-6-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида (172).

В реакционный флакон, содержащий 157F (20 мг, 0,025 ммоль) в диоксане (0,25 мл), добавляли 2-(трибутилстаннил)пиридин (0,01 мл, 0,027 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·ДХМ (1,2 мг, 0,001 ммоль) и KF (4 мг, 0,75 ммоль). Реакционную смесь продували газообразным аргоном в течение 5 мин, затем герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе до 135°C в течение 30 мин. После охлаждения реакционную смесь фильтровали и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением титульного соединения 172 в виде смеси атропоизомеров.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $cd_3od$ )  $\delta$  9,90-9,8 (m), 8,80-8,76 (m), 8,74-8,70 (m), 8,52-8,45 (m), 7,98-7,88 (m, 1H), 7,30-7,04 (m), 6,82-6,71 (m), 6,51-6,34 (m), 5,45-5,35 (m), 5,14-5,05 (m), 4,98-4,86 (m), 3,35 (s), 3,21-3,00 (m), 2,60-2,38 (m), 1,42-1,22 (m), 1,19-1,09 (m), 1,06-1,00 (m).

МС (m/z) 833,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 173.



Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида (173).

N-((S)-1-(6-хлор-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамид (157F, 20 мг, 0,025 ммоль), 1-метилпиразол-4-бороновую кислоту (3,8 мг, 0,030 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,5 мг, 0,001 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10,5 мг, 0,076 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (0,2 мл). К суспензии добавляли воду (0,05 мл). Полученную реакционную смесь дегазировали бурлящим аргоном в течение 60 с, затем герметично закрывали и подвергали термическому нагреванию при 110°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали, концентрировали под вакуумом, помещали в ДМФА и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением титульного соединения 173 в виде смеси атропоизомеров.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,39 (s), 8,35 (s), 8,23 (s), 8,20 (s), 7,71-7,60 (m), 7,15 (s), 7,06 (d), 6,76 (tt), 6,63 (tt), 6,49-6,41 (m), 6,41-6,34 (m), 5,24 (dd), 4,99 (dd), 4,03 (s), 4,02 (s), 3,46-3,41 (m), 3,39 (s), 3,26 (s), 3,24 (s), 3,23-3,17 (m), 3,07-2,95 (m), 2,59-2,38 (m), 1,49-1,34 (m), 1,17-1,11 (m), 1,09-1,03 (m).

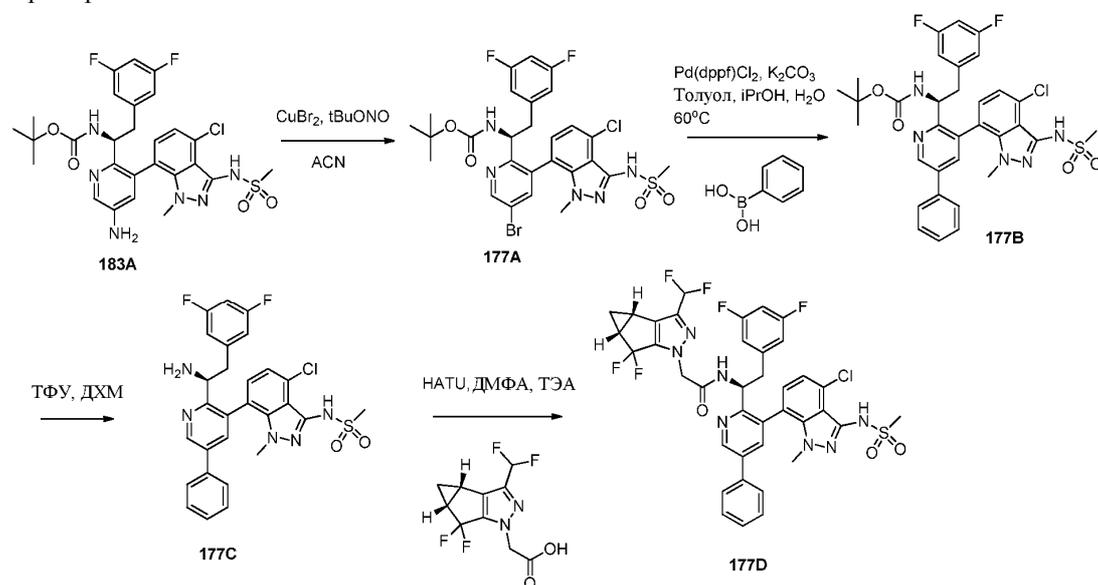
МС (m/z) 836,16  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  9,90-9,86 (m), 9,84-9,80 (m), 8,80-8,75 (m, 1H), 8,74 (d), 8,47 (d), 7,92 (t), 7,25-7,12 (m), 6,80-6,50 (m), 6,45-6,40 (m), 5,45-5,38 (m), 5,15-5,05 (m), 4,90-4,81 (m), 3,37 (s), 3,18-3,04 (m), 2,50-2,39 (m), 1,44-1,25 (m), 1,15-1,09 (m), 1,08-0,97 (m).

МС ( $m/z$ ) 835,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 177.



Синтез (S)-трет-бутил(1-(5-бром-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (177A).

Соединение 183A (0,500 г, 0,82 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии  $t\text{-BuONO}$  (0,15 мл, 1,24 ммоль) и  $\text{CuBr}_2$  (0,276 г, 1,24 ммоль) в ацетонитриле с ледяной ванной, суспензию оставляли для нагревания до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Добавляли водный хлорид аммония. Смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Органический слой высушивали  $\text{MgSO}_4$ , концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения в виде смеси атропоизомеров (177A).

МС ( $m/z$ ) 670  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез (S)-трет-бутил(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-5-фенилпиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (177B).

Соединение 177A (31,3 мг, 0,047 ммоль), фенилбороновую кислоту (6,3 мг, 0,051 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (39 мг, 0,28 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (14 мг, 0,019 ммоль) смешивали вместе. Добавляли толуол (1 мл),  $i\text{PrOH}$  (0,5 мл) и воду (1 мл). Флакон плотно закрывали пробкой, перемешивали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли  $\text{EtOAc}$ , промывали солевым раствором, высушивали  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали. Неочищенное вещество очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения в виде смеси атропоизомеров (177B).

МС ( $m/z$ ) 668  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез (S)-N-(7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-5-фенилпиридин-3-ил)-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (177C).

Соединение 177B (21,7 мг, 0,032 ммоль) растворяли в ДХМ (1 мл). Добавляли ТФУ (0,5 мл). Полученный раствор перемешивали при температуре воздуха в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением титульного соединения в виде смеси атропоизомеров (177C).

МС ( $m/z$ ) 568  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-5-фенилпиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пирозол-1-ил)ацетамида (177D).

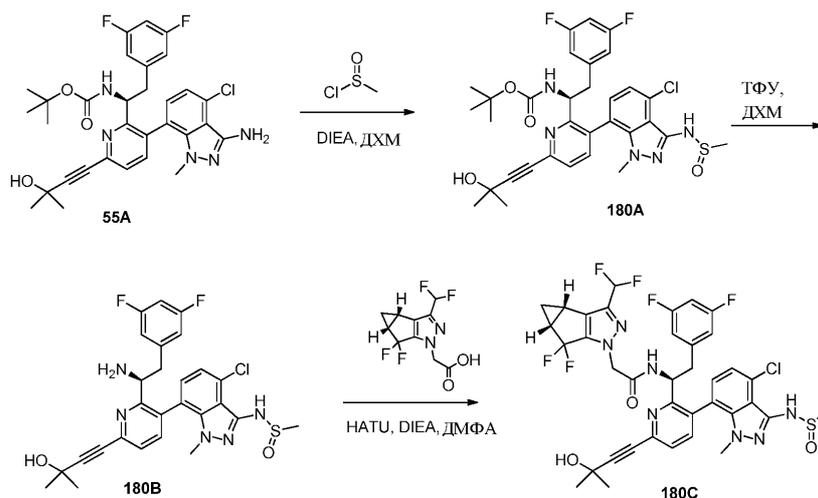
Соединение 177C (18,4 мг, 0,032 ммоль) и 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пирозол-1-ил)уксусную кислоту (8,6 мг, 0,032 ммоль) растворяли в ДМФА (1 мл). Добавляли ТЭА (23 мкл, 0,162 ммоль) и HATU (18,5 мг, 0,049 ммоль). После завершения добавляли несколько капель 1 М  $\text{HCl}$ . Реакционную смесь очищали при помощи ВЭЖХ с получением титульного соединения в виде смеси атропоизомеров (177D).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- $\text{d}_3$ )  $\delta$  9,04 (dd), 7,99 (dd), 7,82-7,73 (m), 7,69 (d), 7,59-7,43 (m), 7,34 (d), 7,29-7,18 (m), 7,15 (d), 6,90 (d), 6,85-6,73 (m), 6,69-6,58 (m), 6,49-6,36 (m), 5,30 (q), 4,96 (q), 4,69 (d), 3,33 (s), 3,28 (s), 3,27 (s), 3,20-2,91 (m), 2,58-2,40 (m), 1,40 (q), 1,09-0,97 (m).

МС ( $m/z$ ) 814  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



## Пример 180.



Синтез трет-бутил((1S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфинамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (180A).

(S)-трет-бутил(1-(3-(3-амино-4-хлор-1-метил-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамат (55A, 61 мг, 0,102 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл) и диизопропилэтиламине (0,071 мл, 0,409 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли метансульфинилхлорид (30,3 мг, 0,307 ммоль). После перемешивания при температуре воздуха в течение ночи реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали водой и соевым раствором и выпаривали под вакуумом. Очистка на силикагеле позволила получить титульное соединение.

МС (m/z) 658,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез N-(7-(2-((S)-1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)гетансульфинамида (180B).

К раствору трет-бутил((1S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфинамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (180A, 50 мг, 0,076 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали под вакуумом и подвергали однократной азеотропной перегонке с толуолом (20 мл) с получением титульного соединения.

МС (m/z) 558,2 [M+H]<sup>+</sup>.

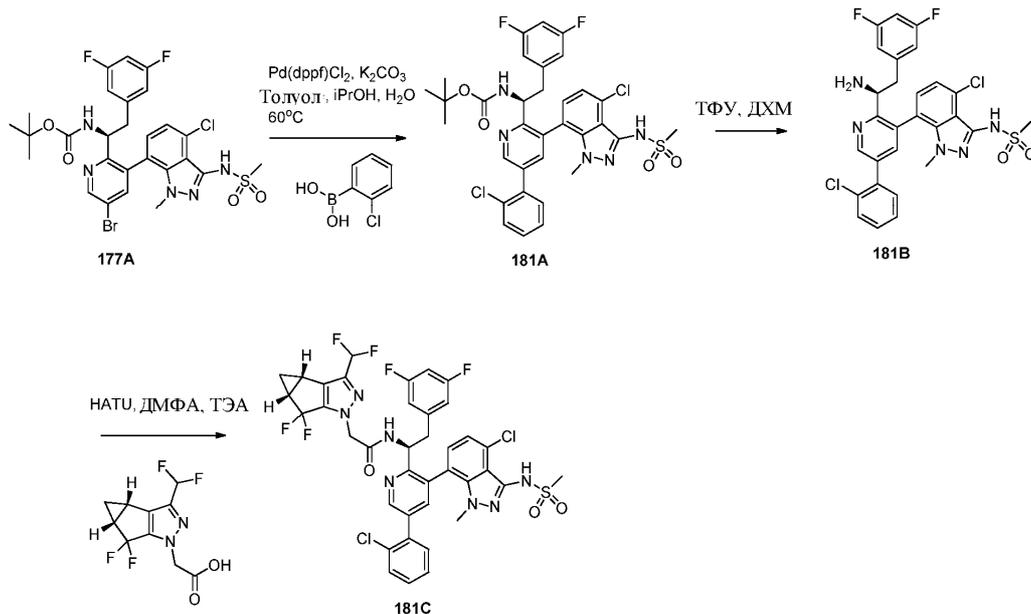
Синтез N-((1S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфинамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(диформетил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пирозол-1-ил)ацетамида (180C).

К раствору неочищенного N-(7-(2-((S)-1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфинамида (180B, 52 мг, 0,076 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли 2-((3bS,4aR)-3-(диформетил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пирозол-1-ил)уксусную кислоту (20 мг, 0,076 ммоль) и HATU (34,7 мг, 0,091 ммоль), и затем диизопропилэтиламин (66 мкл, 0,38 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при температуре воздуха, реакционную смесь фильтровали и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением титульного соединения в виде смеси диастереомеров и атропоизомеров.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,99-8,60 (m), 7,85-7,70 (m), 7,55 (d), 7,05-6,70 (m), 6,56-6,28 (m), 4,93-4,49 (m), 3,30-2,59 (m), 2,96 (s), 2,65 (s), 2,48-2,30 (m), 1,72-1,66 (m), 1,42-1,30 (m), 0,95-0,78 (m).

МС (m/z) 804,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 181.



Синтез (S)-трет-бутил(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-5-(2-хлорфенил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (181A).

Титульное соединение в виде смеси атропоизомеров (181A) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 177B из примера 177, с применением соединения 177A и 2-хлорфенилбороновой кислоты.

МС (m/z) 702 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-N-(7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-5-(2-хлорфенил)пиридин-3-ил)-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (181A).

Титульное соединение в виде смеси атропоизомеров (181B) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 177C из примера 177, с применением соединения 181A.

МС (m/z) 602 [M+H]<sup>+</sup>.

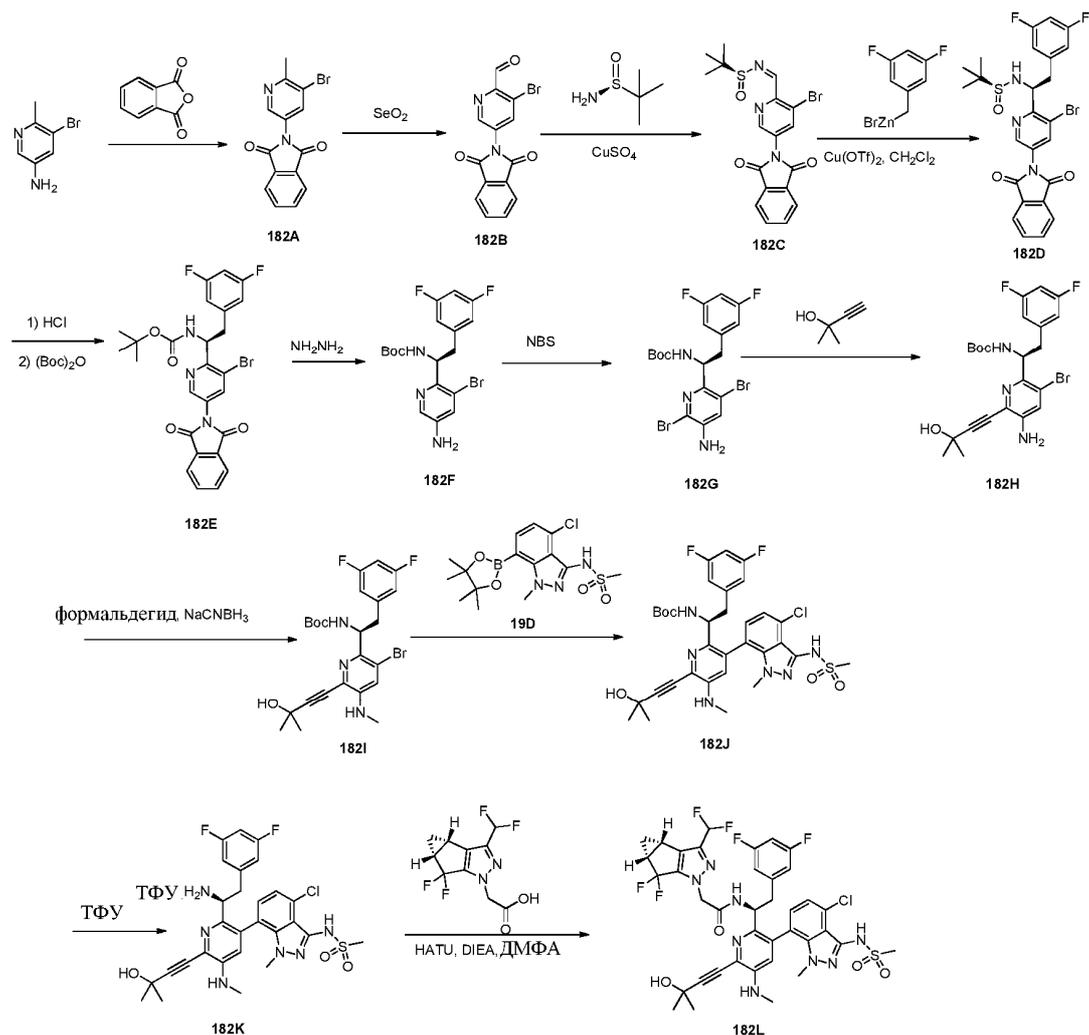
Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-5-(2-хлорфенил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]пиклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (181C).

Титульное соединение в виде смеси атропоизомеров (181C) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 177D из примера 177, с применением соединения 181B и 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]пиклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)уксусной кислоты.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,82 (s), 9,75 (s), 9,07 (d), 8,94 (d), 8,87 (dd), 7,97 (d), 7,90 (d), 7,69-7,39 (m), 7,23-6,74 (m), 6,54 (d), 6,44 (d), 5,03 (q), 4,90-4,53 (m), 3,32 (s), 3,23-2,89 (m), 2,60-2,37 (m), 1,47-1,30 (m), 0,83 (s).

МС (m/z) 848 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 182.



Синтез 2-(5-бром-6-метилпиридин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (182A).

Смесь фталиевого ангидрида (3,7 г, 25 ммоль), 5-бром-6-метилпиридин-3-амина (3,9 г, 20,85 ммоль) и ацетата натрия (1,5 г, 25 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (44 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры осадок собирали путем вакуумной фильтрации и промывали водой. Затем его высушивали под высоким вакуумом с получением титупного соединения 182A.

МС (m/z) 318,91 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез 3-бром-5-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пиколинальдегида (182B).

В пробирку для микроволнового реактора помещали соединение 182A (1,5 г, 4,73 ммоль) и диоксид селена (682 мг, 6,15 ммоль). К ним добавляли 14 мл 1,2-диметоксиэтана, и пробирку для микроволнового реактора герметично закрывали. Реакционную смесь нагревали в лабораторной нагревательной бане при 130°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали, и твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали с получением титупного соединения 182B.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,04 (s, 1H), 8,95 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,41 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,07-7,84 (m, 4H).

Синтез (S,Z)-N-((3-бром-5-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (182C).

Сульфат меди(II) (безводный, 5,8 г, 36,2 ммоль) добавляли к раствору 3-бром-5-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пиколинальдегида (182B, 6 г, 18 ммоль) и (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида (2,2 г, 18 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре воздуха в течение 2 ч и затем фильтровали и промывали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Фильтрат концентрировали, и осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc и метилхлоридом, с получением титупного соединения 182C.

МС (m/z) 433,87 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-N-((S)-1-(3-бром-5-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (182D).

К раствору соединения (182С, 3,7 г, 8,5 ммоль) и  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (154 мг, 0,4 ммоль) в метиленхлориде (30 мл) при 0°C по каплям добавляли бромид (3,5-дифторбензил)цинка (0,5 М в ТГФ, 25,5 мл, 12,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К ней добавляли хлорид аммония (вод, 100 мл), и смесь экстрагировали метиленхлоридом (2×100 мл). Органический слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  фильтровали и концентрировали. Реакционную смесь очищали при помощи хроматографии на силикагеле, затем при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением титульного соединения 182D.

МС (m/z) 563,83  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез (S)-трет-бутил-1-(3-бром-5-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этилкарбамата (182E).

Соединение 182D (2,6 г, 4,6 ммоль) растворяли в 40 мл метанола и охлаждали до 0°C. К нему добавляли 4н.  $\text{HCl}/1,4$ -диоксан (4,6 мл). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин и концентрировали с получением продукта гидрохлорида (S)-2-(6-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-5-бромпиридин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона. К смеси  $\text{HCl}$  соли указанного вещества (~4,6 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбоната (1 г, 4,6 ммоль) в 50 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляли триэтиламин (1,28 мл, 9,2 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и концентрировали под вакуумом. Осадок разделяли между  $\text{EtOAc}$  и водой. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Затем его очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения 182E.

МС (m/z) 559,71  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез (S)-трет-бутил(1-(5-амино-3-бромпиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (182F).

К смеси соединения 182E (1,5 г, 2,7 ммоль) в 27 мл этанола добавляли 0,9 мл гидразинмоногидрата и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли дополнительный этанол. Осадок отфильтровывали, и фильтрат концентрировали. Осадок разбавляли этилацетатом, и промывали водой и затем насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали под пониженным давлением. Осадок подвергли колоночной хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения 182F.

МС (m/z) 427,83  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез (S)-трет-бутил(1-(5-амино-3,6-дибромпиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (182G).

Раствор соединения 182F (960 мг, 2,24 ммоль) в 20 мл ацетонитрила охлаждали до 0°C и подвергали воздействию N-бромсукцинимид (399 мг, 2,24 ммоль) в виде раствора в 20 мл ацетонитрила. Реакционную смесь разделяли  $\text{EtOAc}$  и насыщенным водным  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой отделяли и промывали соевым раствором, затем высушивали над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения 182G.

МС (m/z): 507,52  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез (S)-трет-бутил(1-(5-амино-3-бром-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (182H).

Титульное соединение (182H) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 4F из примера 4, с применением соединения 182G.

МС (m/z) 511,87  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез (S)-трет-бутил(1-(3-бром-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-(метиламино)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (182I).

Соединение 182H (200 мг, 0,39 ммоль) растворяли в 2 мл ацетонитрила, к нему добавляли формальдегид (0,1 мл, 37% в  $\text{H}_2\text{O}$ ) и уксусную кислоту (0,2 мл, 4 ммоль), и затем медленно добавляли раствор цианоборгидрида натрия (1,2 мл, 1 М в ТГФ). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч и гасили добавлением водного бикарбоната натрия. Ее экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением титульного соединения 182I.

МС (m/z): 525,99  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез (S)-трет-бутил(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-(метиламино)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (182J).

Титульное соединение (182J) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 19E из примера 19, с применением соединения 182I и соединения 19D.

МС (m/z) 703,35  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез (S)-N-(7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-(метиламино)пиридин-3-ил)-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (182K).

Титульное соединение (182K) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 105С из примера 105, с применением соединения 182J.

МС (m/z) 603,17  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

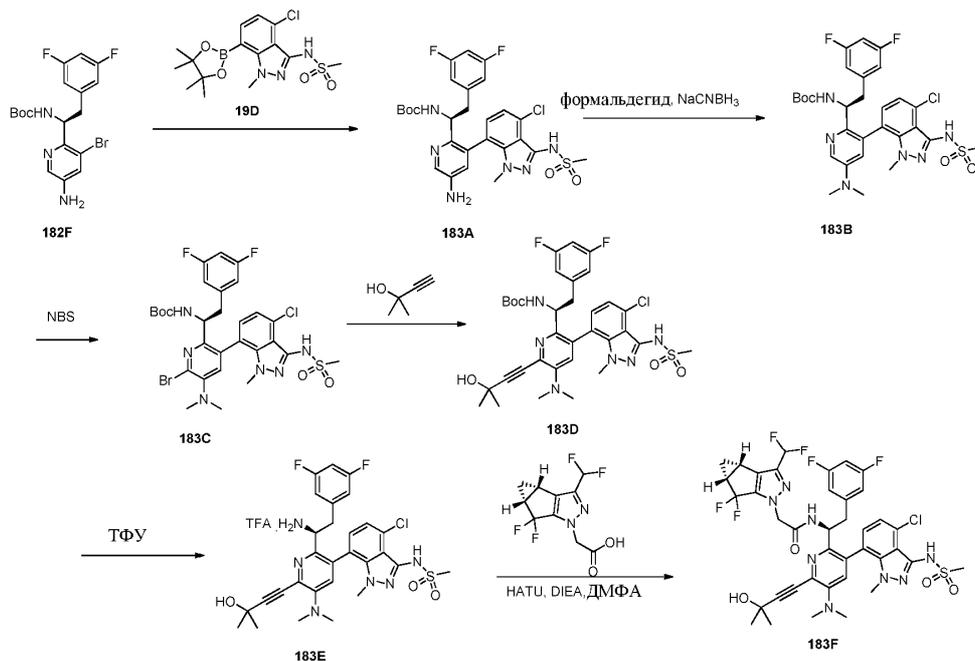
Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-(метиламино)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (182L).

Титульное соединение (182L) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 37E из примера 37, с применением 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)уксусной кислоты и соединения 182K.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,00 (d), 6,82 (d), 6,76 (tt), 6,70 (t), 6,43-6,30 (m), 6,24 (d), 4,78-4,56 (m), 3,39 (s), 3,22 (s), 3,16-2,99 (m), 2,98-2,88 (m), 2,84 (s), 2,52-2,31 (m), 1,66 (d), 1,49-1,21 (m), 1,12-0,86 (m).

МС (m/z) 849,90 [M+H] $^+$ .

Пример 183.



Синтез (S)-трет-бутил(1-(5-амино-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (183A).

Титульное соединение (183A) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 19E из примера 19, с применением соединения 182F и соединения 19D.

МС (m/z) 606,88 [M+H] $^+$ .

Синтез (S)-трет-бутил(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-5-(диметиламино)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (183B).

Титульное соединение (183B) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 182I из примера 182, с применением соединения 183A.

МС (m/z) 635,48 [M+H] $^+$ .

Синтез (S)-трет-бутил(1-(6-бром-3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-5-(диметиламино)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (183C).

Титульное соединение (183C) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 182G из примера 182, с применением соединения 183B.

МС (m/z) 714,81 [M+H] $^+$ .

Синтез (S)-трет-бутил(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-5-(диметиламино)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (183D).

Титульное соединение (183D) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 4F из примера 4, с применением соединения 183C.

МС (m/z) 717,62 [M+H] $^+$ .

Синтез (S)-N-(7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-5-(диметиламино)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (183E).

Титульное соединение (183E) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 105C из примера 105, с применением соединения 183D.

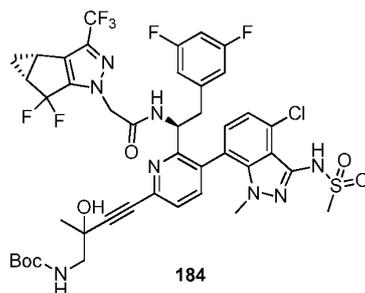
МС (m/z) 617,09 [M+H] $^+$ .

Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-5-(диметиламино)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (183F).

Титульное соединение (183F) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 37E из примера 37, с применением 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)уксусной кислоты и соединения 183E.  $^1\text{H}$

ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,26-7,10 (m), 7,03 (d), 6,76 (t), 6,69 (t), 6,60 (t), 6,52-6,33 (m), 6,32 (d), 4,85-4,78 (m), 4,78-4,60 (m), 3,37 (s), 3,23 (d), 3,10 (dd), 2,99 (d), 2,98-2,74 (m), 2,45 (ddd), 1,66 (s), 1,48-1,30 (m), 1,17-0,92 (m). MS(m/z): 863,19 [M+H] $^+$ .

Пример 184.

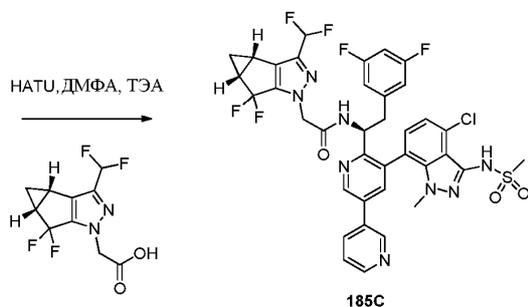
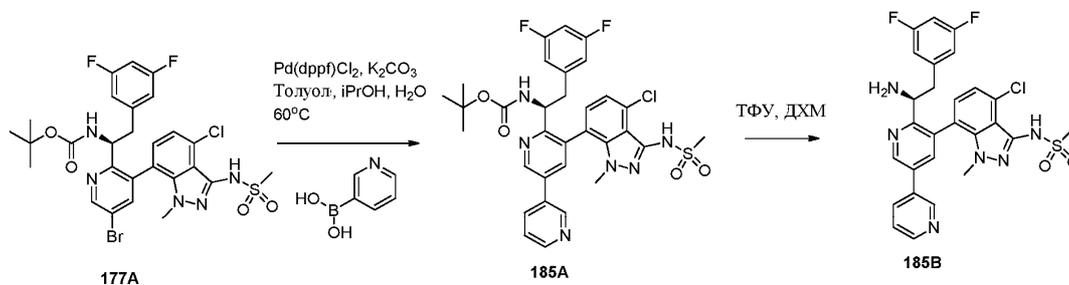


Синтез трет-бутил(4-(5-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетида)-2-(3,5-дифторфенил)этил)пиридин-2-ил)-2-гидрокси-2-метилбут-3-ин-1-ил)карбамата (184).

Титульное соединение (184) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 145 из примера 145, с применением трет-бутил(2-гидрокси-2-метилбут-3-ин-1-ил)карбамата.

МС (m/z) 953,9 [M+H] $^+$ . Время удерживания ВЭЖХ 7,54 и 7,69 мин (2-98% ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты, 8,5 мин градиент на колонке Phenomenex Kinetex C18).

Пример 185.



Синтез (S)-трет-бутил(1-(5-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-[3,3'-бипиридин]-6-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (185A).

Титульное соединение в виде смеси атропоизомеров (185A) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 177B из примера 177, с применением соединения 177A и 3-пиридинбороновой кислоты.

МС (m/z) 669 [M+H] $^+$ .

Синтез (S)-N-(7-(6-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (185B).

Титульное соединение в виде смеси атропоизомеров (185B) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 177C из примера 177, с применением соединения 185A.

МС (m/z) 569 [M+H]<sup>+</sup>.

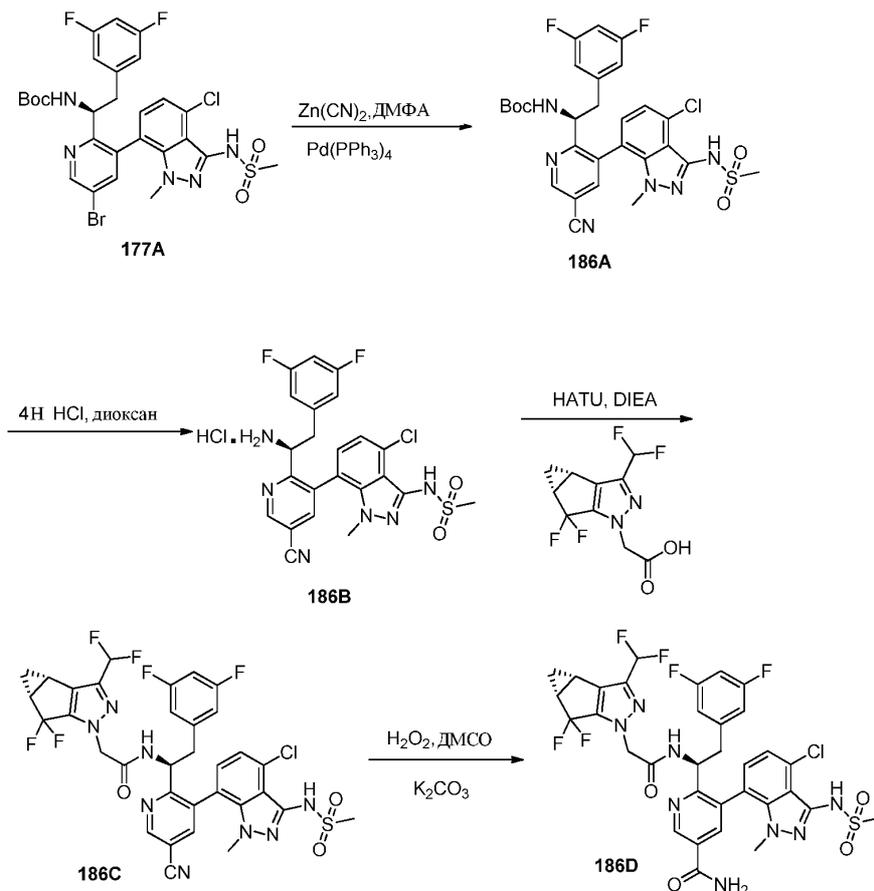
Синтез N-((S)-1-(5-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-[3,3'-бипиридин]-6-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (185C).

Титульное соединение в виде смеси атропоизомеров (185C) получали согласно способу, описанному для синтеза соединения 177D из примера 177, с применением соединения 185B.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 9,07 (t), 8,96 (dd), 8,66 (dd), 8,15-8,06 (m), 8,03 (dd), 7,56-7,44 (m), 7,35 (d), 7,28 (d), 7,22 (d), 7,16 (dd), 6,93-6,87 (m), 6,86-6,72 (m), 6,69-6,57 (m), 6,48-6,34 (m), 5,37-5,29 (q), 4,98 (q), 4,78-4,59 (m), 3,36-2,91 (m), 2,49 (ddd), 1,41 (p), 1,05 (t).

МС (m/z) 815 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 186.



Синтез (S)-трет-бутил(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-5-циано-3,3'-бипиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)карбамата (186A).

Суспензию 177A (140 мг, 0,21 ммоль) в безводном/дегазированном ДМФА (1,5 мл) подвергали воздействию Zn(CN)<sub>2</sub> (14,7 мг, 0,125 ммоль) и тетраakis-(трифенилфосфин)палладия(0) (24,1 мг, 0,021 ммоль). Смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь оставляли для охлаждения до температуры воздуха и выливали в EtOAc (50 мл). Органический слой промывали соевым раствором, высушивали (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением титульного соединения в виде смеси атропоизомеров.

МС (m/z) 617 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез гидрохлорида (S)-N-(7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-5-циано-3,3'-бипиридин-3-ил)-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (186B).

Титульное соединение (186B) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 21E из примера 21, с применением 186A.

МС (m/z) 517 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-5-циано-3,3'-бипиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (186C).

Титульное соединение (186C) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному

му для синтеза соединения 10A из примера 10, с применением 186B и 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)уксусной кислоты.

МС (m/z) 763 [M+H]<sup>+</sup>.

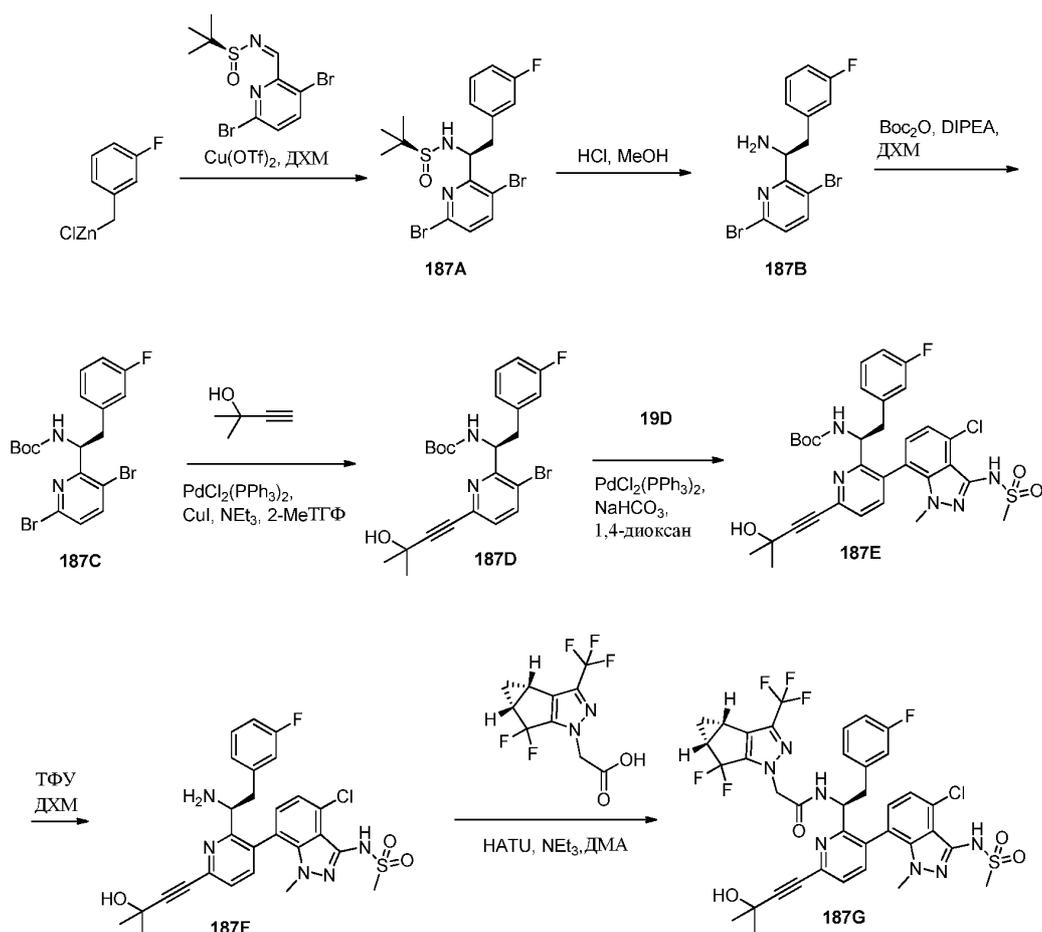
Синтез 5-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетида)-2-(3,5-дифторфенил)этил)никотинамида (186D).

К суспензии 186C (21 мг, 0,028 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (38 мг, 0,28 ммоль) в ДМСО медленно добавляли H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30 мас.%, в H<sub>2</sub>O, 0,028 мл, 0,28 ммоль). Спустя 10 мин смесь фильтровали и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением титульного соединения в виде смеси атропоизомеров.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 9,26 (t), 8,73 (t), 8,14 (dd), 7,31-7,14 (m), 7,09 (d), 6,77 (tt), 6,72 (t), 6,68-6,59 (m), 6,49-6,30 (m), 5,35-5,25 (m), 5,08-5,00 (m), 4,78-4,68 (m), 3,25 (d), 3,18-3,09 (m), 3,05-2,93 (m), 2,65 (s), 2,44 (ddd), 1,39 (dq), 1,01 (h).

МС (m/z) 781 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 187.



Синтез (S)-N-((S)-1-(3,6-дибромпиридин-2-ил)-2-(3-фторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (187A).

К раствору (S,Z)-N-((3,6-дибромпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,0 г, 2,717 ммоль) и Cu(OTf)<sub>2</sub> (49,1 мг, 0,136 ммоль) в ДХМ (10 мл) по каплям добавляли хлорид 3-фторбензилцинка (0,5 М в ТГФ, 7,6 мл, 3,803 ммоль) в течение 7 мин при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем гасили насыщенным водным NH<sub>4</sub>Cl и разбавляли EtOAc. Органический слой собирали, и водный слой дополнительный раз экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения 187A.

МС (m/z) 476,93, 478,84, 480,79 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-1-(3,6-дибромпиридин-2-ил)-2-(3-фторфенил)этанамин (187B).

К раствору (S)-N-((S)-1-(3,6-дибромпиридин-2-ил)-2-(3-фторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (187A, 714,2 мг, 1,493 ммоль) в MeOH (3,7 мл) добавляли HCl (4 М в 1,4-диоксане, 3,7 мл, 14,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения реакцию концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения 187B, которое использовали без очистки.

МС (m/z) 373,08, 374,92, 376,86 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-трет-бутил(1-(3,6-дибромпиридин-2-ил)-2-(3-фторфенил)этил)карбамата (187C).

К раствору (S)-1-(3,6-дибромпиридин-2-ил)-2-(3-фторфенил)этанамин (187B, 558,62 мг, 1,493 ммоль) в ДХМ добавляли DIPEA (0,52 мл, 2,987 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, затем добавляли Вос<sub>2</sub>O (358,6 мг, 1,643 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали под вакуумом и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения 187C.

МС (m/z) 472,71, 474,68, 476,68 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-трет-бутил(1-(3-бром-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3-фторфенил)этил)карбамата (187D).

Раствор (S)-трет-бутил(1-(3,6-дибромпиридин-2-ил)-2-(3-фторфенил)этил)карбамата (187C, 200,0 мг, 0,422 ммоль) в 2-МеТГФ дегазировали бурлящим аргоном в течение 60 с. К дегазированному раствору добавляли NEt<sub>3</sub> (0,18 мл, 1,268 ммоль) и 2-метил-3-бутин-2-ол (62 мкл, 0,633 ммоль), и затем CuI (2,4 мг, 0,013 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8,9 мг, 0,013 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения реакцию смесь разбавляли водой и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения 187D.

МС (m/z) 476,91, 478,83 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-трет-бутил(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3-фторфенил)этил)карбамата (187E).

(S)-трет-бутил(1-(3-бром-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3-фторфенил)этил)карбамат (187D, 189,7 мг, 0,397 ммоль), N-(4-хлор-1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метансульфонамид (19D, 214,6 мг, 0,556 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (27,9 мг, 0,04 ммоль) помещали в 1,4-диоксан (10 мл) и NaHCO<sub>3</sub> (1 M в воде, 1,19 мл, 1,19 ммоль). Полученный раствор дегазировали бурлящим аргоном в течение 5 мин, затем реакцию смесь герметично закрывали, и реакцию смесь нагревали при 150°C в течение 20 мин в микроволновом реакторе. После охлаждения реакцию смесь фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения 187E в виде смеси атропоизомеров.

МС (m/z) 655,92 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-N-(7-(2-(1-амино-2-(3-фторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (187F).

К раствору (S)-трет-бутил(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3-фторфенил)этил)карбамата (187E, 257,3 мг, 0,392 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ТФУ (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч 15 мин. После завершения реакцию смесь концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения 187F в виде смеси атропоизомеров, которое использовали без дальнейшей очистки.

МС (m/z) 556,15 [M+H]<sup>+</sup>.

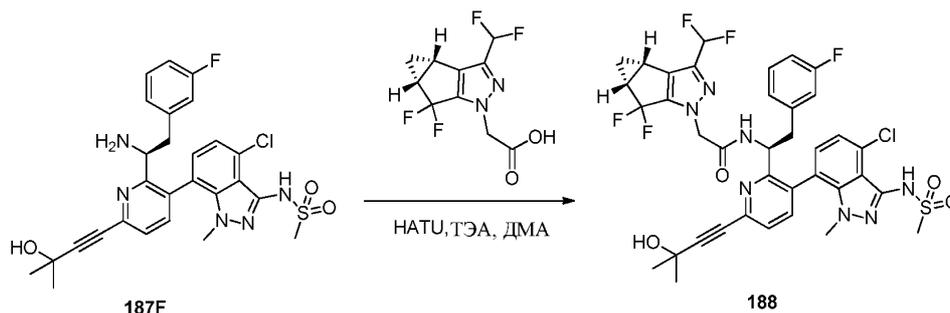
Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3-фторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (187G).

К раствору (S)-N-(7-(2-(1-амино-2-(3-фторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (187F, 218,0 мг, 0,392 ммоль) в ДМА (3 мл) добавляли NEt<sub>3</sub> (0,16 мл, 1,176 ммоль), 2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)уксусную кислоту (77,5 мг, 0,274 ммоль), затем NATU (104,4 мг, 0,274 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. После завершения реакцию смесь фильтровали и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением титульного соединения 187G в виде смеси атропоизомеров.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,80-8,70 (m), 7,65 (dd), 7,51 (dd), 7,22-7,11 (m), 6,99 (d), 6,96-6,89 (m), 6,77 (t), 6,60-6,46 (m), 6,15-6,07 (m), 5,37-5,25 (m), 5,02-4,93 (m), 4,84 (s), 4,80 (s), 4,78 (s), 4,74 (s), 3,26 (s), 3,23 (s), 3,21-3,11 (m), 3,04-2,94 (m), 2,82 (s), 2,61-2,39 (m), 1,65 (s), 1,50-1,35 (m), 1,19-1,12 (m), 1,11-1,02 (m).

МС (m/z) 820,12 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 188.



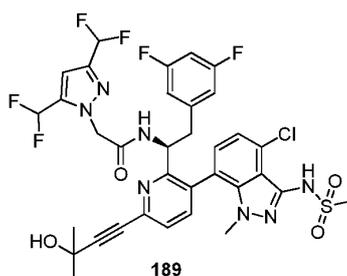
Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3-фторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетамида (188).

Титульное соединение (188) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, описанному для синтеза соединения 187G из примера 187, с применением 2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)уксусной кислоты.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,72-8,62 (m), 7,65 (dd), 7,57-7,44 (m), 7,33 (dd), 7,22-7,11 (m), 6,99 (d), 6,98-6,65 (m), 6,61-6,46 (m), 6,14 (d), 6,13 (d), 5,31 (dd), 4,96 (dd), 4,79 (s), 4,74 (s), 4,72 (s), 4,68 (s), 3,26 (s), 3,22 (s), 3,20-3,11 (m), 3,04-2,92 (m), 2,83 (s), 2,55-2,39 (m), 1,65 (s), 1,45-1,32 (m), 1,15-1,07 (m), 1,07-0,98 (m).

МС (m/z) 802,15 [M+H] $^+$ .

Пример 189.



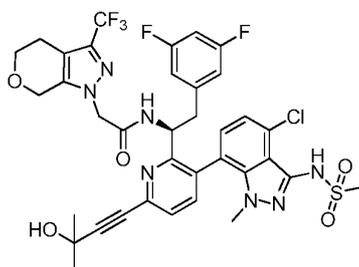
Синтез (S)-2-(3,5-бис-(дифторметил)-1H-пирозол-1-ил)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)ацетамида (189).

Титульное соединение (189) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, представленному для синтеза 10А из примера 10, с применением 19F и 2-(3,5-бис-(дифторметил)-1H-пирозол-1-ил)уксусной кислоты.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,70 (dd), 7,53 (dd), 7,18 (q), 7,07 (d), 7,01-6,56 (m), 6,42 (d), 6,40-6,31 (m), 5,26 (dd), 5,04-4,86 (m), 3,25 (s), 3,21 (s), 3,15 (dd), 3,04-2,93 (m), 1,64 (s).

МС (m/z) 783,1 [M+H] $^+$ .

Пример 190.

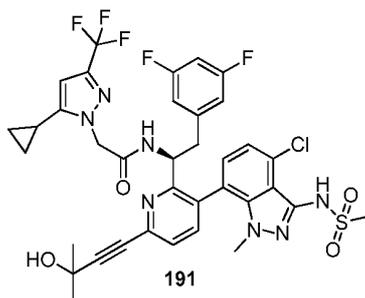


Синтез (S)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(3-(трифторметил)-4,5-дигидропирано[3,4-с]пирозол-1(7H)-ил)ацетамида (190).

Титульное соединение (190) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, представленному для синтеза 10А из примера 10, с применением 19F и 2-(3-(трифторметил)-4,5-дигидропирано[3,4-с]пирозол-1(7H)-ил)уксусной кислоты.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,71 (dd), 7,53 (dd), 7,17 (q), 7,09 (d), 6,82-6,69 (m), 6,68-6,59 (m), 6,42 (dd), 5,28-5,19 (m), 5,01-4,92 (m), 4,69 (t), 4,52 (s), 3,92-3,78 (m), 3,25 (d), 3,20-3,09 (m), 3,01 (s), 2,96

(dd), 2,73-2,59 (m), 1,64 (s).  
 МС (m/z) 807,0 [M+H]<sup>+</sup>.  
 Пример 191.



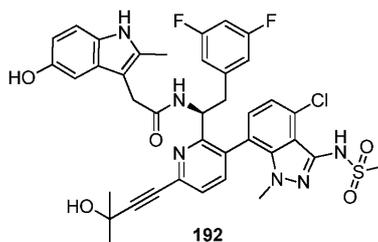
Синтез (S)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(5-циклопропил-3-(трифторметил)-1H-пирозол-1-ил)ацетамида (191).

Титульное соединение (191) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, представленному для синтеза 10А из примера 10, с применением 19F и 2-(5-циклопропил-3-(трифторметил)-1H-пирозол-1-ил)уксусной кислоты.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,71 (dd), 7,53 (dd), 7,27 (d), 7,17 (d), 7,10 (d), 6,80-6,72 (m), 6,67-6,58 (m), 6,52 (d), 6,45-6,33 (m), 6,24 (s), 6,19 (s), 5,37-5,22 (m), 5,05-4,95 (m), 4,90 (d), 3,23 (d), 3,21-3,08 (m), 3,05 (s), 3,03-2,93 (m), 1,64 (s), 1,59-1,47 (m), 1,04-0,90 (m), 0,69-0,55 (m).

МС (m/z) 791,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 192.



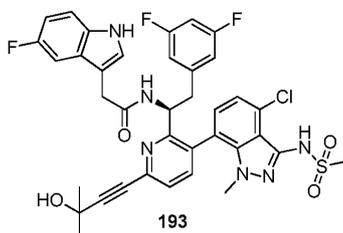
Синтез (S)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(5-гидрокси-2-метил-1H-индол-3-ил)ацетамида (192).

Титульное соединение (192) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, представленному для синтеза 10А из примера 10, с применением 19F и 2-(5-гидрокси-2-метил-1H-индол-3-ил)уксусной кислоты.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,63 (dd), 7,46 (dd), 7,13-7,03 (m), 7,03-6,92 (m), 6,74-6,54 (m), 6,46 (d), 6,35 (d), 6,26 (d), 5,29-5,18 (m), 5,04-4,89 (m), 3,47 (d), 3,43 (s), 3,22 (d), 3,18-3,08 (m), 2,97 (s), 2,95-2,75 (m), 2,31 (s), 2,28 (s), 1,65 (s).

МС (m/z) 761,5 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 193.



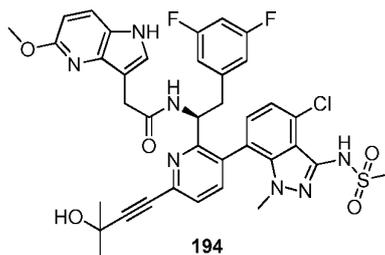
Синтез (S)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(5-фтор-1H-индол-3-ил)ацетамида (193).

Титульное соединение (193) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, представленному для синтеза 10А из примера 10, с применением 19F и 2-(5-фтор-1H-индол-3-ил)уксусной кислоты.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,63 (d), 7,53-7,43 (m), 7,34-7,24 (m), 7,18-7,06 (m), 7,02 (dd), 6,91-6,77 (m), 6,74-6,64 (m), 6,64-6,56 (m), 6,49 (d), 6,43-6,30 (m), 5,26-5,16 (m), 5,05-4,95 (m), 3,64-3,39 (m), 3,24 (s), 3,23 (s), 3,14-2,80 (m), 1,64 (s).

МС (m/z) 749,5 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 194.



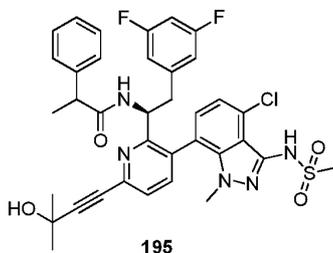
Синтез (S)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(5-метокси-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)ацетамида (194).

Титульное соединение (194) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, представленному для синтеза 10А из примера 10, с применением 19F и 2-(5-метокси-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)уксусной кислоты.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,32-8,20 (m), 7,77-7,59 (m), 7,56-7,49 (m), 7,17 (dd), 7,09-6,97 (m), 6,94 (d), 6,72 (d), 6,57-6,48 (m), 6,38 (d), 6,29 (d), 5,29-5,17 (m), 5,12-5,00 (m), 4,18-4,14 (m), 4,03 (d), 3,69-3,45 (m), 3,29-3,18 (m), 3,20-3,03 (m), 3,03-2,90 (m), 1,65 (s).

МС (m/z) 762,3 [M+H] $^+$ .

Пример 195.



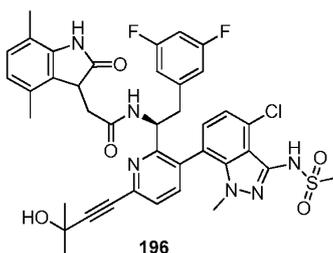
Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-фенилпропанамид (195).

Титульное соединение (195) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, представленному для синтеза 10А из примера 10, с применением 19F и 2-фенилпропановой кислоты.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,71 (dd), 7,63-7,42 (m), 7,37-7,05 (m), 6,81-6,72 (m), 6,69 (d), 6,67-6,52 (m), 6,49 (d), 6,47-6,39 (m), 6,35-6,24 (m), 5,28-5,22 (m), 5,08-5,00 (m), 5,00-4,95 (m), 3,72-3,49 (m), 3,39 (s), 3,29-3,22 (m), 3,18-2,95 (m), 2,91 (s), 2,88-2,84 (m), 2,81 (s), 1,64 (s), 1,35 (dd), 1,32-1,19 (m).

МС (m/z) 706,8 [M+H] $^+$ .

Пример 196.



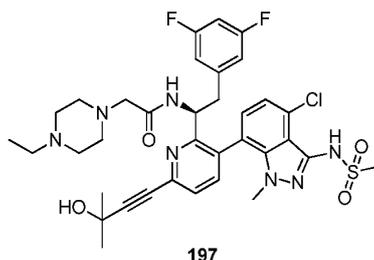
Синтез N-((S)-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(4,7-диметил-2-оксоиндолин-3-ил)ацетамида (196).

Титульное соединение (196) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, представленному для синтеза 10А из примера 10, с применением 19F и 2-(4,7-диметил-2-оксоиндолин-3-ил)уксусной кислоты.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,69-7,61 (m), 7,61-7,41 (m), 7,16 (d), 7,12-7,06 (m), 7,03 (d), 6,89-6,76 (m), 6,76-6,68 (m), 6,67 (d), 6,64-6,54 (m), 6,49 (d), 6,43-6,36 (m), 6,34 (d), 5,18 (s), 5,14-5,06 (m), 4,83-4,75 (m), 3,67-3,57 (m), 3,57-3,43 (m), 3,36 (s), 3,25 (dd), 3,21-3,11 (m), 3,10-2,97 (m), 2,97-2,68 (m), 2,35-2,06 (m), 1,71-1,59 (m).

МС (m/z) 116,1 [M+H] $^+$ .

Пример 197.



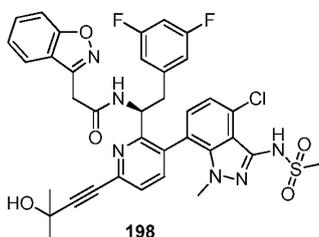
Синтез (S)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(4-этилпиперазин-1-ил)ацетамида (197).

Титульное соединение (197) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, представленному для синтеза 10А из примера 10, с применением 19F и 2-(4-этилпиперазин-1-ил)уксусной кислоты.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,75 (dd), 7,54 (dd), 7,35 (d), 7,27 (d), 7,20 (d), 6,82 (d), 6,80-6,73 (m), 6,69-6,62 (m), 6,50-6,37 (m), 5,47-5,39 (m), 5,07 (dd), 3,40 (s), 3,27 (s), 3,23-2,87 (m), 1,63 (s), 1,35 (td).

МС (m/z) 729,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 198.



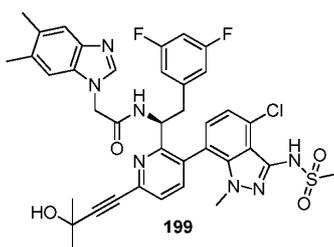
Синтез (S)-2-(бензо[d]изоксазол-3-ил)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)ацетамида (198).

Титульное соединение (198) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, представленному для синтеза 10А из примера 10, с применением 19F и 2-(бензо[d]изоксазол-3-ил)уксусной кислоты.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,72-7,63 (m), 7,60 (d), 7,59-7,49 (m), 7,37-7,30 (m), 7,31-7,24 (m), 7,16 (d), 7,11 (d), 7,00 (d), 6,74-6,66 (m), 6,58 (d), 6,47-6,38 (m), 5,30-5,22 (m), 5,07-4,95 (m), 3,93-3,76 (m), 3,24 (s), 3,21-3,10 (m), 3,08-2,93 (m), 1,65 (s).

МС (m/z) 733,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 199.



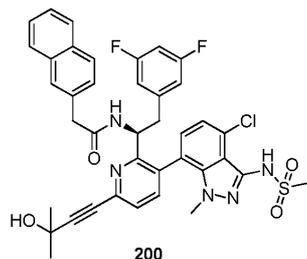
Синтез (S)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(5,6-диметил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)ацетамида (199).

Титульное соединение (199) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, представленному для синтеза 10А из примера 10, с применением 19F и 2-(5,6-диметил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)уксусной кислоты.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  9,19 (s), 9,07 (s), 7,74 (dd), 7,63-7,50 (m), 7,49-7,33 (m), 7,27 (s), 7,24-6,99 (m), 6,74-6,56 (m), 6,47-6,34 (m), 5,38-5,29 (m), 5,22-4,91 (m), 4,03 (s), 3,25 (d), 3,23-3,19 (m), 3,14 (s), 3,09-2,95 (m), 2,52-2,38 (m), 1,65 (s).

МС (m/z) 761,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 200.



Синтез (S)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-(нафталин-2-ил)ацетамида (200).

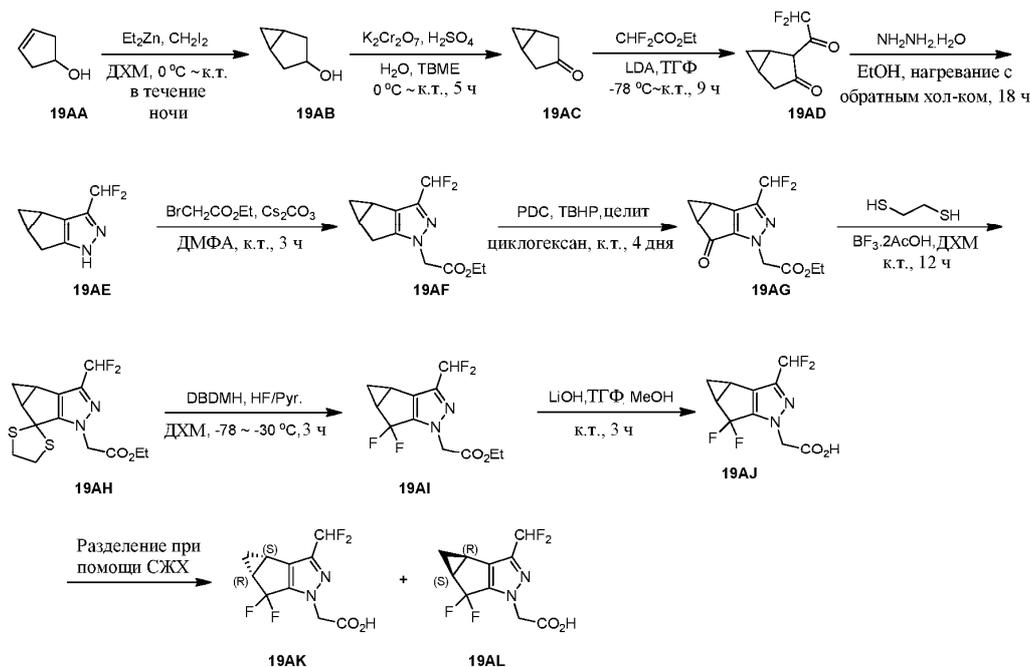
Титульное соединение (200) получали в виде смеси атропоизомеров согласно способу, представленному для синтеза 10А из примера 10, с применением 19F и 2-(нафталин-2-ил)уксусной кислоты.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,86-7,69 (m), 7,69-7,62 (m), 7,59 (s), 7,55-7,49 (m), 7,50-7,37 (m), 7,34 (d), 7,25-7,19 (m), 7,10 (dd), 6,99 (d), 6,84 (d), 6,71-6,62 (m), 6,60-6,57 (m), 6,55 (dd), 6,47-6,34 (m), 5,24-5,16 (m), 5,02 (t), 3,64-3,44 (m), 3,24 (s), 3,20 (s), 3,18-3,11 (m), 3,10 (d), 3,03-2,93 (m), 1,64 (s).

МС (m/z) 742,8 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 201.

Препаративный синтез (S)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-инил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(дифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил)ацетамида (19G).



Синтез бицикло[3.1.0]гексан-3-ола (19AB).

Et<sub>2</sub>Zn (1 M в гексане, 2,37 л, 2,37 моль) по каплям добавляли к раствору соединения 19AA (100 г, 1,19 моль) в ДХМ (800 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> при 0-5°C. Смесь перемешивали при 0-5°C в течение 30 мин, затем по каплям добавляли CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub> (636 г, 2,37 моль) в ДХМ (200 мл) в течение 1 ч при 0-5°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь медленно добавляли к ледяному вод. NH<sub>4</sub>Cl (1,5 л). Смесь фильтровали. Водную фазу экстрагировали ДХМ (2 л×3). Объединенный органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, концентрировали под вакуумом с получением неочищенного осадка, который очищали при помощи дистилляции (20 мм рт.ст., 80-82°C) с получением соединения 19AB. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,35 (t, J=6,4 Гц, 1H), 2,10-2,06 (m, 2H), 1,70 (d, J=14,0 Гц, 2H), 1,65 (s, 1H), 1,27-1,24 (m, 2H), 0,52-0,47 (m, 2H).

Синтез бицикло[3.1.0]гексан-3-она (19AC).

К раствору K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (240 г, 0,82 моль) в H<sub>2</sub>O (2 л) по каплям добавляли H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (240 г, 2,45 моль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Систему охлаждали до 0°C, по каплям добавляли соединение 19AB (100 г, 1,02 моль) в TBME (2 л). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали TBME (1 л×3). Объединенный органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищали при

помощи дистилляции (20 мм рт.ст., 60-62°C) с получением соединения 19AC.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,57-2,52 (m, 2H), 2,13-2,08 (m, 2H), 1,50-1,47 (m, 2H), 0,88-0,85 (m, 1H), 0,08-0,01 (m, 1H).

Синтез 2-(2,2-дифторацетил)бицикло[3.1.0]гексан-3-она (19AD).

К раствору соединения 19AC (100 г, 1,04 моль) в ТГФ (1 л) по каплям добавляли LDA (700 мл, 1,05 моль, 1,5 М в ТГФ) добавляли в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение 2 ч. Полученную смесь перемешивали 1 ч при  $-78^\circ\text{C}$ . По каплям добавляли этилдифторацетат (142 г, 1,14 моль) в ТГФ (500 мл) добавляли в течение 1 ч, и реакционную смесь перемешивали 1 ч при  $-78^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили водной 1н.  $\text{HCl}$  (1,5 л) и затем разделяли между  $\text{EA}$  (1,0 л) и водной лимонной кислотой (300 мл). Органический слой отделяли и промывали соевым раствором. Растворители удаляли под вакуумом с получением соединения 19AD, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,17 (t,  $J=53,6$  Гц, 1H), 2,78-2,73 (m, 1H), 2,44-2,39 (m, 1H), 2,25-2,24 (m, 1H), 1,70-1,69 (m, 1H), 1,22-1,14 (m, 1H), 0,31-0,27 (m, 1H).

Синтез 3-(дифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразола (19AE).

$\text{N}_2\text{H}_4\text{H}_2\text{O}$  (104 г, 2,08 моль) по каплям добавляли в течение 30 мин. к раствору соединения 19AD (380 г, 2,08 моль) в  $\text{EtOH}$  (4 л) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение ночи. Смесь концентрировали под вакуумом, затем очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (PE:  $\text{EA}=10:1-5:1$ ) с получением соединения 19AE.

МС (m/z): 171,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,74 (t,  $J=55,6$  Гц, 1H), 2,99-2,94 (m, 1H), 2,82-2,78 (m, 1H), 2,13-2,07 (m, 2H), 1,14-1,08 (m, 1H), 0,30-0,27 (m, 1H).

Синтез этил-2-(3-(дифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетата (19AF).

К раствору соединения 19AE (201 г, 1,18 моль) в ДМФА (2 л) добавляли этилбромацетат (207 г, 1,24 моль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (404 г, 1,24 моль) одной порцией при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь выливали в  $\text{H}_2\text{O}$  (4 л) и затем экстрагировали  $\text{EA}$  (2 л $\times$ 3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (2 л $\times$ 3), высушивали над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (PE:  $\text{EA}=20:1-8:1$ ) с получением смеси изомеров алкилирования N1 и N2. Дополнительная очистка от PE/ $\text{EA}$  (10/1) позволяла получить соединение 19AF.

МС (m/z).

257,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,61 (t,  $J=55,2$  Гц, 1H), 4,70 (dd,  $J=17,2$ , 11,2 Гц, 2H), 4,23 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 2,91 (dd,  $J=16,0$ , 6,0 Гц, 1H), 2,72 (d,  $J=16,4$  Гц, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 1,28 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H), 1,10-1,07 (m, 1H), 0,33-0,30 (m, 1H).

Синтез этил-2-(3-(дифторметил)-5-оксо-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетата (19AG).

Соединение 19AF (102 г, 0,39 моль) и целит 545 (390 г) добавляли к циклогексану (3,5 л), и смесь перемешивали при  $10^\circ\text{C}$ . Одной порцией добавляли PDC (599 г, 1,59 моль) и затем по каплям ТВНР (289 мл, 1,59 моль) в течение 30 мин. при  $10^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 дней. Реакционную смесь фильтровали через целит, и отфильтрованный осадок промывали  $\text{EtOAc}$  (600 мл). Объединенный органический слой перемешивали с насыщенным водным  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (1000 мл) в течение 1 ч. Органический слой отделяли и подвергали воздействию полунасыщенного  $\text{FeSO}_4$  (300 мл), промывали соевым раствором и высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворители удаляли под вакуумом с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали от PE (300 мл) с получением соединения 19AG.

МС (m/z): 271,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,67 (t,  $J=54,8$  Гц, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,23 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 2,79-2,78 (m, 1H), 2,59-2,56 (m, 1H), 1,70-1,65 (m, 2H), 1,28 (t,  $J=6,8$  Гц, 3H).

Синтез этил-2-(3-(дифторметил)-4,4a-дигидроспиро[циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-5,2'-[1,3]дитиолан]-1(3bH)-ил)ацетата (19AH).

К соединению 19AG (148,5 г, 0,55 моль) в ДХМ (2,0 л) одной порцией добавляли этан-1,2-дитиол (88,0 г, 0,94 моль), и раствор перемешивали при комнатной температуре. К указанному раствору добавляли  $\text{BF}_3\cdot 2\text{AcOH}$  (175,8 г, 0,94 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Систему охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и гасили насыщенным водным  $\text{NaHCO}_3$  (1000 мл). Органический слой отделяли, промывали соевым раствором (500 мл) и высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворители удаляли под вакуумом, и осадок очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (PE:  $\text{EtOAc}=30:1-10:1$ ) с получением соединения 19AH.

МС (m/z): 347,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,61 (t,  $J=55,0$  Гц, 1H), 4,90 (dd,  $J=17,2, 10,8$  Гц, 2H), 4,21 (q,  $J=4,8$  Гц, 2H), 3,51-3,45 (m, 4H), 2,60-2,58 (m, 1H), 2,43-2,42 (m, 1H), 1,29-1,23 (m, 4H), 0,63-0,61 (m, 1H).

Синтез этил-2-(3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)ацетата (19AI).

Раствор DBDMH (99 г, 0,35 моль) в сухом ДХМ (120 мл) охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$  в тefлоновом сосуде. По каплям добавляли HF/Py (120 мл) в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. Затем по каплям добавляли раствор соединения 19AH (40 г, 0,12 моль) в сухом ДХМ (80 мл) в течение 15 мин. при  $-78^\circ\text{C}$ . Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при указанной температуре, затем медленно нагревали до  $-30^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь медленно выливали в вод.  $\text{NaHCO}_3$  (500 мл) и экстрагировали EA (500 мл  $\times 3$ ). Объединенный органический слой промывали 10% вод.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (500 мл), солевым раствором (500 мл) и высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворители удаляли под вакуумом с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали при помощи колоночной хроматографии (PE: EA=80: 1 к 50: 1) с получением соединения 19AI.

МС (m/z): 293,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,63 (t,  $J=54,8$  Гц, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,24 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 2,48-2,45 (m, 2H), 1,38-1,36 (m, 1H), 1,28 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H), 1,13-1,12 (m, 1H).

Синтез 2-(3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)уксусной кислоты (19AJ).

К раствору соединения 19AI (50 г, 171 ммоль) в ТГФ (87,5 мл) и MeOH (350 мл) добавляли раствор LiOH (6,2 г, 257 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (350 мл). Смесь перемешивали при  $20^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Смесь концентрировали для удаления большей части ТГФ и MeOH, водный слой подкисляли 1N HCl до достижения pH 2-3, затем экстрагировали EA (600 мл  $\times 2$ ).

Органическую фазу разделяли и объединяли, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения 19AJ.

2-((3bS,4aR)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)уксусной кислоты (19AK) и 2-((3bR,4aS)-3-(дифторметил)-5,5-дифтор-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пирозол-1-ил)уксусная кислота (19AL).

Соединение 19AJ отделяли при помощи сверхкритической жидкостной хроматографии (СЖХ) (ChiralPak IC-10  $\mu$ , 300 $\times$ 50 мм I.D., подвижная фаза:  $\text{CO}_2$ /изопропанол (0,1%  $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ ), 35% градиент, скорость потока 200 мл/мин., температура колонки  $38^\circ\text{C}$ , детектирование при 220 нМ) с получением соединения 19AK (79,3 г) и 19AL (80,8 г).

19AK:

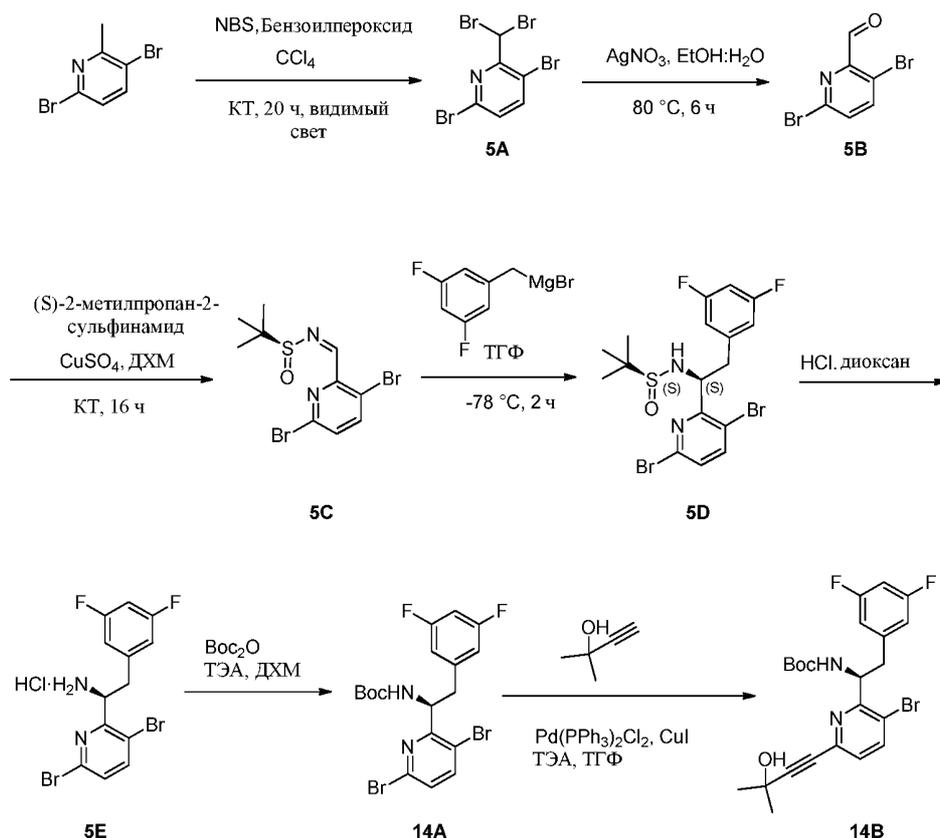
МС (m/z): 265,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  13,43 (br, 1H), 7,04 (t,  $J=54,0$  Гц, 1H), 4,99-4,87 (m, 2H), 2,62-2,57 (m, 2H), 1,46-1,41 (m, 1H), 0,96 (s, 1H).

19AL:

МС (m/z): 265,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  13,42 (br, 1H), 7,04 (t,  $J=54,0$  Гц, 1H), 4,99-4,88 (m, 2H), 2,63-2,51 (m, 2H), 1,46-1,41 (m, 1H), 0,97 (s, 1H).



Синтез 3,6-дибром-2-(дибромметил)пиридина (5A).

К перемешиваемому раствору 3,6-дибром-2-метилпиридина (200,0 г, 797,06 ммоль) в  $\text{CCl}_4$  (4000 мл) добавляли бензоилпероксид (192,89 г, 797,06 ммоль) и затем NBS (565,0 г, 3188,0 ммоль) при комнатной температуре. После завершения добавления полученную реакционную смесь перемешивали в присутствии лампы белого света мощностью 400 ватт при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, фильтровали и промывали  $\text{CCl}_4$  (2×800 мл). Фильтрат выпаривали под пониженным давлением и дополнительно очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с применением 0-5% EA в гексане в качестве элюента с получением соединения 5A.

МС (m/z): 409,66  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез 3,6-дибромпиколинальдегида (5B).

К раствору соединения 5A (100,0 г, 244,67 ммоль) в EtOH (1000 мл) при 80°C, по каплям добавляли водный нитрат серебра (103,9 г, 611,6 ммоль, в 300 мл воды) в течение 1 ч при той же температуре. После завершения добавления полученную реакционную смесь перемешивали с обратным холодильником в течение еще 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат выпаривали под пониженным давлением, и полученное неочищенное вещество разбавляли водой (1000 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×400 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×400 мл), высушивали над сульфатом натрия и отгоняли под пониженным давлением с получением соединения 5B.

МС (m/z): 265,96.  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез (S,Z)-N-((3,6-дибромпиридин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (5C).

К перемешиваемому раствору соединения 5B (68,0 г, 256,7 ммоль) в ДХМ (1400 мл), добавляли безводный сульфат меди(II) (102,3 г, 641,75 ммоль) и затем (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид (37,3 г, 308,0 ммоль) при комнатной температуре. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали ДХМ (100 мл). Элюент выпаривали под пониженным давлением. Полученное неочищенное соединение перекристаллизовывали из диэтилового эфира (300 мл) с получением соединения 5C.

МС (m/z) 368,86  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез (S)-N-((S)-1-(3,6-дибромпиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (5D).

К перемешиваемому раствору соединения 5C (20,0 г, 54,33 ммоль) в сухом ТГФ (300 мл) при -78°C по каплям добавляли раствор бромида 3,5-дифторбензилмагния (260,8 мл, 0,2 М в простом эфире, 65,20 ммоль) в течение 1ч при -78°C. После завершения добавления полученную реакционную смесь переме-

шивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 мл) при той же температуре. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 150$  мл). Объединенные органические слои промывали водой ( $2 \times 200$  мл) и соевым раствором, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель отгоняли под пониженным давлением, и полученное неочищенное соединение очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с применением 0-18%  $\text{EA}$  в гексане в качестве элюента с получением соединения 5D.

МС ( $m/z$ ) 496,99  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез гидрохлорида (S)-1-(3,6-дибромпиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этанамин (5E).

К раствору соединения 5D (53 г, 107 ммоль) в метаноле (100 мл) медленно добавляли 4н.  $\text{HCl}$  в диоксане (30 мл) при комнатной температуре. После завершения реакции летучие вещества удаляли под вакуумом. Полученное твердое вещество суспендировали в эфире (200 мл) и собирали путем фильтрации с получением соединения 5E.

МС ( $m/z$ ) 393,17  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез (S)-трет-бутил-1-(3,6-дибромпиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этилкарбамата (14A).

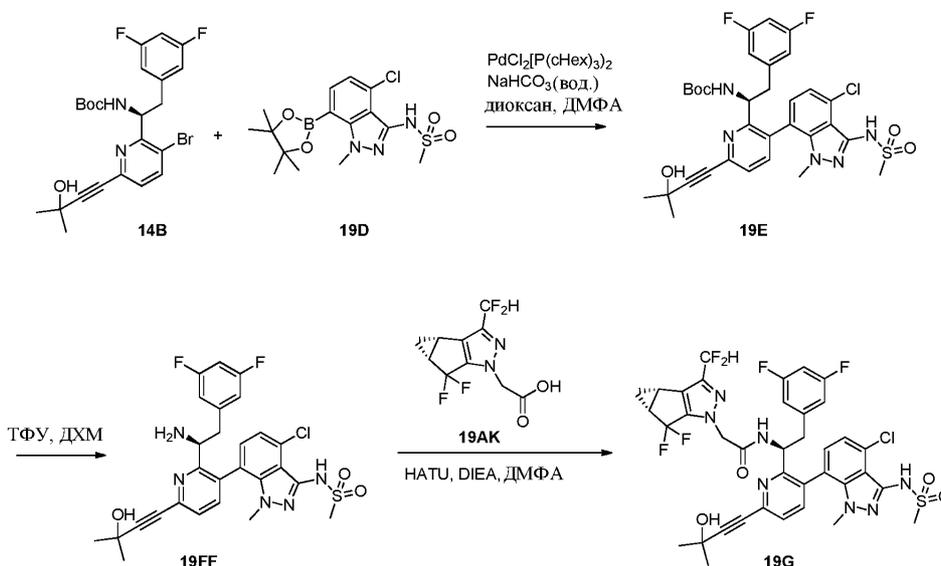
К суспензии соединения 5E (5 г, 11,7 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (3,1 г, 14 ммоль) и триэтиламин (2,4 г, 23 ммоль) при комнатной температуре. После завершения реакции, летучие вещества удаляли под вакуумом. Полученный осадок растворяли в  $\text{EtOAc}$  и промывали насыщенным водным хлоридом аммония и соевым раствором. Органический слой высушивали над сульфатом натрия. Растворитель отгоняли под пониженным давлением, и полученное неочищенное соединение очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с применением этилацетата в гексане в качестве элюента с получением соединения 14A.

МС ( $m/z$ ) 492,96  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез (S)-трет-бутил-1-(3-бром-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этилкарбамата (14B).

Раствор соединения 14A (570 мг, 1,16 ммоль), 3-метилбутинола (179 мкл, 1,74 ммоль),  $\text{CuI}$  (6 мг, 0,03 ммоль),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (20 мг, 0,03 ммоль) и триэтиламина (0,5 мл) в ТГФ (2 мл) дегазировали аргоном в течение 15 мин. Полученный раствор затем нагревали при  $35^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. После завершения реакции смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , водой и соевым раствором, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель отгоняли под пониженным давлением, и полученное неочищенное соединение очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с применением этилацетата в гексане в качестве элюента с получением соединения 14B.

МС ( $m/z$ ) 496,90  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



Синтез (S)-трет-бутил-1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфоамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-инил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этилкарбамата (19E).

В колбу с 14B (4000 мг, 8,075 ммоль) в диоксане (150 мл) и ДМФА (75 мл) добавляли N-(4-хлор-1-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метансульфоамид (3114 мг, 8,075 ммоль), 1Н бикарбонат натрия (20,2 мл, 20,2 ммоль) и дихлор-бис-(трициклогексилфосфин)палладий(II) (715,3 мг, 0,97 ммоль). Реакционную смесь дегазировали  $\text{N}_2$  в течение 30 мин и затем перемешали в масляную ванну при  $150^{\circ}\text{C}$  на 45 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали, растворяли в  $\text{EtOAc}$  (300 мл) и дважды промывали соевым раствором. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, кон-

центрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с применением 50-90% EtOAc в гексане в качестве элюента с получением 19E.

МС (m/z) 614,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез ТФУ соли (S)-N-(7-(2-(1-амино-2-(3,5-дифторфенил)этил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-инил)пиридин-3-ил)-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамида (19FF).

В колбу с 19E (1 г, 1,48 ммоль) добавляли 10 мл 40% ТФУ в дихлорметане. Смесь нейтрализовали при помощи NaHCO<sub>3</sub> (вод) и экстрагировали EtOAc (200 мл дважды). Органический слой концентрировали и высушивали с получением 0,85 г требуемого продукта 19FF, который использовали без дальнейшей очистки.

МС (m/z) 574,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (S)-N-(1-(3-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбут-1-инил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3bS,4aR)-5,5-дифтор-3-(дифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол-1-ил)ацетамида (19G).

В колбу с 19FF (850 мг, 1,48 ммоль) и DIEA (0,5 мл, 2,96 ммоль) в 20 мл ДМФА медленно добавляли 19AK (350 мг, 1,33 ммоль) и NATU (507 мг, 1,33 ммоль) в 10 мл ДМФ при 0°C. Смесь разбавляли EtOAc (300 мл) и промывали NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии с применением 50-80% EtOAc в гексане в качестве элюента с получением 19G.

МС (m/z) 820,8 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 202.

Ниже проиллюстрированы типичные фармацевтические лекарственные формы, содержащие соединение формулы I (соединение X), для терапевтического или профилактического применения у человека.

<u>(i) Таблетка 1</u>	<u>мг/таблетке</u>
Соединение X=	100,0
Лактоза	77,5
Повидон	15,0
Кроскармеллоза натрия	12,0
Микрокристаллическая целлюлоза	92,5
Стеарат магния	<u>3,0</u>
	300,0

<u>(ii) Таблетка 2</u>	<u>мг/таблетке</u>
Соединение X=	20,0
Микрокристаллическая целлюлоза	410,0
Крахмал	50,0
Карбоксиметилкрахмал натрия	15,0
Стеарат магния	<u>5,0</u>
	500,0

<u>(iii) Капсула</u>	<u>мг/капсуле</u>
Соединение X=	10,0
Коллоидный диоксид кремния	1,5
Лактоза	465,5
Желатинизированный крахмал	120,0
Стеарат магния	<u>3,0</u>
	600,0

<u>(iv) Инъекция 1 (1 мг/мл)</u>	<u>мг/мл</u>
Соединение X= (форма свободной кислоты)	1,0
Двухосновный фосфат натрия	12,0
Одноосновный фосфат натрия	0,7
Хлорид натрия	4,5
1,0N раствор гидроксида натрия (pH доведен до 7,0-7,5)	в достаточном кол-ве
Вода для инъекций	в достаточном кол-ве на 1 мл

(v) <u>Иньекция 2 (10 мг/мл)</u>	<u>мг/мл</u>
Соединение X= (форма свободной кислоты)	10,0
Одноосновный фосфат натрия	0,3
Двухосновный фосфат натрия	1,1
Полиэтиленгликоль 400	200,0
1,0Н раствор гидроксида натрия (рН доведен до 7,0-7,5)	в достаточном кол-ве
Вода для инъекций	в достаточном кол-ве на 1 мл
 (vi) <u>Аэрозоль</u>	 <u>мг/упаковку</u>
Соединение X=	20,0
Масляная кислота	10,0
Трихлормонофторметан	5,000,0
Дихлордифторметан	10,000,0
Дихлортетрафторэтан	5,000,0

Приведенные выше составы могут быть получены при помощи общепринятых способов, хорошо известных в области фармацевтики.

Все ссылки, включая публикации, патенты и патентные документы, включены в настоящее описание посредством ссылки, как если бы каждый из них был отдельно включен посредством ссылки. Настоящее изобретение описано на примере различных конкретных и предпочтительных вариантов реализации и способов. Тем не менее, следует понимать, что можно производить многие изменения и модификации в рамках сущности и объема настоящего изобретения.

Использование формы единственного числа и сходных форм в контексте настоящего описания (в особенности в контексте нижеследующей формулы изобретения) следует рассматривать как включающее формы единственного и множественного числа, если в настоящем описании не указано иное или контекст явно не противоречит этому. Все способы, описанные в настоящем патенте, могут быть применены в любом подходящем порядке, если не указано иное или контекст явно не противоречит этому. Предполагается, что применение любого и всех примеров или формулировок, используемых для приведения примеров (например, такой как, предпочтительный, предпочтительно), приведенных в настоящем патенте, служит исключительно для дополнительного иллюстрирования содержания заявки и не представляет собой ограничения объема формулы изобретения. Никакие формулировки в настоящем описании не следует рассматривать как обозначающие какой-либо незаявленный элемент как ключевой для применения на практике настоящего описания.

Альтернативные варианты реализации изобретения, описанного в приведенной формуле изобретения, описаны в настоящем патенте, включая лучший способ осуществления изобретения, известный авторам настоящего изобретения. Среди них среднему специалисту в данной области станут очевидны вариации раскрытых вариантов реализации после прочтения вышеизложенного описания. Авторы настоящего изобретения предполагают, что специалисты в данной области применяют такие вариации сообразно обстоятельствам (например, путем изменения или комбинирования признаков или вариантов реализации); также авторами настоящего изобретения предполагается применение изобретения, отличное от конкретно описанного в настоящем патенте.

Соответственно, настоящее изобретение включает все модификации и эквиваленты объекта настоящего изобретения, приведенные в прилагаемой формуле изобретения, в установленных соответствующим законом пределах. Более того, любая комбинация описанных выше элементов во всех возможных вариациях входит в объем настоящего изобретения, если в описании не указано иное или если контекст явным образом не противоречит этому.

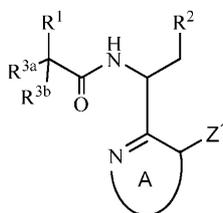
Применение отдельных числовых значений принимается за приближенные значения, как если бы перед указанными значениями находилось слово "примерно" или "приблизительно". Сходным образом, числовые значения в различных диапазонах, указанных в настоящем патенте, если отдельно не указано иное, принимаются за приближенные значения, как если бы перед минимальными и максимальными значениями в указанных диапазонах находилось слово "примерно" или "приблизительно". Таким образом, для достижения по существу тех же результатов, как при значениях внутри диапазонов, могут быть использованы вариации выше и ниже указанных диапазонов. В настоящей заявке термины "примерно" и "приблизительно" в отношении числового значения имеют обычные значения для среднего специалиста в области, к которой раскрываемый предмет изобретения наиболее близок, или в области, относящейся к рассматриваемому диапазону и элементу. Степень расширения относительно строгих числовых границ зависит от многих факторов. Например, некоторые из рассматриваемых факторов включают критичность элемента и/или эффекта, который данная величина изменчивости окажет на воплощение заявленного объекта изобретения, а также другие факторы, которые необходимо учитывать, известные специалистам в данной области. В настоящей заявке применение различающихся количеств значащих цифр для различных числовых значений не подразумевается как ограничение того, как использование слов "примерно"

но" и "приблизительно" послужит для расширения конкретного числового значения или диапазона. Также предполагается, что описание диапазонов представляет собой непрерывный диапазон значений, включающий любое значение между минимальным и максимальным значениями, а также расширение диапазона посредством использования термина "примерно" или "приблизительно". Таким образом, предполагается, что перечисление диапазонов значений в настоящем патенте служит лишь в качестве сокращенного способа отдельного упоминания каждого отдельного значения, входящего в диапазон, если в настоящем патенте не указано иное, и что каждое отдельное значение включено в настоящее описание, как если бы оно было упомянуто отдельно. Согласно одному аспекту, примерное значение включает и подразумевает указанное значение по существу. Например, примерно  $x$  включает и подразумевает  $x$  по существу. Следует понимать, что любые диапазоны, отношения и диапазоны отношений, которые могут быть сформированы любыми из значений или данных, приведенных в настоящем документе, или получены из них, представляют дополнительные варианты реализации настоящего изобретения и включены как часть описания, как если бы они были изложены напрямую. Сюда входят диапазоны, которые могут быть сформированы с включением или без включения конечного верхнего и/или нижнего значения. Соответственно, среднему специалисту в области, наиболее близкой к конкретному диапазону, отношению и диапазону отношений, будет понятно, что многие такие значения однозначно могут быть получены из представленных в настоящем описании данных.

### Варианты реализации

Ниже представлены конкретные варианты реализации.

Вариант реализации I-1. Соединение формулы I



I

в котором А представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий один или два атома азота, причем указанный 6-членный моноциклический гетероарил замещен одной  $Z^1$ -группой в показанном положении, одной  $Z^2$ -группой, и необязательно замещен одной или более (например, 1 или 2)  $Z^3$ -группами;

$R^1$  представляет собой 6-12-членный арил, 5-12-членный гетероарил или 3-12-членный гетероцикл, где любой 6-12-членный арил, 5-12-членный гетероарил или 3-12-членный гетероцикл  $R^1$  необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^4$ -группами;

$R^2$  представляет собой фенил, 5-членный моноциклический гетероарил, 6-членный моноциклический гетероарил или (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)карбоцикл, где любой фенил, 5-членный моноциклический гетероарил, 6-членный моноциклический гетероарил или (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)карбоцикл  $R^2$  необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^5$ -группами;

каждый  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  независимо выбран из H, галогена, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)галогеналкила или  $R^{3a}$  выбран из H, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)галогеналкила, и  $R^{3b}$  выбран из -OH и -CN;

$Z^1$  выбран из 6-12-членного арила, 5-14-членного гетероарила и 3-14-членного гетероцикла, где любой 6-12-членный арил, 5-14-членный гетероарил и 3-14-членный гетероцикл  $Z^1$  необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^{1a}$  или  $Z^{1b}$ ;

каждый  $Z^{1a}$  независимо выбран из (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)карбоцикла, 6-12-членного арила, 5-12-членного гетероарила, 3-12-членного гетероцикла, галогена, -CN, -OR<sup>n1</sup>, -OC(O)R<sup>p1</sup>, -OC(O)NR<sup>q1</sup>R<sup>r1</sup>, -SR<sup>n2</sup>, -S(O)R<sup>p2</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>p2</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>q2</sup>R<sup>r2</sup>, -NR<sup>q1</sup>R<sup>r1</sup>, -NR<sup>n1</sup>COR<sup>p1</sup>, -NR<sup>n1</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>p1</sup>, -NR<sup>n1</sup>CONR<sup>q1</sup>R<sup>r1</sup>, -NR<sup>n1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>p1</sup>, -NR<sup>q1</sup>S(O)<sub>2</sub>OR<sup>p1</sup>, -NR<sup>n1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>q1</sup>R<sup>r1</sup>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>n1</sup>, -C(O)OR<sup>n1</sup>, -C(O)NR<sup>q1</sup>R<sup>r1</sup> и -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>n1</sup>COR<sup>p1</sup> где любой (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)карбоцикл, 6-12-членный арил, 5-12-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл  $Z^{1a}$  необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^{1c}$  или  $Z^{1d}$ -группами;

каждый  $Z^{1b}$  независимо выбран из (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкила, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкенила и (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкинила, где любой (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкенил и (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкинил  $Z^{1b}$  необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^{1c}$ -группами;

каждый  $Z^{1c}$  независимо выбран из (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)карбоцикла, фенила, 5-6-членного моноциклического гетероарила, 3-7-членного гетероцикла, галогена, -CN, -OR<sup>n2</sup>, -OC(O)R<sup>p2</sup>, -OC(O)NR<sup>q2</sup>R<sup>r2</sup>, -SR<sup>n2</sup>, -S(O)R<sup>p2</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>p2</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>q2</sup>R<sup>r2</sup>, -NR<sup>q2</sup>R<sup>r2</sup>, -NR<sup>n2</sup>COR<sup>p2</sup>, -NR<sup>n2</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>p2</sup>, -NR<sup>n2</sup>CONR<sup>q2</sup>R<sup>r2</sup>, -NR<sup>n2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>p2</sup>, -NR<sup>n2</sup>S(O)<sub>2</sub>OR<sup>p2</sup>, -NR<sup>n2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>q2</sup>R<sup>r2</sup>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>n2</sup>, -C(O)OR<sup>n2</sup>, -C(O)NR<sup>q2</sup>R<sup>r2</sup>, галогенфенила, 5-6-членного галогенгетероарила, 3-7-членного галогенгетероцикла и (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)гетероалкила;

каждый  $Z^{1d}$  независимо выбран из (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкила, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкенила, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкинила и (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)галогеналкила;

каждый  $R^{n1}$  независимо выбран из H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкила, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкенила, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкинила, (C<sub>3</sub>-

$C_7$ )карбоцикла, 3-7-членного гетероцикла, 5-6-членного моноциклического гетероарила и фенила, где любой ( $C_3$ - $C_7$ )карбоцикл, 3-7-членный гетероцикл, 5-6-членный моноциклический гетероарил и фенил  $R^{n1}$  необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^{1c}$  или  $Z^{1d}$ -группами, и где любой ( $C_1$ - $C_8$ )алкил, ( $C_2$ - $C_8$ )алкенил и ( $C_2$ - $C_8$ )алкинил  $R^{n1}$  необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^{1c}$ -группами;

каждый  $R^{p1}$  независимо выбран из ( $C_1$ - $C_8$ )алкила, ( $C_2$ - $C_8$ )алкенила, ( $C_2$ - $C_8$ )алкинила, ( $C_3$ - $C_7$ )карбоцикла, 3-7-членного гетероцикла, 5-6-членного моноциклического гетероарила и фенила, где любой ( $C_3$ - $C_7$ )карбоцикл, 3-7-членный гетероцикл, 5-6-членный моноциклический гетероарил и фенил  $R^{p1}$  необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^{1c}$  или  $Z^{1d}$ -группами, и где любой ( $C_1$ - $C_8$ )алкил, ( $C_2$ - $C_8$ )алкенил и ( $C_2$ - $C_8$ )алкинил  $R^{p1}$  необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^{1c}$ -группами;

каждый  $R^{q1}$  и  $R^{r1}$  независимо выбран из H, ( $C_1$ - $C_8$ )алкила, ( $C_2$ - $C_8$ )алкенила, ( $C_2$ - $C_8$ )алкинила, ( $C_3$ - $C_7$ )карбоцикла, 3-7-членного гетероцикла, 5-6-членного моноциклического гетероарила и фенила, где любой ( $C_3$ - $C_7$ )карбоцикл, 3-7-членный гетероцикл, 5-6-членный моноциклический гетероарил и фенил  $R^{q1}$  или  $R^{r1}$  необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^{1c}$  или  $Z^{1d}$ -группами, и где любой ( $C_1$ - $C_8$ )алкил, ( $C_2$ - $C_8$ )алкенил и ( $C_2$ - $C_8$ )алкинил  $R^{q1}$  или  $R^{r1}$  необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^{1c}$ -группами, или  $R^{q1}$  и  $R^{r1}$  совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, причем указанный 5-, 6- или 7-членный гетероцикл необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^{1c}$  или  $Z^{1d}$ -группами;

каждый  $R^{n2}$  независимо выбран из H, ( $C_1$ - $C_8$ )алкила, ( $C_2$ - $C_8$ )алкенила, ( $C_2$ - $C_8$ )алкинила, ( $C_3$ - $C_7$ )карбоцикла, 3-7-членного гетероцикла, 5-6-членного моноциклического гетероарила, фенила, галогенфенила, 5-6-членного моноциклического галогенгетероарила, 3-7-членного галогенгетероцикла, ( $C_1$ - $C_8$ )галогеналкила и ( $C_1$ - $C_8$ )гетероалкила;

каждый  $R^{p2}$  независимо выбран из ( $C_1$ - $C_8$ )алкила, ( $C_2$ - $C_8$ )алкенила, ( $C_2$ - $C_8$ )алкинила, ( $C_3$ - $C_7$ )карбоцикла, 3-7-членного гетероцикла, 5-6-членного моноциклического гетероарила, фенила, галогенфенила, 5-6-членного моноциклического галогенгетероарила, 3-7-членного галогенгетероцикла, ( $C_1$ - $C_8$ )галогеналкила и ( $C_1$ - $C_8$ )гетероалкила;

каждый  $R^{q2}$  и  $R^{r2}$  независимо выбран из H, ( $C_1$ - $C_8$ )алкила, ( $C_2$ - $C_8$ )алкенила, ( $C_2$ - $C_8$ )алкинила, ( $C_3$ - $C_7$ )карбоцикла, 3-7-членного гетероцикла, 5-6-членного моноциклического гетероарила, фенила, галогенфенила, 5-6-членного моноциклического галогенгетероарила, 3-7-членного галогенгетероцикла, ( $C_1$ - $C_8$ )галогеналкила и ( $C_1$ - $C_8$ )гетероалкила, или  $R^{q2}$  и  $R^{r2}$  совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членный гетероцикл;

$Z^2$  выбран из ( $C_2$ - $C_8$ )алкенила, ( $C_2$ - $C_8$ )алкинила, 6-12-членного арила, 5-12-членного C-связанного гетероарила, 3-12-членного C-связанного гетероцикла,  $-C(O)R^{n3}$  и  $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$ , где любой 6-12-членный арил, 5-12-членный C-связанный гетероарил и 3-12-членный C-связанный гетероцикл  $Z^2$  необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^{2b}$  или  $Z^{2c}$ -группами, и где любой ( $C_2$ - $C_8$ )алкенил и ( $C_2$ - $C_8$ )алкинил  $Z^2$  необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^{2c}$ -группами;

каждый  $Z^{2a}$  независимо выбран из ( $C_3$ - $C_7$ )карбоцикла, 6-12-членного арила, 5-12-членного гетероарила, 3-12-членного гетероцикла, галогена,  $-CN$ ,  $-OR^{n4}$ ,  $-OC(O)R^{p4}$ ,  $-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$ ,  $-SR^{n4}$ ,  $-S(O)R^{p4}$ ,  $-S(O)_2OH$ ,  $-S(O)_2R^{p4}$ ,  $-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$ ,  $-NR^{q4}R^{r4}$ ,  $-NR^{n4}COR^{p4}$ ,  $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$ ,  $-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$ ,  $-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$ ,  $-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$ ,  $-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$ ,  $NO_2$ ,  $-C(O)R^{n4}$ ,  $-C(O)OR^{n4}$  и  $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$ , где любой ( $C_3$ - $C_7$ )карбоцикл, 6-12-членный арил, 5-12-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл  $Z^{2a}$  необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^{2b}$  или  $Z^{2c}$ -группами;

каждый  $Z^{2b}$  независимо выбран из ( $C_1$ - $C_4$ )алкила, ( $C_1$ - $C_4$ )гетероалкила и ( $C_1$ - $C_4$ )галогеналкила;

каждый  $Z^{2c}$  независимо выбран из галогена,  $-CN$ ,  $-OR^{n4}$ ,  $-OC(O)R^{p4}$ ,  $-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$ ,  $-SR^{n4}$ ,  $-S(O)R^{p4}$ ,  $-S(O)_2OH$ ,  $-S(O)_2R^{p4}$ ,  $-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$ ,  $-NR^{q4}R^{r4}$ ,  $-NR^{n4}COR^{p4}$ ,  $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$ ,  $-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$ ,  $-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$ ,  $-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$ ,  $-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$ ,  $NO_2$ ,  $-C(O)R^{n4}$ ,  $-C(O)OR^{n4}$  и  $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$ ;

каждый  $R^{n3}$  независимо выбран из H, ( $C_1$ - $C_4$ )алкила, ( $C_2$ - $C_4$ )алкенила, ( $C_3$ - $C_7$ )карбоцикла, 3-12-членного гетероцикла, 5-12-членного гетероарила и 6-12-членного арила, где любой ( $C_3$ - $C_7$ )карбоцикл, 3-12-членный гетероцикл, 5-12-членный гетероарил и 6-12-членный арил  $R^{n3}$  необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^{2b}$  или  $Z^{2c}$ -группами, и где любой ( $C_1$ - $C_4$ )алкил, ( $C_2$ - $C_4$ )алкенил и ( $C_2$ - $C_4$ )алкинил  $R^{n3}$  необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^{2a}$ -группами;

каждый  $R^{q3}$  и  $R^{r3}$  независимо выбран из H, ( $C_1$ - $C_4$ )алкила, ( $C_2$ - $C_4$ )алкенила, ( $C_3$ - $C_7$ )карбоцикла, 3-12-членного гетероцикла, 5-12-членного гетероарила и 6-12-членного арила, где любой ( $C_3$ - $C_7$ )карбоцикл, 3-12-членный гетероцикл, 5-12-членный гетероарил и 6-12-членный арил  $R^{q3}$  или  $R^{r3}$  необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^{2b}$  или  $Z^{2c}$ -группами, и где любой ( $C_1$ - $C_4$ )алкил и ( $C_2$ - $C_4$ )алкенил  $R^{q3}$  или  $R^{r3}$  необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^{2a}$ -группами, или  $R^{q3}$  и  $R^{r3}$  совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл или гетероарил, причем указанный гетероцикл или гетероарил необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^{2b}$  или  $Z^{2c}$ -группами;

каждый  $R^{n4}$  независимо выбран из H, ( $C_1$ - $C_4$ )алкила, ( $C_2$ - $C_8$ )алкенила, ( $C_2$ - $C_8$ )алкинила, ( $C_1$ - $C_4$ )галогеналкила и ( $C_1$ - $C_4$ )гетероалкила;

каждый  $R^{p4}$  независимо выбран из  $(C_1-C_8)$ алкила,  $(C_2-C_4)$ алкенила,  $(C_2-C_4)$ алкинила,  $(C_1-C_4)$ галогеналкила и  $(C_1-C_4)$ гетероалкила;

каждый  $R^{q4}$  и  $R^{r4}$  независимо выбран из H,  $(C_1-C_4)$ алкила,  $(C_2-C_4)$ алкенила,  $(C_2-C_4)$ алкинила,  $(C_1-C_4)$ галогеналкила и  $(C_1-C_4)$ гетероалкила;

каждый  $Z^3$  независимо выбран из галогена,  $(C_1-C_4)$ алкила, -OH, -CN,  $(C_1-C_4)$ гетероалкила и  $(C_1-C_4)$ галогеналкила;

каждый  $Z^4$  независимо выбран из  $(C_1-C_8)$ алкила,  $(C_2-C_8)$ алкенила,  $(C_2-C_8)$ алкинила,  $(C_3-C_7)$ карбоцикла, галогена, -CN, -OR<sup>n5</sup>, -OC(O)R<sup>p5</sup>, -OC(O)NR<sup>q5</sup>R<sup>r5</sup>, -SR<sup>n5</sup>, -S(O)R<sup>p5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>p5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>q5</sup>R<sup>r5</sup>, -NR<sup>q5</sup>R<sup>r5</sup>, -NR<sup>n5</sup>COR<sup>p5</sup>, -NR<sup>n5</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>p5</sup>, -NR<sup>n5</sup>CONR<sup>q5</sup>R<sup>r5</sup>, -NR<sup>n5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>p5</sup>, -NR<sup>n5</sup>S(O)<sub>2</sub>OR<sup>p5</sup>, -NR<sup>n5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>q5</sup>R<sup>r5</sup>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>n5</sup>, -C(O)OR<sup>n5</sup> и -C(O)NR<sup>q5</sup>R<sup>r5</sup>, где любой  $(C_3-C_7)$ карбоцикл  $Z^4$  необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^{4a}$  или  $Z^{4b}$ -группами, и где любой  $(C_1-C_8)$ алкил,  $(C_2-C_8)$ алкенил и  $(C_2-C_8)$ алкинил  $Z^4$  необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^{4a}$ -группами;

каждый  $Z^{4a}$  независимо выбран из галогена, -CN, -OR<sup>n6</sup>, -OC(O)R<sup>p6</sup>, -OC(O)NR<sup>q6</sup>R<sup>r6</sup>, -SR<sup>n6</sup>, -S(O)R<sup>p6</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>p6</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>q6</sup>R<sup>r6</sup>, -NR<sup>q6</sup>R<sup>r6</sup>, -NR<sup>n6</sup>COR<sup>p6</sup>, -NR<sup>n6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>p6</sup>, -NR<sup>n6</sup>CONR<sup>q6</sup>R<sup>r6</sup>, -NR<sup>n6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>p6</sup>, -NR<sup>n6</sup>S(O)<sub>2</sub>OR<sup>p6</sup>, -NR<sup>n6</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>q6</sup>R<sup>r6</sup>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>n6</sup>, -C(O)OR<sup>n6</sup> и -C(O)NR<sup>q6</sup>R<sup>r6</sup>;

каждый  $Z^{4b}$  независимо выбран из  $(C_1-C_4)$ алкила,  $(C_2-C_4)$ алкенил  $(C_2-C_4)$ алкинила и  $(C_1-C_4)$ галогеналкила;

каждый  $R^{n5}$  независимо выбран из H,  $(C_1-C_4)$ алкила,  $(C_1-C_4)$ галогеналкила,  $(C_1-C_4)$ гетероалкила,  $(C_2-C_4)$ алкенила и  $(C_2-C_4)$ алкинила;

каждый  $R^{p5}$  независимо выбран из  $(C_1-C_4)$ алкила,  $(C_1-C_4)$ галогеналкила,  $(C_1-C_4)$ гетероалкила,  $(C_2-C_4)$ алкенила и  $(C_2-C_4)$ алкинила;

каждый  $R^{q5}$  и  $R^{r5}$  независимо выбран из H,  $(C_1-C_4)$ алкила,  $(C_1-C_4)$ галогеналкила,  $(C_1-C_4)$ гетероалкила,  $(C_2-C_4)$ алкенила и  $(C_2-C_4)$ алкинила;

каждый  $R^{n6}$  независимо выбран из H,  $(C_1-C_4)$ алкила,  $(C_1-C_4)$ галогеналкила,  $(C_1-C_4)$ гетероалкила,  $(C_2-C_4)$ алкенила и  $(C_2-C_4)$ алкинила;

каждый  $R^{p6}$  независимо выбран из  $(C_1-C_4)$ алкила,  $(C_1-C_4)$ галогеналкила,  $(C_1-C_4)$ гетероалкила,  $(C_2-C_4)$ алкенила и  $(C_2-C_4)$ алкинила;

каждый  $R^{q6}$  и  $R^{r6}$  независимо выбран из H,  $(C_1-C_4)$ алкила,  $(C_1-C_4)$ галогеналкила,  $(C_1-C_4)$ гетероалкила,  $(C_2-C_4)$ алкенила и  $(C_2-C_4)$ алкинила;

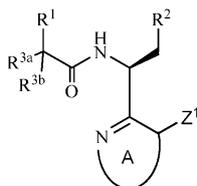
каждый  $Z^5$  независимо выбран из  $(C_1-C_6)$ алкила, галогена, -CN и -OR<sup>n7</sup>,

где любой  $(C_1-C_6)$ алкил  $Z^5$  необязательно замещен одним или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5) атомами галогена; и

каждый  $R^{n7}$  независимо выбран из H,  $(C_1-C_3)$ алкила,  $(C_1-C_3)$ галогеналкила и  $(C_3-C_7)$ карбоцикла;

или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

Вариант реализации I-2. Соединение согласно варианту реализации I-1, представляющее собой соединение формулы Ia



Ia

или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

Вариант реализации I-3. Соединение согласно варианту реализации I-1 или варианту реализации I-2, в котором каждый  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  представляет собой H.

Вариант реализации I-4. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-3, в котором  $R^2$  представляет собой фенил или 5-членный моноциклический гетероарил, причем любой фенил или 5-членный моноциклический гетероарил  $R^2$  необязательно замещен одной или более  $Z^5$ -группами.

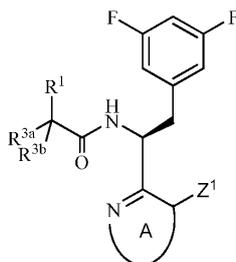
Вариант реализации I-5. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-3, в котором  $R^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одной или более  $Z^5$ -группами.

Вариант реализации I-6. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-5, в котором каждый  $Z^5$  представляет собой галоген.

Вариант реализации I-7. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-5, в котором каждый  $Z^5$  представляет собой фтор.

Вариант реализации I-8. Соединение согласно варианту реализации I-1 или варианту реализации I-2, в котором  $R^2$  представляет собой 3,5-дифторфенил.

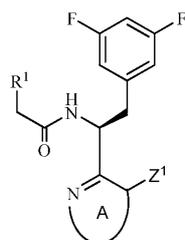
Вариант реализации I-9. Соединение согласно варианту реализации I-1, представляющее собой соединение формулы Ig



Ig

или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

Вариант реализации I-10. Соединение согласно варианту реализации I-1, представляющее собой соединение формулы Ie



Ie

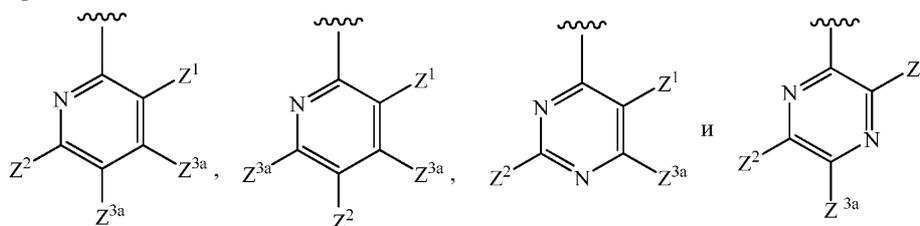
или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

Вариант реализации I-11. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-10, в котором А представляет собой пиридинил, пиримидинил, пиазинил или пиридазинил, где любой пиридинил, пиримидинил, пиазинил или пиридазинил А замещен одной Z<sup>1</sup>-группой в показанном положении, одной Z<sup>2</sup>-группой, и необязательно замещен одной или более Z<sup>3</sup>-группами.

Вариант реализации I-12. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-10, в котором А представляет собой пиридинил, где любой пиридинил А замещен одной Z<sup>1</sup>-группой в показанном положении, одной Z<sup>2</sup>-группой, и необязательно замещен одной или более Z<sup>3</sup>-группами.

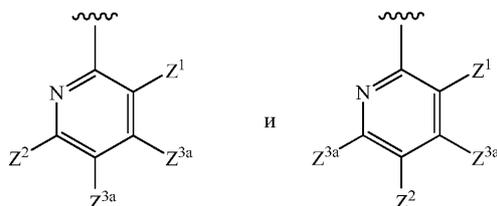
Вариант реализации I-13. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-12, в котором А замещен одной Z<sup>1</sup>-группой в показанном положении и одной Z<sup>2</sup>-группой.

Вариант реализации I-14. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-10, в котором А-Z<sup>1</sup> выбран из:



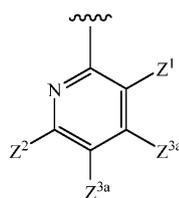
где каждый Z<sup>3a</sup> независимо выбран из Н и Z<sup>3</sup>.

Вариант реализации I-15. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-10, в котором А-Z<sup>1</sup> выбран из:



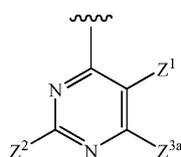
где каждый Z<sup>3a</sup> независимо выбран из Н и Z<sup>3</sup>.

Вариант реализации I-16. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-10, в котором А-Z<sup>1</sup> представляет собой:



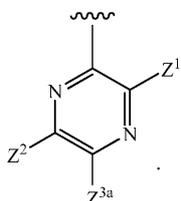
где каждый  $Z^{3a}$  независимо выбран из H и  $Z^3$ .

Вариант реализации I-17. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-10, в котором  $A-Z^1$  представляет собой:



где  $Z^{3a}$  выбран из H и  $Z^3$ .

Вариант реализации I-18. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-10, в котором  $A-Z^1$  представляет собой:



где  $Z^{3a}$  выбран из H и  $Z^3$ .

Вариант реализации I-19. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-14 - I-18, в котором каждый  $Z^{3a}$  представляет собой H.

Вариант реализации I-20. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-19, в котором  $Z^1$  выбран из фенила, 5-14-членного гетероарила и 3-14-членного гетероцикла, где любой фенил, 5-14-членный гетероарил и 3-14-членный гетероцикл  $Z^1$  необязательно замещен одной или более  $Z^{1a}$  или  $Z^{1b}$ -группами.

Вариант реализации I-21. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-19, в котором  $Z^1$  выбран из фенила, 5-6-членного моноциклического гетероарила, 8-10-членного бициклического гетероарила, 8-10-членного бициклического гетероцикла и 9-12-членного трициклического гетероцикла, где любой фенил, 5-6-членный моноциклический гетероарил, 8-10-членный бициклический гетероарил, 8-10-членный бициклический гетероцикл и 9-12-членный трициклический гетероцикл  $Z^1$  необязательно замещен одной или более  $Z^{1a}$  или  $Z^{1b}$ -группами.

Вариант реализации I-22. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-19, в котором  $Z^1$  выбран из фенила, 5-6-членного моноциклического гетероарила, 8-10-членного бициклического гетероарила, 8-10-членного бициклического гетероцикла и 9-12-членного трициклического гетероцикла, причем указанный 5-6-членный моноциклический гетероарил, 8-10-членный бициклический гетероарил, 8-10-членный бициклический гетероцикл и 9-12-членный трициклический гетероцикл содержит 1-11 атомов углерода и 1-5 гетероатомов в

системе колец, и где любой фенил, 5-6-членный моноциклический гетероарил, 8-10-членный бициклический гетероарил, 8-10-членный бициклический гетероцикл и 9-12-членный трициклический гетероцикл  $Z^1$  необязательно замещен одной или более  $Z^{1a}$  или  $Z^{1b}$ -группами.

Вариант реализации I-23. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-19, в котором  $Z^1$  выбран из 8-10-членного бициклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероцикла, где любой из 8-10-членного бициклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероцикла  $Z^1$  необязательно замещен одной или более  $Z^{1a}$  или  $Z^{1b}$ -группами.

Вариант реализации I-24. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-19, в котором  $Z^1$  выбран из 8-10-членного бициклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероцикла, где указанный 8-10-членный бициклический гетероарил и 8-10-членный бициклический гетероцикл содержат 3-9 атомов углерода и 1-5 гетероатомов в системе колец, и где любой 8-10-членный бициклический гетероарил и 8-10-членный бициклический гетероцикл  $Z^1$  необязательно замещен одной или более  $Z^{1a}$  или  $Z^{1b}$ -группами.

Вариант реализации I-25. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-19, в котором  $Z^1$  выбран из фенила, 1H-пирроло[2,3-b]пиридина, 1-оксоизоиндолина, 4-оксо-3,4-дигидрохинолина, 3-оксоспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-ила, 1H-2-оксопиридина и 2,4-

диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолинила, где любой фенил, 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридинил, 1-оксоизоиндолинил, 4-оксо-3,4-дигидрохиназолинил, 3-оксоспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-ил, 1Н-2-оксопиридинил и 2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолинил  $Z^1$  необязательно замещен одной или более  $Z^{1a}$  или  $Z^{1b}$ -группами.

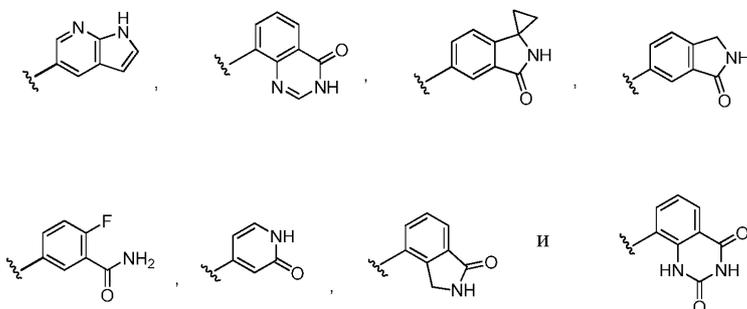
Вариант реализации I-26. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-19, в котором  $Z^1$  выбран из фенила, 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ила, 1-оксоизоиндолин-5-ила, 1-оксоизоиндолин-4-ила, 4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-8-ила, 3'-оксоспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-5'-ила, 1Н-2-оксо-пиридин-4-ила и 2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-8-ила, где любой фенил, 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил, 1-оксоизоиндолин-5-ил, 1-оксоизоиндолин-4-ил, 4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-8-ил, 3'-оксоспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-5'-ил, 1Н-2-оксо-пиридин-4-ил и 2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-8-ил  $Z^1$  необязательно замещен одной или более  $Z^{1a}$  или  $Z^{1b}$ -группами.

Вариант реализации I-27. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-26, в котором каждый  $Z^{1a}$  независимо выбран из галогена,  $-OR^{n1}$ ,  $NR^{q1}R^{r1}$ , и  $-C(O)NR^{q1}R^{r1}$ .

Вариант реализации I-28. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-26, в котором каждый  $Z^{1a}$  независимо выбран из галогена и  $-C(O)NR^{q1}R^{r1}$ .

Вариант реализации I-29. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-26, в котором каждый  $R^{n1}$ ,  $R^{q1}$  и  $R^{r1}$  представляет собой H.

Вариант реализации I-30. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-19, в котором  $Z^1$  выбран из:



Вариант реализации I-31. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-30, в котором  $Z^2$  выбран из  $(C_2-C_8)$ алкинила, 6-12-членного арила, 5-12-членного С- связанного гетероарила, 3-12-членного С-связанного гетероцикла и  $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$ , где любой 6-12-членный арил, 5-12-членный С-связанный гетероарил и 3-12-членный С-связанный гетероцикл  $Z^2$  необязательно замещен одной или более  $Z^{2b}$  или  $Z^{2c}$ -группами, и где любой  $(C_2-C_8)$ алкинил  $Z^2$  необязательно замещен одной или более  $Z^{2c}$ -группами.

Вариант реализации I-32. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-30, в котором  $Z^2$  выбран из  $(C_2-C_8)$ алкинила, фенила, 5-6-членного С-связанного моноциклического гетероарила, 8-10-членного С-связанного бициклического гетероарила, 8-10-членного С-связанного бициклического гетероцикла и  $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$ , где любой фенил, 5-6-членный С-связанный моноциклический гетероарил, 8-10-членный С-связанный бициклический гетероарил и 8-10-членный С-связанный бициклический гетероцикл  $Z^2$  необязательно замещен одной или более  $Z^{2b}$  или  $Z^{2c}$ -группами, и где любой  $(C_2-C_8)$ алкинил  $Z^2$  необязательно замещен одной или более  $Z^{2c}$ -группами.

Вариант реализации I-33. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-30, в котором  $Z^2$  выбран из  $(C_2-C_8)$ алкинила, фенила, 5-6-членного С-связанного моноциклического гетероарила, 8-10-членного С-связанного бициклического гетероарила, 8-10-членного С-связанного бициклического гетероцикла и  $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$ , причем указанный 5-6-членный С-связанный моноциклический гетероарил, 8-10-членный С-связанный бициклический гетероарил и 8-10-членный С-связанный бициклический гетероцикл содержат 1-9 атомов углерода и 1-4 гетероатома в системе колец, и где любой фенил, 5-6-членный С-связанный моноциклический гетероарил, 8-10-членный С-связанный бициклический гетероарил, 8-10-членный и С-связанный бициклический гетероцикл  $Z^2$  необязательно замещен одной или более  $Z^{2b}$  или  $Z^{2c}$ -группами, и где любой  $(C_2-C_8)$ алкинил  $Z^2$  необязательно замещен одной или более  $Z^{2c}$ -группами.

Вариант реализации I-34. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-30, в котором  $Z^2$  выбран из 4-метилпентинила, фенила, пиридинила, 1Н-2-оксопиридинила, триазолила, 1-оксоизоиндолинила, 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридинила и  $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$ , где любой фенил, пиридинил, 2-оксопиридинил, триазолил, 1-оксоизоиндолинил и 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридинил  $Z^2$  необязательно замещен одной или более  $Z^{2b}$  или  $Z^{2c}$ -группами, и где любой 4-метилпентинил  $Z^2$  необязательно замещен одной или более  $Z^{2c}$ -группами.

Вариант реализации I-35. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-30, в котором  $Z^2$  выбран из 4-метилпентин-1-ила, фенила, пиридин-4-ила, 1Н-2-оксо-пиридин-2-ила, триазол-4-ила, 1-оксоизоиндолин-6-ила, 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ила и  $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$ , где любой фенил, пиридин-4-

ил, 2-гидроксипиридин-2-ил, триазол-4-ил, 1-оксоизоиндолин-6-ил и 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил  $Z^2$  необязательно замещен одной или более  $Z^{2b}$  или  $Z^{2c}$ -группами, и где любой 4-метилпентин-1-ил  $Z^2$  необязательно замещен одной или более  $Z^{2c}$ -группами.

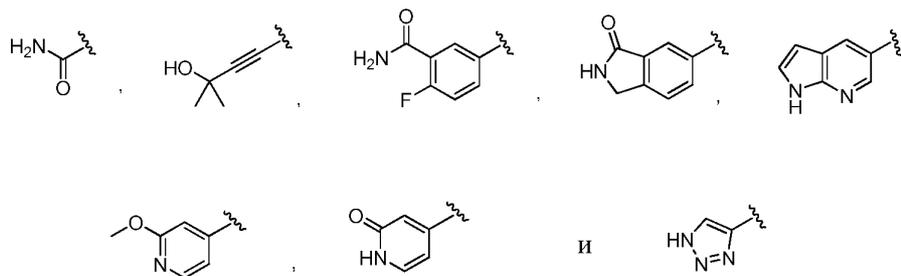
Вариант реализации I-36. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-35, в котором  $Z^2$  необязательно замещен одной или более  $Z^{2c}$ -группами.

Вариант реализации I-37. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-36, в котором каждый  $R^{q3}$  и  $R^{r3}$  представляет собой H.

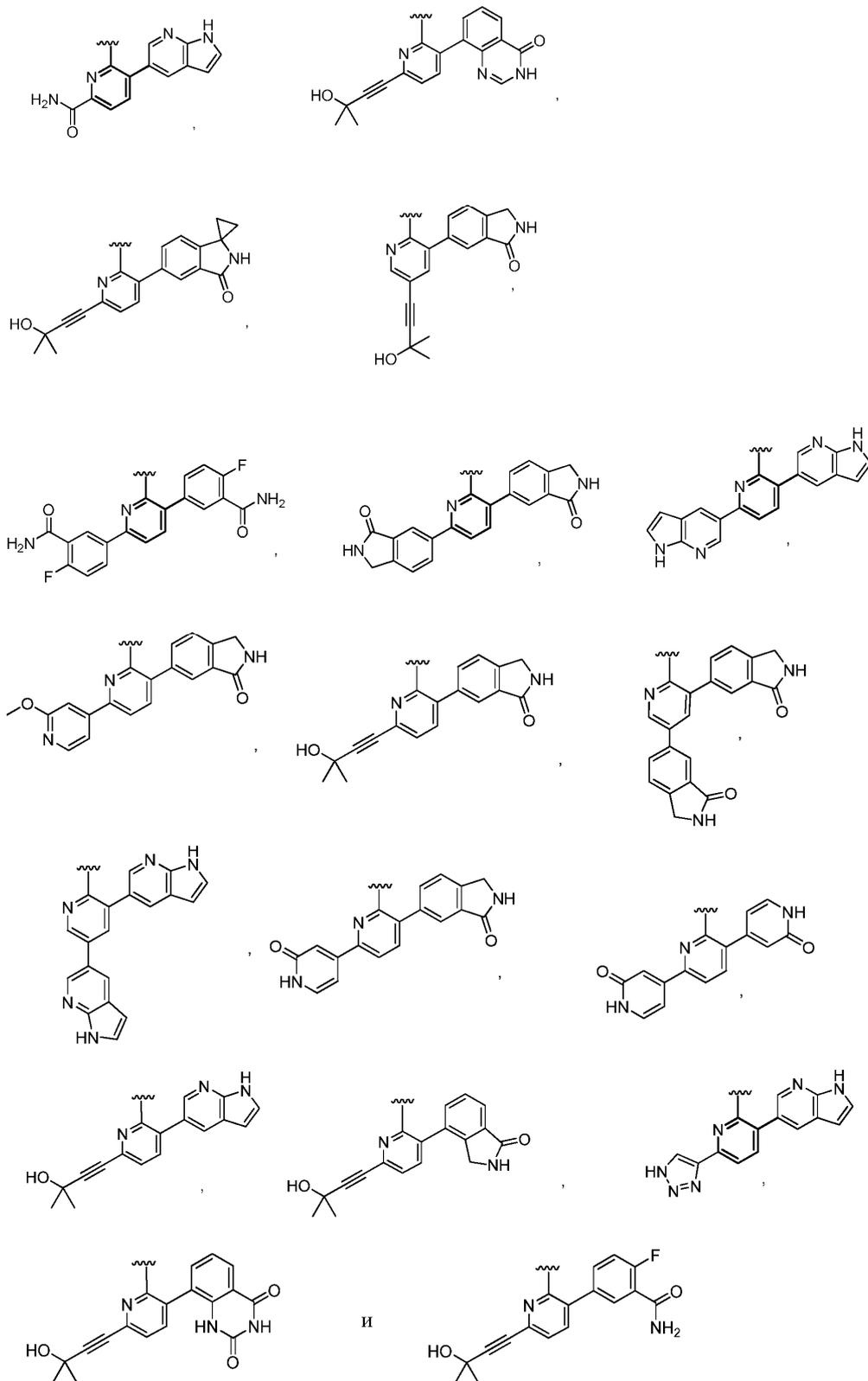
Вариант реализации I-38. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-37, в котором каждый  $Z^{2c}$  независимо выбран из галогена,  $-OR^{n4}$  и  $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$ .

Вариант реализации I-39. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-38, в котором  $R^{n4}$  представляет собой H или метил, и каждый  $R^{q4}$  и  $R^{r4}$  представляет собой H.

Вариант реализации I-40. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-30, в котором  $Z^2$  выбран из:



Вариант реализации I-41. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-10, в котором  $A-Z^1$  выбран из:



Вариант реализации I-42. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-41, в котором R<sup>1</sup> представляет собой 5-12-членный гетероарил, где любой 5-12-членный гетероарил R<sup>1</sup> необязательно замещен одной или более Z<sup>4</sup>-группами.

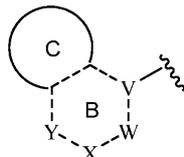
Вариант реализации I-43. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-41, в котором R<sup>1</sup> представляет собой 8-12-членный бициклический гетероарил или 8-12-членный трициклический гетероарил, где любой 8-12-членный бициклический гетероарил или 8-12-членный трициклический гетероарил R<sup>1</sup> необязательно замещен одной или более Z<sup>4</sup>-группами.

Вариант реализации I-44. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-41, в кото-

ром  $R^1$  представляет собой 8-12-членный бициклический гетероарил или 8-12-членный трициклический гетероарил, где указанный 8-12-членный бициклический гетероарил или 8-12-членный трициклический гетероарил содержит 4-10 атомов углерода и 1-5 гетероатомов в системе колец, и где любой 8-12-членный бициклический гетероарил или 8-12-членный трициклический гетероарил  $R^1$  необязательно замещен одной или более  $Z^4$ -группами.

Вариант реализации I-45. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-41, в котором  $R^1$  представляет собой 8-12-членный бициклический гетероарил или 8-12-членный трициклический гетероарил, где указанный 8-12-членный бициклический гетероарил или 8-12-членный трициклический гетероарил содержит по меньшей мере одно частично ненасыщенное кольцо, и где любой 8-12-членный бициклический гетероарил или 8-12-членный трициклический гетероарил  $R^1$  необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^4$ -группами.

Вариант реализации I-46. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-41, в котором  $R^1$  имеет следующую формулу IIb:



IIb,

где С совместно с двумя атомами углерода кольца В, к которым он присоединен, образует 3-7-членный моноциклический карбоцикл, 5-8-членный бициклический карбоцикл, 3-7-членный моноциклический гетероцикл или 5-8-членный бициклический гетероцикл, где любой 3-7-членный моноциклический карбоцикл, 5-8-членный бициклический карбоцикл, 3-7-членный моноциклический гетероцикл или 5-8-членный бициклический гетероцикл С необязательно замещен одной или более (например 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^4$ -группами; и

В представляет собой 5 или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 атома азота;

V представляет собой С или N;

W представляет собой  $C^{Z^{4c}}$ ,  $N^{Z^{4c}}$  или N;

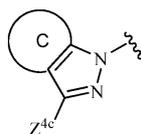
X представляет собой  $C^{Z^{4c}}$ ,  $N^{Z^{4c}}$  или N;

Y представляет собой  $C^{Z^{4c}}$ , N или отсутствует;

связи, обозначенные штрихами, выбраны из одинарных связей и двойных связей, причем связи, обозначенные штрихами, V, W, X и Y выбраны таким образом, чтобы 5 или 6-членный моноциклический гетероарил В был ароматическим; и

каждый  $Z^{4c}$  независимо выбран из H или  $Z^4$ .

Вариант реализации I-47. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-41, в котором  $R^1$  имеет следующую формулу IIд:



IIд,

где С совместно с двумя атомами углерода, к которым он присоединен, образует 3-7-членный моноциклический карбоцикл, 5-9-членный бициклический карбоцикл, 3-7-членный моноциклический гетероцикл или 5-9-членный бициклический гетероцикл, где любой 3-7-членный моноциклический карбоцикл, 5-9-членный бициклический карбоцикл, 3-7-членный моноциклический гетероцикл или 5-9-членный бициклический гетероцикл С необязательно замещен одной или более (например 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^4$ -группами; и

каждый  $Z^{4c}$  независимо выбран из H или  $Z^4$ .

Вариант реализации I-48. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-41, в котором  $R^1$  выбран из 3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразолила и 4,5,6,7-тетрагидроиндазолила, где любой 3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразолил и 4,5,6,7-тетрагидроиндазолил  $R^1$  необязательно замещен одной или более  $Z^4$ -группами.

Вариант реализации I-49. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-41, в котором  $R^1$  выбран из 3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ила и 4,5,6,7-тетрагидроиндазол-1-ила, где любой 3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил и 4,5,6,7-тетрагидроиндазол-1-ил  $R^1$  необязательно замещен одной или более  $Z^4$ -группами.

Вариант реализации I-50. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-49, в котором каждый  $Z^4$  независимо выбран из ( $C_1$ - $C_6$ )алкила и галогена, где любой ( $C_1$ - $C_6$ )алкил  $Z^4$  необязательно

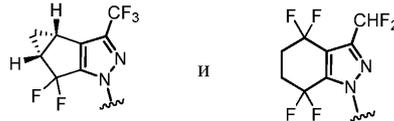
замещен одним или более атомами галогена.

Вариант реализации I-51. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-49, в котором каждый  $Z^4$  независимо выбран из фтора, трифторметила и дифторметила.

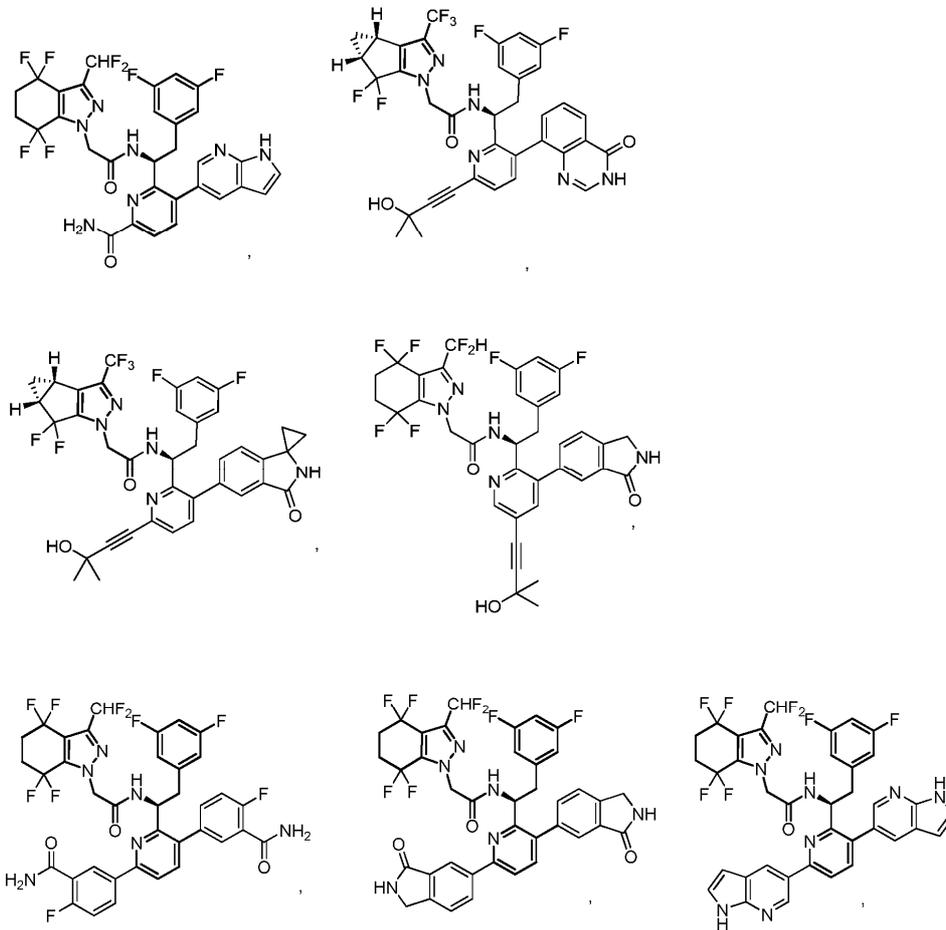
Вариант реализации I-52. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-41, в котором  $R^1$  выбран из:

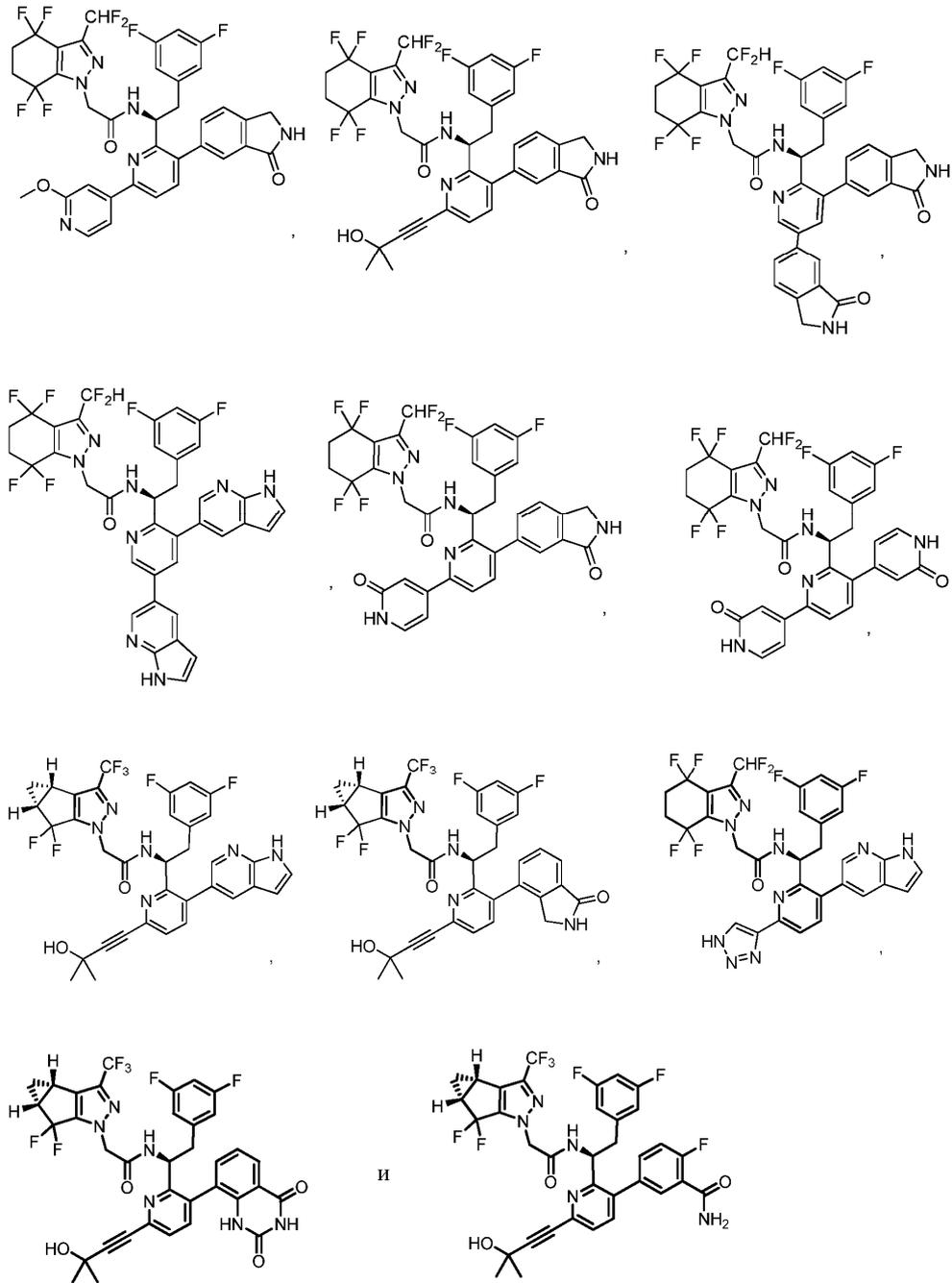


Вариант реализации I-53. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-41, в котором  $R^1$  выбран из:



Вариант реализации I-54. Соединение согласно варианту реализации I-1, выбранное из:





и фармацевтически приемлемые соли указанных соединений.

Вариант реализации I-55. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I, описанное в любом из вариантов реализации I-1 - I-54, или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, и фармацевтически приемлемый носитель.

Вариант реализации I-56. Способ лечения вирусной инфекции, вызванной Retroviridae, у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения согласно любому из вариантов реализации I-1 - I-54 или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

Вариант реализации I-57. Способ по п.56, в котором вирусная инфекция, вызванная Retroviridae, представляет собой инфекцию, вызванную ВИЧ.

Вариант реализации I-58. Способ лечения инфекции, вызванной ВИЧ, у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы I, описанного в любом из вариантов реализации I-1 - I-54, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более терапевтических агентов, выбранных из группы, состоящей из соединений, ингибирующих протеазу ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов gp41, ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингиби-

торов CCR5, ингибиторов полимеризации капсида и других лекарственных средств для лечения ВИЧ, и их комбинаций.

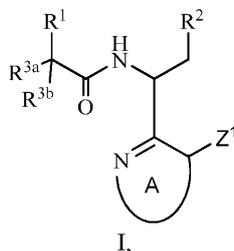
Вариант реализации I-59. Соединение формулы I, описанное в любом из вариантов реализации I-1 - I-54, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения для применения в лекарственной терапии.

Вариант реализации I-60. Соединение формулы I, описанное в любом из вариантов реализации I-1 - I-54, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, для профилактического или терапевтического лечения вирусной инфекции, вызванной Retroviridae, или вирусной инфекции, вызванной ВИЧ.

Вариант реализации I-61. Применение соединения, описанного в любом из вариантов реализации I-1 - I-54 или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, для применения в производстве лекарственного средства для лечения вирусной инфекции, вызванной Retroviridae, или вирусной инфекции, вызванной ВИЧ.

Вариант реализации I-62. Соединение или способ, описанные в настоящем патенте.

Также ниже представлены конкретные варианты реализации. Вариант реализации II-1. Соединение формулы I



в котором А представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий один или два атома азота, причем указанный 6-членный моноциклический гетероарил замещен одной  $Z^1$ -группой в показанном положении, одной  $Z^2$ -группой, и необязательно замещен одной или более (например, 1 или 2)  $Z^3$ -группами;

$R^1$  представляет собой 6-12-членный арил, 5-12-членный гетероарил или 3-12-членный гетероцикл, где любой 6-12-членный арил, 5-12-членный гетероарил или 3-12-членный гетероцикл  $R^1$  необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^4$ -группами;

$R^2$  представляет собой фенил, 5-членный моноциклический гетероарил, 6-членный моноциклический гетероарил или (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)карбоцикл, где любой фенил, 5-членный моноциклический гетероарил, 6-членный моноциклический гетероарил или (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)карбоцикл  $R^2$  необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^5$ -группами;

каждый  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  независимо выбран из H, галогена, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)галогеналкила или  $R^{3a}$  выбран из H, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)галогеналкила,  $R^{3b}$  выбран из -OH и -CN;

$Z^1$  выбран из 6-12-членного арила, 5-14-членного гетероарила и 3-14-членного гетероцикла, где любой 6-12-членный арил, 5-14-членный гетероарил и 3-14-членный гетероцикл  $Z^1$  необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^{1a}$  или  $Z^{1b}$ ;

каждый  $Z^{1a}$  независимо выбран из (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)карбоцикла, 6-12-членного арила, 5-12-членного гетероарила, 3-12-членного гетероцикла, галогена, -CN, -OR<sup>n1</sup>, -OC(O)R<sup>p1</sup>, -OC(O)NR<sup>q1</sup>R<sup>r1</sup>, -SR<sup>n1</sup>, -S(O)R<sup>p1</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>p1</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>q1</sup>R<sup>r1</sup>, -NR<sup>q1</sup>R<sup>r1</sup>, -NR<sup>n1</sup>COR<sup>p1</sup>, -NR<sup>n1</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>p1</sup>, -NR<sup>n1</sup>CONR<sup>q1</sup>R<sup>r1</sup>, -NR<sup>n1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>p1</sup>, -NR<sup>n1</sup>S(O)<sub>2</sub>OR<sup>p1</sup>, -NR<sup>n1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>q1</sup>R<sup>r1</sup>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>n1</sup>, -C(O)OR<sup>n1</sup>, -C(O)NR<sup>q1</sup>R<sup>r1</sup> и -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>n1</sup>COR<sup>p1</sup> где любой (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)карбоцикл, 6-12-членный арил, 5-12-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл  $Z^{1a}$  необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^{1c}$  или  $Z^{1d}$ -группами;

каждый  $Z^{1b}$  независимо выбран из (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкила, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкенила и (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкинила, где любой (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкенил и (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкинил  $Z^{1b}$  необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^{1c}$ -группами;

каждый  $Z^{1c}$  независимо выбран из (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)карбоцикла, фенила, 5-6-членного моноциклического гетероарила, 3-7-членного гетероцикла, галогена, -CN, -OR<sup>n2</sup>, -OC(O)R<sup>p2</sup>, -OC(O)NR<sup>q2</sup>R<sup>r2</sup>, -SR<sup>n2</sup>, -S(O)R<sup>p2</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>p2</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>q2</sup>R<sup>r2</sup>, -NR<sup>q2</sup>R<sup>r2</sup>, -NR<sup>n2</sup>COR<sup>p2</sup>, -NR<sup>n2</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>p2</sup>, -NR<sup>n2</sup>CONR<sup>q2</sup>R<sup>r2</sup>, -NR<sup>n2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>p2</sup>, -NR<sup>n2</sup>S(O)<sub>2</sub>OR<sup>p2</sup>, -NR<sup>n2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>q2</sup>R<sup>r2</sup>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>n2</sup>, -C(O)OR<sup>n2</sup>, -C(O)NR<sup>q2</sup>R<sup>r2</sup>, галогенфенила, 5-6-членного галогенгетероарила, 3-7-членного галогенгетероцикла и (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)гетероалкила;

каждый  $Z^{1d}$  независимо выбран из (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкила, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкенила, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкинила и (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)галогеналкила;

каждый  $R^{n1}$  независимо выбран из H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкила, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкенила, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкинила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)карбоцикла, 3-7-членного гетероцикла, 5-6-членного моноциклического гетероарила и фенила, где любой (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)карбоцикл, 3-7-членный гетероцикл, 5-6-членный моноциклический гетероарил и фенил  $R^{n1}$  необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^{1c}$  или  $Z^{1d}$ -группами, и где любой (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкенил и (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкинил  $R^{n1}$  необязательно замещен одной или более (напри-

мер, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^{1c}$ -группами;

каждый  $R^{p1}$  независимо выбран из  $(C_1-C_8)$ алкила,  $(C_2-C_8)$ алкенила,  $(C_2-C_8)$ алкинила,  $(C_3-C_7)$ карбоцикла, 3-7-членного гетероцикла, 5-6-членного моноциклического гетероарила и фенила, где любой  $(C_3-C_7)$ карбоцикл, 3-7-членный гетероцикл, 5-6-членный моноциклический гетероарил и фенил  $R^{p1}$  необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^{1c}$  или  $Z^{1d}$ -группами, и где любой  $(C_1-C_8)$ алкил,  $(C_2-C_8)$ алкенил и  $(C_2-C_8)$ алкинил  $R^{p1}$  необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^{1c}$ -группами;

каждый  $R^{q1}$  и  $R^{r1}$  независимо выбран из H,  $(C_1-C_8)$ алкила,  $(C_2-C_8)$ алкенила,  $(C_2-C_8)$ алкинила,  $(C_3-C_7)$ карбоцикла, 3-7-членного гетероцикла, 5-6-членного моноциклического гетероарила и фенила, где любой  $(C_3-C_7)$ карбоцикл, 3-7-членный гетероцикл, 5-6-членный моноциклический гетероарил и фенил  $R^{q1}$  или  $R^{r1}$  необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^{1c}$  или  $Z^{1d}$ -группами, и где любой  $(C_1-C_8)$ алкил,  $(C_2-C_8)$ алкенил и  $(C_2-C_8)$ алкинил  $R^{q1}$  или  $R^{r1}$  необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^{1c}$ -группами, или  $R^{q1}$  и  $R^{r1}$  совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, причем указанный 5-, 6- или 7-членный гетероцикл необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^{1c}$  или  $Z^{1d}$ -группами;

каждый  $R^{n2}$  независимо выбран из H,  $(C_1-C_8)$ алкила,  $(C_2-C_8)$ алкенила,  $(C_2-C_8)$ алкинила,  $(C_3-C_7)$ карбоцикла, 3-7-членного гетероцикла, 5-6-членного моноциклического гетероарила, фенила, галогенфенила, 5-6-членного моноциклического галогенгетероарила, 3-7-членного галогенгетероцикла,  $(C_1-C_8)$ галогеналкила и  $(C_1-C_8)$ гетероалкила;

каждый  $R^{p2}$  независимо выбран из  $(C_1-C_8)$ алкила,  $(C_2-C_8)$ алкенила,  $(C_2-C_8)$ алкинила,  $(C_3-C_7)$ карбоцикла, 3-7-членного гетероцикла, 5-6-членного моноциклического гетероарила, фенила, галогенфенила, 5-6-членного моноциклического галогенгетероарила, 3-7-членного галогенгетероцикла,  $(C_1-C_8)$ галогеналкила и  $(C_1-C_8)$ гетероалкила;

каждый  $R^{q2}$  и  $R^{r2}$  независимо выбран из H,  $(C_1-C_8)$ алкила,  $(C_2-C_8)$ алкенила,  $(C_2-C_8)$ алкинила,  $(C_3-C_7)$ карбоцикла, 3-7-членного гетероцикла, 5-6-членного моноциклического гетероарила, фенила, галогенфенила, 5-6-членного моноциклического галогенгетероарила, 3-7-членного галогенгетероцикла,  $(C_1-C_8)$ галогеналкила и  $(C_1-C_8)$ гетероалкила, или  $R^{q2}$  и  $R^{r2}$  совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членный гетероцикл;

$Z^2$  выбран из  $(C_2-C_8)$ алкенила,  $(C_2-C_8)$ алкинила, 6-12-членного арила, 5-12-членного C-связанного гетероарила, 3-12-членного C-связанного гетероцикла,  $-C(O)R^{n3}$  и  $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$ , где любой 6-12-членный арил, 5-12-членный C-связанный гетероарил и 3-12-членный C-связанный гетероцикл  $Z^2$  необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^{2b}$  или  $Z^{2c}$ -группами, и где любой  $(C_2-C_8)$ алкенил и  $(C_2-C_8)$ алкинил  $Z^2$  необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^{2c}$ -группами;

каждый  $Z^{2a}$  независимо выбран из  $(C_3-C_7)$ карбоцикла, 6-12-членного арила, 5-12-членного гетероарила, 3-12-членного гетероцикла, галогена,  $-CN$ ,  $-OR^{n4}$ ,  $-OC(O)R^{p4}$ ,  $-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$ ,  $-SR^{n4}$ ,  $-S(O)R^{p4}$ ,  $-S(O)_2OH$ ,  $-S(O)_2R^{p4}$ ,  $-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$ ,  $-NR^{q4}R^{r4}$ ,  $-NR^{n4}COR^{p4}$ ,  $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$ ,  $-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$ ,  $-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$ ,  $-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$ ,  $-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$ ,  $NO_2$ ,  $-C(O)R^{n4}$ ,  $-C(O)OR^{n4}$  и  $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$ , где любой  $(C_3-C_7)$ карбоцикл, 6-12-членный арил, 5-12-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл  $Z^{2a}$  необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^{2b}$  или  $Z^{2c}$ -группами;

каждый  $Z^{2b}$  независимо выбран из  $(C_1-C_4)$ алкила,  $(C_1-C_4)$ гетероалкила и  $(C_1-C_4)$ галогеналкила;

каждый  $Z^{2c}$  независимо выбран из галогена,  $-CN$ ,  $-OR^{n4}$ ,  $-OC(O)R^{p4}$ ,  $-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$ ,  $-SR^{n4}$ ,  $-S(O)R^{p4}$ ,  $-S(O)_2OH$ ,  $-S(O)_2R^{p4}$ ,  $-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$ ,  $-NR^{q4}R^{r4}$ ,  $-NR^{n4}COR^{p4}$ ,  $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$ ,  $-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$ ,  $-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$ ,  $-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$ ,  $-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$ ,  $NO_2$ ,  $-C(O)R^{n4}$ ,  $-C(O)OR^{n4}$  и  $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$ ;

каждый  $R^{n3}$  независимо выбран из H,  $(C_1-C_4)$ алкила,  $(C_2-C_4)$ алкенила,  $(C_3-C_7)$ карбоцикла, 3-12-членного гетероцикла, 5-12-членного гетероарила и 6-12-членного арила, где любой  $(C_3-C_7)$ карбоцикл, 3-12-членный гетероцикл, 5-12-членный гетероарил и 6-12-членный арил  $R^{n3}$  необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^{2b}$  или  $Z^{2c}$ -группами, и где любой  $(C_1-C_4)$ алкил,  $(C_2-C_4)$ алкенил и  $(C_2-C_4)$ алкинил  $R^{n3}$  необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^{2a}$ -группами;

каждый  $R^{q3}$  и  $R^{r3}$  независимо выбран из H,  $(C_1-C_4)$ алкила,  $(C_2-C_4)$ алкенила,  $(C_3-C_7)$ карбоцикла, 3-12-членного гетероцикла, 5-12-членного гетероарила и 6-12-членного арила, где любой  $(C_3-C_7)$ карбоцикл, 3-12-членный гетероцикл, 5-12-членный гетероарил и 6-12-членный арил  $R^{q3}$  или  $R^{r3}$  необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^{2b}$  или  $Z^{2c}$ -группами, и где любой  $(C_1-C_4)$ алкил и  $(C_2-C_4)$ алкенил  $R^{q3}$  или  $R^{r3}$  необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^{2a}$ -группами, или  $R^{q3}$  и  $R^{r3}$  совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл или гетероарил, причем указанный гетероцикл или гетероарил необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^{2b}$  или  $Z^{2c}$ -группами;

каждый  $R^{n4}$  независимо выбран из H,  $(C_1-C_4)$ алкила,  $(C_2-C_8)$ алкенила,  $(C_2-C_8)$ алкинила,  $(C_1-C_4)$ галогеналкила и  $(C_1-C_4)$ гетероалкила;

каждый  $R^{p4}$  независимо выбран из  $(C_1-C_8)$ алкила,  $(C_2-C_4)$ алкенила,  $(C_2-C_4)$ алкинила,  $(C_1-C_4)$ галогеналкила и  $(C_1-C_4)$ гетероалкила;

каждый  $R^{q4}$  и  $R^{r4}$  независимо выбран из H,  $(C_1-C_4)$ алкила,  $(C_2-C_4)$ алкенила,  $(C_2-C_4)$ алкинила,  $(C_1-C_4)$ галогеналкила и  $(C_1-C_4)$ гетероалкила;

каждый  $Z^3$  независимо выбран из галогена, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, -OH, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гетероалкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галогеналкила;

каждый  $Z^4$  независимо выбран из (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкила, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкенила, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкинила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)карбоцикла, галогена, -CN, -OR<sup>n5</sup>, -OC(O)R<sup>p5</sup>, -OC(O)NR<sup>q5</sup>R<sup>r5</sup>, -SR<sup>n5</sup>, -S(O)R<sup>p5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>p5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>q5</sup>R<sup>r5</sup>, -NR<sup>q5</sup>R<sup>r5</sup>, -NR<sup>n5</sup>COR<sup>p5</sup>, -NR<sup>n5</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>p5</sup>, -NR<sup>n5</sup>CONR<sup>q5</sup>R<sup>r5</sup>, -NR<sup>n5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>p5</sup>, -NR<sup>n5</sup>S(O)<sub>2</sub>OR<sup>p5</sup>, -NR<sup>n5</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>q5</sup>R<sup>r5</sup>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>n5</sup>, -C(O)OR<sup>n5</sup> и -C(O)NR<sup>q5</sup>R<sup>r5</sup>, где любой (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)карбоцикл  $Z^4$  необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^{4a}$  или  $Z^{4b}$ -группами, и где любой (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкенил и (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкинил  $Z^4$  необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^{4a}$ -группами;

каждый  $Z^{4a}$  независимо выбран из галогена, -CN, -OR<sup>n6</sup>, -OC(O)R<sup>p6</sup>, -OC(O)NR<sup>q6</sup>R<sup>r6</sup>, -SR<sup>n6</sup>, -S(O)R<sup>p6</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>p6</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>q6</sup>R<sup>r6</sup>, -NR<sup>q6</sup>R<sup>r6</sup>, -NR<sup>n6</sup>COR<sup>p6</sup>, -NR<sup>n6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>p6</sup>, -NR<sup>n6</sup>CONR<sup>q6</sup>R<sup>r6</sup>, -NR<sup>n6</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>p6</sup>, -NR<sup>n6</sup>S(O)<sub>2</sub>OR<sup>p6</sup>, -NR<sup>n6</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>q6</sup>R<sup>r6</sup>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>n6</sup>, -C(O)OR<sup>n6</sup> и -C(O)NR<sup>q6</sup>R<sup>r6</sup>;

каждый  $Z^{4b}$  независимо выбран из (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкенила (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкинила и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галогеналкила;

каждый R<sup>n5</sup> независимо выбран из H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гетероалкила, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкенила и (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкинила;

каждый R<sup>p5</sup> независимо выбран из (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гетероалкила, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкенила и (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкинила;

каждый R<sup>q5</sup> и R<sup>r5</sup> независимо выбран из H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гетероалкила, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкенила и (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкинил;

каждый R<sup>n6</sup> независимо выбран из H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гетероалкила, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкенила и (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкинила;

каждый R<sup>p6</sup> независимо выбран из (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гетероалкила, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкенила и (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкинила;

R<sup>q6</sup> и R<sup>r6</sup> независимо выбран из H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гетероалкила, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкенила и (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкинила;

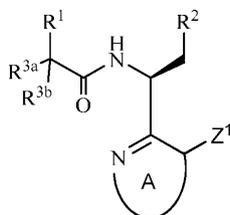
каждый  $Z^5$  независимо выбран из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, галогена, -CN и -OR<sup>n7</sup>,

где любой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил  $Z^5$  необязательно замещен одним или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5) атомами галогена; и

каждый R<sup>n7</sup> независимо выбран из H, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)галогеналкила и (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)карбоцикла;

или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

Вариант реализации II-2. Соединение согласно варианту реализации II-1, представляющее собой соединение формулы Ia



Ia

или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

Вариант реализации II-3. Соединение согласно варианту реализации II-1 или варианту реализации II-2, в котором каждый R<sup>3a</sup> и R<sup>3b</sup> представляет собой H.

Вариант реализации II-4. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1-3, в котором R<sup>2</sup> представляет собой фенил или 5-членный моноциклический гетероарил, где любой фенил или 5-членный моноциклический гетероарил R<sup>2</sup> необязательно замещен одной или более Z<sup>5</sup>-группами.

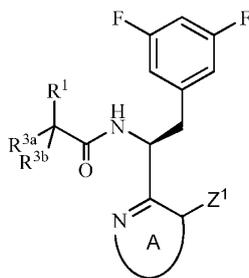
Вариант реализации II-5. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-3, в котором R<sup>2</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный одной или более Z<sup>5</sup>-группами.

Вариант реализации II-6. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-5, в котором каждый Z<sup>5</sup> представляет собой галоген.

Вариант реализации II-7. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-5, в котором каждый Z<sup>5</sup> представляет собой фтор.

Вариант реализации II-8. Соединение согласно варианту реализации II-1 или варианту реализации II-2, в котором R<sup>2</sup> представляет собой 3,5-дифторфенил.

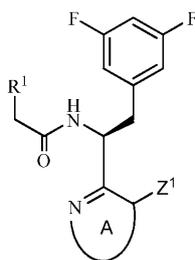
Вариант реализации II-9. Соединение согласно варианту реализации II-1, представляющее собой соединение формулы Ig



Ig

или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

Вариант реализации II-10. Соединение согласно варианту реализации II-1, представляющее собой соединение формулы Ie



Ie

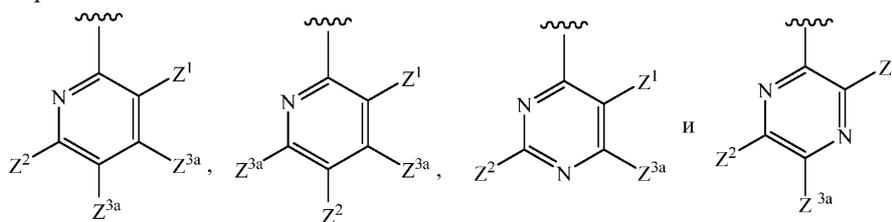
или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

Вариант реализации II-11. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-10, в котором А представляет собой пиридинил, пиримидинил, пиазинил или пиридазинил, где любой пиридинил, пиримидинил, пиазинил или пиридазинил А замещен одной  $Z^1$ -группой в показанном положении, одной  $Z^2$ -группой, и необязательно замещен одной или более  $Z^3$ -группами.

Вариант реализации II-12. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-10, в котором А представляет собой пиридинил, где любой пиридинил А замещен одной  $Z^1$ -группой в показанном положении, одной  $Z^2$ -группой, и необязательно замещен одной или более  $Z^3$ -группами.

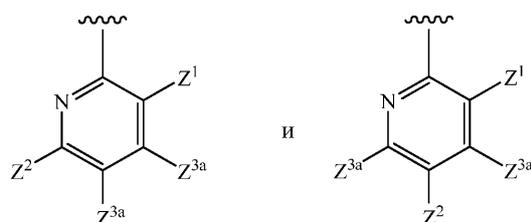
Вариант реализации II-13. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-12, в котором А замещен одной  $Z^1$ -группой в показанном положении и одной  $Z^{2n}$ -группой.

Вариант реализации II-14. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-10, в котором А- $Z^1$  выбран из:



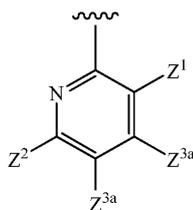
где каждый  $Z^{3a}$  независимо выбран из Н и  $Z^3$ .

Вариант реализации II-15. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-10, в котором А- $Z^1$  выбран из:



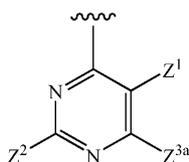
где каждый  $Z^{3a}$  независимо выбран из Н и  $Z^3$ .

Вариант реализации II-16. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-10, в котором А- $Z^1$  представляет собой:



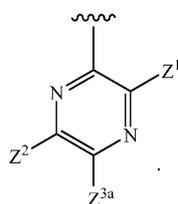
где каждый  $Z^{3a}$  независимо выбран из H и  $Z^3$ .

Вариант реализации II-17. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-10, в котором A- $Z^1$  представляет собой:



где  $Z^{3a}$  выбран из H и  $Z^3$ .

Вариант реализации II-18. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-10, в котором A- $Z^1$  представляет собой:



где  $Z^{3a}$  выбран из H и  $Z^3$ .

Вариант реализации II-19. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-14 - II-18, в котором каждый  $Z^{3a}$  представляет собой H.

Вариант реализации II-20. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-19, в котором  $Z^1$  выбран из фенила, 5-14-членного гетероарила и 3-14-членного гетероцикла, где любой фенил, 5-14-членный гетероарил и 3-14-членный гетероцикл  $Z^1$  необязательно замещен одной или более  $Z^{1a}$  или  $Z^{1b}$ -группами.

Вариант реализации II-21. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-19, в котором  $Z^1$  выбран из фенила, 5-6-членного моноциклического гетероарила, 8-10-членного бициклического гетероарила, 8-10-членного бициклического гетероцикла и 9-12-членного трициклического гетероцикла, где любой фенил, 5-6-членный моноциклический гетероарил, 8-10-членный бициклический гетероарил, 8-10-членный бициклический гетероцикл и 9-12-членный трициклический гетероцикл  $Z^1$  необязательно замещен одной или более  $Z^{1a}$  или  $Z^{1b}$ -группами.

Вариант реализации II-22. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-19, в котором  $Z^1$  выбран из фенила, 5-6-членного моноциклического гетероарила, 8-10-членного бициклического гетероарила, 8-10-членного бициклического гетероцикла и 9-12-членного трициклического гетероцикла, где указанный 5-6-членный моноциклический гетероарил, 8-10-членный бициклический гетероарил, 8-10-членный бициклический гетероцикл и 9-12-членный трициклический гетероцикл содержит 1-11 атомов углерода и 1-5 гетероатомов в системе колец, и где любой фенил, 5-6-членный моноциклический гетероарил, 8-10-членный бициклический гетероарил, 8-10-членный бициклический гетероцикл и 9-12-членный трициклический гетероцикл  $Z^1$  необязательно замещен одной или более  $Z^{1a}$  или  $Z^{1b}$ -группами.

Вариант реализации II-23. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-19, в котором  $Z^1$  выбран из 8-10-членного бициклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероцикла, где любой из 8-10-членный бициклический гетероарил и 8-10-членный бициклический гетероцикл  $Z^1$  необязательно замещен одной или более  $Z^{1a}$  или  $Z^{1b}$ -группами.

Вариант реализации II-24. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-19, в котором  $Z^1$  выбран из 8-10-членного бициклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероцикла, где указанный 8-10-членный бициклический гетероарил и 8-10-членный бициклический гетероцикл содержат 3-9 атомов углерода и 1-5 гетероатомов в системе колец, и где любой 8-10-членный бициклический гетероарил и 8-10-членный бициклический гетероцикл  $Z^1$  необязательно замещен одной или более  $Z^{1a}$  или  $Z^{1b}$ -группами.

Вариант реализации II-25. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-19, в котором  $Z^1$  выбран из фенила, 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридинила, 1-оксоизоиндолинла, 4-оксо-3,4-дигидрохиназолинла, 3-оксоспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-ила, 1Н-2-оксопиридинла и 2,4-

диоко-1,2,3,4-тетрагидрохиназолинила, где любой фенил, 1Н-пирроло[2,3-б]пиридинил, 1-оксоизоиндолинил, 4-оксо-3,4-дигидрохиназолинил, 3-оксоспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-ил, 1Н-2-оксопиридинил и 2,4-диоко-1,2,3,4-тетрагидрохиназолинил  $Z^1$  необязательно замещен одной или более  $Z^{1a}$  или  $Z^{1b}$ -группами.

Вариант реализации II-26. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-19, в котором  $Z^1$  выбран из фенила, 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ила, 1-оксоизоиндолин-5-ила, 1-оксоизоиндолин-4-ила, 4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-8-ила, 3'-оксоспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-5'-ила, 1Н-2-оксо-пиридин-4-ила и 2,4-диоко-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-8-ила, где любой фенил, 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил, 1-оксоизоиндолин-5-ил, 1-оксоизоиндолин-4-ил, 4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-8-ил, 3'-оксоспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-5'-ил, 1Н-2-оксо-пиридин-4-ил и 2,4-диоко-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-8-ил  $Z^1$  необязательно замещен одной или более  $Z^{1a}$  или  $Z^{1b}$ -группами.

Вариант реализации II-27. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-19, в котором  $Z^1$  представляет собой 1Н-индазол-7-ил, причем  $Z^1$  необязательно замещен одной или более  $Z^{1a}$  или  $Z^{1b}$ -группами.

Вариант реализации II-28. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-27, в котором каждый  $Z^{1a}$  независимо выбран из галогена,  $-OR^{n1}$ ,  $NR^{q1}R^{r1}$  и  $-C(O)NR^{q1}R^{r1}$ .

Вариант реализации II-29. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-27, в котором каждый  $Z^{1a}$  независимо выбран из галогена и  $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$ .

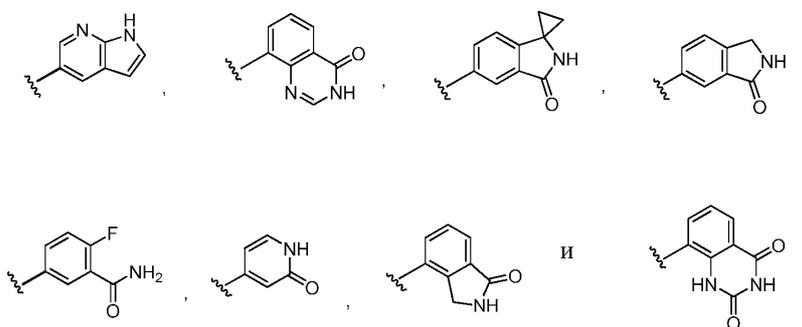
Вариант реализации II-30. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-27, в котором каждый  $Z^{1b}$  независимо выбран из  $(C_1-C_8)$ алкила.

Вариант реализации II-31. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-27, в котором каждый  $Z^{1a}$  независимо выбран из галогена и  $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$ , и каждый  $Z^{1b}$  независимо выбран из  $(C_1-C_8)$ алкила.

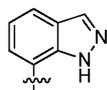
Вариант реализации II-32. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-27, в котором каждый  $Z^{1a}$  независимо выбран из галогена и  $-C(O)NR^{q1}R^{r1}$ .

Вариант реализации II-33. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-27, в котором каждый  $R^{n1}$ ,  $R^{q1}$  и  $R^{r1}$  представляют собой H.

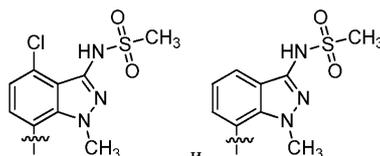
Вариант реализации II-34. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-19, в котором  $Z^1$  выбран из:



Вариант реализации II-35. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-19, в котором  $Z^1$  представляет собой



Вариант реализации II-36. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-19, в котором  $Z^1$  выбран из



Вариант реализации II-37. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - II-36, в котором  $Z^2$  выбран из  $(C_2-C_8)$ алкинила, 6-12-членного арила, 5-12-членного С-связанного гетероарила, 3-12-членного С-связанного гетероцикла и  $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$ , где любой 6-12-членный арил, 5-12-членный С-связанный гетероарил и 3-12-членный С-связанный гетероцикл  $Z^2$  необязательно замещен одной или более  $Z^{2b}$  или  $Z^{2c}$ -группами, и где любой  $(C_2-C_8)$ алкинил  $Z^2$  необязательно замещен одной или более  $Z^{2c}$ -группами.

Вариант реализации II-38. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - II-36, в кото-

ром  $Z^2$  выбран из  $(C_2-C_8)$ алкинила, фенила, 5-6-членного С-связанного моноциклического гетероарила, 8-10-членного С-связанного бициклического гетероарила, 8-10-членного С-связанного бициклического гетероцикла и  $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$ , где любой фенил, 5-6-членный С-связанный моноциклический гетероарил, 8-10-членный С-связанный бициклический гетероарил и 8-10-членный С-связанный бициклический гетероцикл  $Z^2$  необязательно замещен одной или более  $Z^{2b}$  или  $Z^{2c}$ -группами, и где любой  $(C_2-C_8)$ алкинил  $Z^2$  необязательно замещен одной или более  $Z^{2c}$ -группами.

Вариант реализации II-39. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - II-36, в котором  $Z^2$  выбран из  $(C_2-C_8)$ алкинила, фенила, 5-6-членного С-связанного моноциклического гетероарила, 8-10-членного С-связанного бициклического гетероарила, 8-10-членного С-связанного бициклического гетероцикла и  $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$ , где указанный 5-6-членный С-связанный моноциклический гетероарил, 8-10-членный С-связанный бициклический гетероарил и 8-10-членный С-связанный бициклический гетероцикл содержат 1-9 атомов углерода и 1-4 гетероатома в системе колец, и где любой фенил, 5-6-членный С-связанный моноциклический гетероарил, 8-10-членный С-связанный бициклический гетероарил, 8-10-членный С-связанный бициклический гетероцикл  $Z^2$  необязательно замещен одной или более  $Z^{2b}$  или  $Z^{2c}$ -группами, и где любой  $(C_2-C_8)$ алкинил  $Z^2$  необязательно замещен одной или более  $Z^{2c}$ -группами.

Вариант реализации II-40. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - II-36, в котором  $Z^2$  выбран из 4-метилпентинила, фенила, пиридинила, 1H-2-оксопиридинила, триазиолила, 1-оксоизоиндолинила, 1H-пирроло[2,3-b]пиридинила и  $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$ , где любой фенил, пиридинил, 2-оксопиридинил, триазиолил, 1-оксоизоиндолинил и 1H-пирроло[2,3-b]пиридинил  $Z^2$  необязательно замещен одной или более  $Z^{2b}$  или  $Z^{2c}$ -группами, и где любой 4-метилпентинил  $Z^2$  необязательно замещен одной или более  $Z^{2c}$ -группами.

Вариант реализации II-41. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - II-36, в котором  $Z^2$  выбран из 4-метилпентин-1-ила, фенила, пиридин-4-ила, 1H-2-оксо-пиридин-2-ила, триазол-4-ила, 1-оксоизоиндолин-6-ила, 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ила и  $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$ , где любой фенил, пиридин-4-ил, 2-гидроксипиридин-2-ил, триазол-4-ил, 1-оксоизоиндолин-6-ил и 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил  $Z^2$  необязательно замещен одной или

более  $Z^{2b}$  или  $Z^{2c}$ -группами, и где любой 4-метилпентин-1-ил  $Z^2$  необязательно замещен одной или более  $Z^{2c}$ -группами.

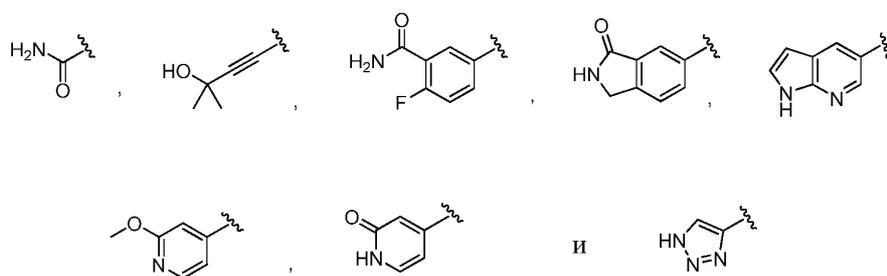
Вариант реализации II-42. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-41, в котором  $Z^2$  необязательно замещен одной или более  $Z^{2c}$ -группами.

Вариант реализации II-43. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-42, в котором каждый  $R^{q3}$  и  $R^{r3}$  представляет собой H.

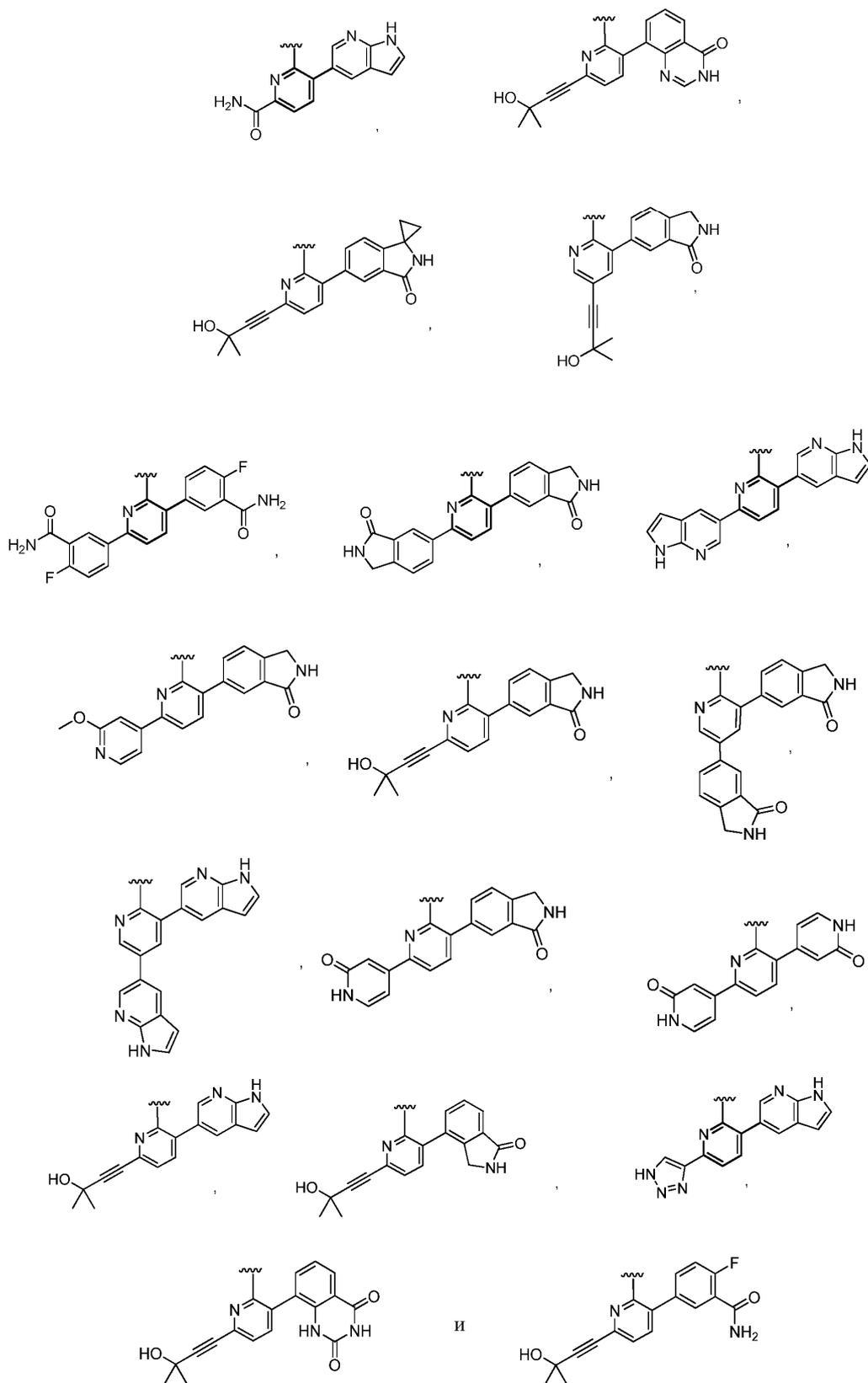
Вариант реализации II-44. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-43, в котором каждый  $Z^{2c}$  независимо выбран из галогена,  $-OR^{n4}$  и  $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$ .

Вариант реализации II-45. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-44, в котором  $R^{h4}$  представляет собой H или метил, и каждый  $R^{q4}$  и  $R^{r4}$  представляет собой H.

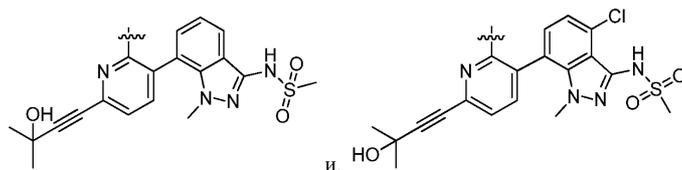
Вариант реализации II-46. Соединение согласно любому из вариантов реализации I-1 - II-36, в котором  $Z^2$  выбран из:



Вариант реализации II-47. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-10, в котором  $A-Z^1$  выбран из:



Вариант реализации П-48. Соединение согласно любому из вариантов реализации П-1 - П-10, в котором А-Z<sup>1</sup> выбран из:



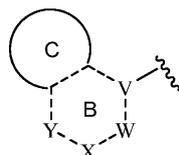
Вариант реализации II-49. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-48, в котором  $R^1$  представляет собой 5-12-членный гетероарил, где любой 5-12-членный гетероарил  $R^1$  необязательно замещен одной или более  $Z^4$ -группами.

Вариант реализации II-50. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-48, в котором  $R^1$  представляет собой 8-12-членный бициклический гетероарил или 8-12-членный трициклический гетероарил, где любой 8-12-членный бициклический гетероарил или 8-12-членный трициклический гетероарил  $R^1$  необязательно замещен одной или более  $Z^4$ -группами.

Вариант реализации II-51. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-48, в котором  $R^1$  представляет собой 8-12-членный бициклический гетероарил или 8-12-членный трициклический гетероарил, где указанный 8-12-членный бициклический гетероарил или 8-12-членный трициклический гетероарил содержит 4-10 атомов углерода и 1-5 гетероатомов в системе колец, и где любой 8-12-членный бициклический гетероарил или 8-12-членный трициклический гетероарил  $R^1$  необязательно замещен одной или более  $Z^4$ -группами.

Вариант реализации II-52. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-48, в котором  $R^1$  представляет собой 8-12-членный бициклический гетероарил или 8-12-членный трициклический гетероарил, где указанный 8-12-членный бициклический гетероарил или 8-12-членный трициклический гетероарил содержит по меньшей мере одно частично ненасыщенное кольцо, и где любой 8-12-членный бициклический гетероарил или 8-12-членный трициклический гетероарил  $R^1$  необязательно замещен одной или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^4$ -группами.

Вариант реализации II-53. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-48, в котором  $R^1$  имеет следующую формулу IIb



IIb,

где C совместно с двумя атомами углерода кольца B, к которым он присоединен, образует 3-7-членный моноциклический карбоцикл, 5-8-членный бициклический карбоцикл, 3-7-членный моноциклический гетероцикл или 5-8-членный бициклический гетероцикл, где любой 3-7-членный моноциклический карбоцикл, 5-8-членный бициклический карбоцикл, 3-7-членный моноциклический гетероцикл или 5-8-членный бициклический гетероцикл C необязательно замещен одной или более (например 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^4$ -группами; и

B представляет собой 5 или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 атома азота;

V представляет собой C или N;

W представляет собой  $C^{Z^{4c}}$ ,  $N^{Z^{4c}}$  или N;

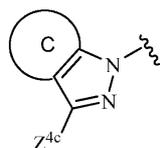
X представляет собой  $C^{Z^{4c}}$ ,  $N^{Z^{4c}}$  или N;

Y представляет собой  $C^{Z^{4c}}$ , N или отсутствует;

связи, обозначенные штрихами, выбраны из одинарных связей и двойных связей, причем связи, обозначенные штрихами, V, W, X и Y выбраны таким образом, чтобы 5 или 6-членный моноциклический гетероарил B был ароматическим; и

каждый  $Z^{4c}$  независимо выбран из H или  $Z^4$ .

Вариант реализации II-54. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-48, в котором  $R^1$  имеет следующую формулу IId



IId,

где C совместно с двумя атомами углерода, к которым он присоединен, образует 3-7-членный моноциклический карбоцикл, 5-9-членный бициклический карбоцикл, 3-7-членный моноциклический гетероцикл или 5-9-членный бициклический гетероцикл, где любой 3-7-членный моноциклический карбо-

цикл, 5-9-членный бициклический карбоцикл, 3-7-членный моноциклический гетероцикл или 5-9-членный бициклический гетероцикл С необязательно замещен одной или более (например 1, 2, 3, 4 или 5)  $Z^4$ -группами; и

каждый  $Z^{4c}$  независимо выбран из Н или  $Z^4$ .

Вариант реализации II-55. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-48, в котором  $R^1$  выбран из 3b,4,4a,5-тетрагидро-1Н-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразолила и 4,5,6,7-тетрагидроиндазолила, где любой 3b,4,4a,5-тетрагидро-1Н-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразолил и 4,5,6,7-тетрагидроиндазолил  $R^1$  необязательно замещен одной или более  $Z^4$ -группами.

Вариант реализации 56. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-48, в котором  $R^1$  выбран из 3b,4,4a,5-тетрагидро-1Н-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ила и 4,5,6,7-тетрагидроиндазол-1-ила, где любой 3b,4,4a,5-тетрагидро-1Н-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-с]пиразол-1-ил и 4,5,6,7-тетрагидроиндазол-1-ил  $R^1$  необязательно замещен одной или более  $Z^4$ -группами.

Вариант реализации II-57. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-56, в котором каждый  $Z^4$  независимо выбран из  $(C_1-C_6)$ алкила и галогена, где любой  $(C_1-C_6)$ алкил  $Z^4$  необязательно замещен одним или более атомами галогена.

Вариант реализации II-58. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-56, в котором каждый  $Z^4$  независимо выбран из фтора, трифторметила и дифторметила.

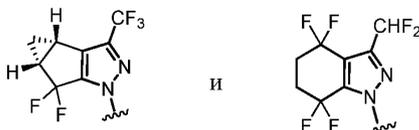
Вариант реализации II-59. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-48, в котором  $R^1$  выбран из:



Вариант реализации II-60. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-48, в котором  $R^1$  представляет собой



Вариант реализации II-61. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-48, в котором  $R^1$  выбран из:

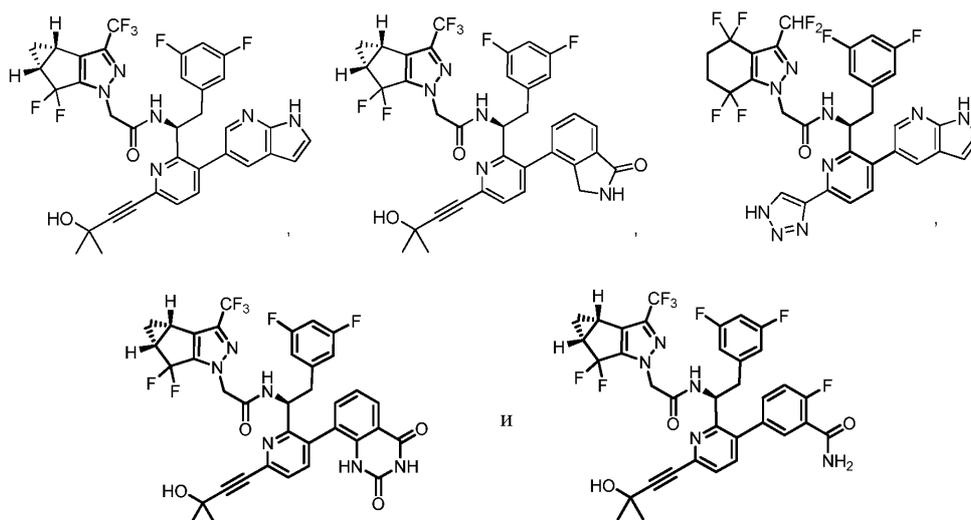


Вариант реализации II-62. Соединение согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-48, в котором  $R^1$  представляет собой



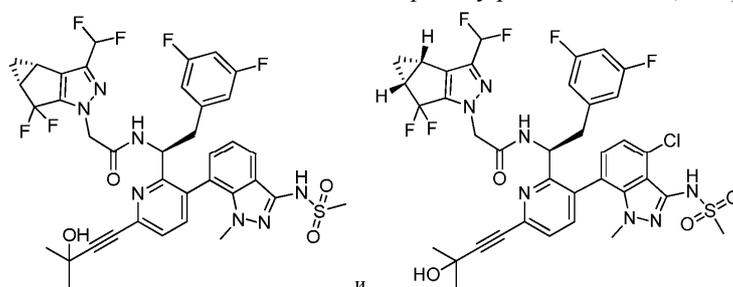
Вариант реализации II-63. Соединение согласно варианту реализации II-1, выбранное из:





и фармацевтически приемлемые соли указанных соединений.

Вариант реализации II-64. Соединение согласно варианту реализации II-1, выбранное из:



и фармацевтически приемлемые соли указанных соединений.

Вариант реализации II-65. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I, описанное в любом из вариантов реализации II-1 - II-64, или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, и фармацевтически приемлемый носитель.

Вариант реализации II-66. Способ лечения вирусной инфекции, вызванной Retroviridae, у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения согласно любому из вариантов реализации II-1 - II-64 или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

Вариант реализации II-61. Способ согласно варианту реализации II-66, где вирусная инфекция, вызванная Retroviridae, представляет собой вирусную инфекцию, вызванную ВИЧ.

Вариант реализации II-68. Способ лечения инфекции, вызванной ВИЧ, у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы I, описанного в любом из вариантов реализации II-1 - II-64, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более терапевтических агентов, выбранных из группы, состоящей из соединений, ингибирующих протеазу ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов gp41, ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов CCR5, ингибиторов полимеризации капсида и других лекарственных средств для лечения ВИЧ, и их комбинаций.

Вариант реализации II-69. Соединение формулы I, описанное в любом из вариантов реализации II-1 - II-44, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения для применения в лекарственной терапии.

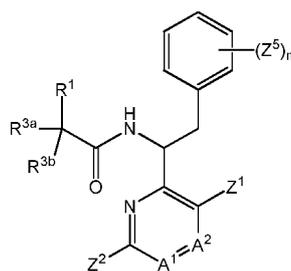
Вариант реализации II-70. Соединение формулы I, описанное в любом из вариантов реализации II-1 - II-44, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, для профилактического или терапевтического лечения вирусной инфекции, вызванной Retroviridae, или вирусной инфекции, вызванной ВИЧ.

Вариант реализации II-71. Применение соединения, описанного в любом из вариантов реализации II-1 - II-44, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения для применения в производстве лекарственного средства для лечения вирусной инфекции, вызванной Retroviridae, или вирусной инфекции, вызванной ВИЧ.

Вариант реализации II-72. Соединение или способ, описанные в настоящем патенте.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Соединение формулы IIIд



IIIд,

в котором  $A^1$  представляет собой CH, C- $Z^3$  или азот;

$A^2$  представляет собой CH или азот;

$R^1$  представляет собой 6-12-членный арил, 5-12-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из азота и кислорода, или 3-12-членный гетероцикл, где любой 6-12-членный арил, 5-12-членный гетероарил или 3-12-членный гетероцикл  $R^1$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^4$ -группами, причем группы  $Z^4$  являются одинаковыми или различными;

каждый  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  независимо представляет собой H или  $(C_1-C_3)$ алкил;

$Z^1$  представляет собой 6-12-членный арил, 5-14-членный гетероарил или 3-14-членный гетероцикл, где любой 6-12-членный арил, 5-14-членный гетероарил или 3-14-членный гетероцикл  $Z^1$  необязательно замещен 1, 2 или 3  $Z^{1a}$  или  $Z^{1b}$ , причем группы  $Z^{1a}$  и  $Z^{1b}$  являются одинаковыми или различными;

каждый  $Z^{1a}$  независимо представляет собой  $(C_3-C_7)$ карбоцикл, галоген, -CN, -OR<sup>n1</sup>, -NR<sup>q1</sup>R<sup>r1</sup>, -NR<sup>n1</sup>COR<sup>p1</sup>, -NR<sup>n1</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>p1</sup>, -NR<sup>n1</sup>CONR<sup>q1</sup>R<sup>r1</sup>, -NR<sup>n1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>p1</sup>, -NR<sup>n1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>q1</sup>R<sup>r1</sup> или -C(O)NR<sup>q1</sup>R<sup>r1</sup>;

каждый  $Z^{1b}$  независимо представляет собой  $(C_1-C_8)$ алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 атомами галогена, которые являются одинаковыми или различными;

каждый  $Z^{1c}$  независимо представляет собой галоген, -CN, -OH,  $(C_1-C_8)$ гетероалкил,



каждый  $Z^{1d}$  независимо представляет собой  $(C_1-C_8)$ алкил;

каждый  $R^{n1}$  независимо представляет собой H или  $(C_1-C_8)$ алкил;

каждый  $R^{p1}$  независимо представляет собой  $(C_1-C_8)$ алкил,  $(C_3-C_7)$ карбоцикл, 3-7-членный гетероцикл или 5-6-членный моноциклический гетероарил, где любой  $(C_3-C_7)$ карбоцикл, 3-7-членный гетероцикл или 5-6-членный моноциклический гетероарил  $R^{p1}$  необязательно замещен 1, 2 или 3  $Z^{1c}$ - или  $Z^{1d}$ -группами, причем указанные группы  $Z^{1c}$  и  $Z^{1d}$  являются одинаковыми или различными, и где  $(C_1-C_8)$ алкил  $R^{p1}$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^{1c}$ -группами, причем указанные группы  $Z^{1c}$  являются одинаковыми или различными;

каждый  $R^{q1}$  и  $R^{r1}$  независимо представляет собой H,  $(C_1-C_8)$ алкил,  $(C_3-C_7)$ карбоцикл или 3-7-членный гетероцикл, где любой  $(C_1-C_8)$ алкил  $R^{q1}$  или  $R^{r1}$  необязательно замещен 1, 2 или 3  $Z^{1c}$ -группами, причем указанные группы  $Z^{1c}$  являются одинаковыми или различными;

$Z^2$  представляет собой  $(C_2-C_8)$ алкинил,  $(C_2-C_8)$ алкинил, 6-12-членный арил, 5-12-членный C-связанный гетероарил, 3-12-членный C-связанный гетероцикл или -C(O)NR<sup>q3</sup>R<sup>r3</sup>, где любой 6-12-членный арил или 5-12-членный C-связанный гетероарил  $Z^2$  необязательно замещен 1, 2 или 3  $Z^{2b}$ - или  $Z^{2c}$ -группами, причем группы  $Z^{2b}$  и  $Z^{2c}$  являются одинаковыми или различными, и где любой  $(C_2-C_8)$ алкинил  $Z^2$  необязательно замещен 1, 2 или 3  $Z^{2c}$ -группами, причем указанные группы  $Z^{2c}$  являются одинаковыми или различными;

каждый  $R^{q3}$  и  $R^{r3}$  независимо представляет собой H;

каждый  $Z^{2b}$  независимо представляет собой оксо или  $(C_1-C_4)$ алкил;

каждый  $Z^{2c}$  независимо представляет собой оксо, галоген, -OR<sup>n4</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>p4</sup>, -NR<sup>q4</sup>R<sup>r4</sup>, -NR<sup>n4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>p4</sup> или -C(O)NR<sup>q4</sup>R<sup>r4</sup>;

каждый  $R^{n4}$  независимо представляет собой H,  $(C_1-C_4)$ алкил или  $(C_1-C_4)$ гетероалкил;

каждый  $R^{p4}$  независимо представляет собой  $(C_1-C_8)$ алкил;

каждый  $R^{q4}$  и  $R^{r4}$  независимо представляет собой H или  $(C_1-C_4)$ гетероалкил;

каждый  $Z^3$  независимо представляет собой  $(C_1-C_4)$ гетероалкил или -NR<sup>n1</sup>R<sup>p1</sup>;

каждый  $Z^4$  независимо представляет собой оксо,  $(C_1-C_8)$ алкил,  $(C_3-C_7)$ карбоцикл, галоген, -CN, -OR<sup>n5</sup>, -NR<sup>q5</sup>R<sup>r5</sup>, -NR<sup>n5</sup>COR<sup>p5</sup>, -NR<sup>n5</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>p5</sup>, -C(O)R<sup>n5</sup>, -C(O)OR<sup>n5</sup> или -C(O)NR<sup>q5</sup>R<sup>r5</sup>, где любой  $(C_3-C_7)$ карбоцикл или  $(C_1-C_8)$ алкил  $Z^4$  необязательно замещен 1, 2 или 3  $Z^{4a}$ -группами, причем указанные группы  $Z^{4a}$  являются одинаковыми или различными;

каждый  $Z^{4a}$  независимо представляет собой галоген или -OR<sup>n6</sup>;

каждый  $R^{n5}$ ,  $R^{p5}$ ,  $R^{q5}$ ,  $R^{r5}$  и  $R^{h6}$  независимо представляет собой H или  $(C_1-C_4)$ алкил;  
каждый  $Z^5$  независимо представляет собой галоген, который может быть одинаковым или различным; и

n равен 1 или 2;

где гетероарил относится к одиночному ароматическому кольцу или к системе из нескольких конденсированных колец, содержащих 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, причем система из нескольких конденсированных колец может быть необязательно замещены одной или более оксогруппами в карбоциклической или гетероциклической частях конденсированного кольца;

где гетероцикл относится к одиночному насыщенному или частично ненасыщенному кольцу или системе из нескольких конденсированных колец, которые содержат 1-3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, причем указанная система из нескольких конденсированных колец может быть необязательно замещена одной или более оксогруппами в карбоциклической или гетероциклической частях указанной системы из нескольких конденсированных колец;

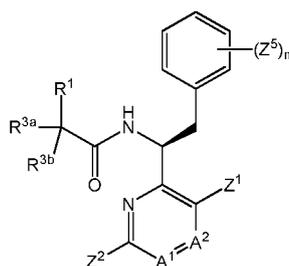
где гетероалкил относится к алкилу, в котором один или более атомов углерода указанного алкила замещены O, S или  $NR^q$  (или если замещаемый атом углерода является концевым атомом, то OH, SH или  $N(R^q)_2$ ), где каждый  $R^q$  независимо представляет собой H или  $(C_1-C_6)$ алкил;

где C-связанный гетероцикл относится к гетероциклу, который связан с остальной частью соединения формулы I через атом углерода указанного гетероцикла;

где карбоцикл относится к одиночному насыщенному или одиночному частично ненасыщенному кольцу, состоящему только из атомов углерода, содержащему 3-7 атомов углерода или конденсированным, насыщенным и частично ненасыщенным системам из нескольких колец, состоящих только из атомов углерода;

или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

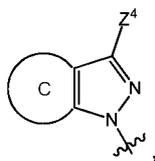
2. Соединение по п.1 или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, представляющее собой соединение формулы IIIe



IIIe

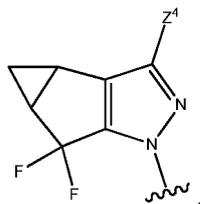
или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения.

3. Соединение по п.1 или 2 или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, отличающееся тем, что  $R^1$  представляет собой



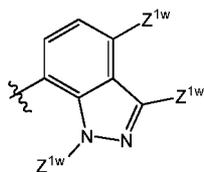
в котором C совместно с двумя атомами углерода, к которым он присоединен, образует 3-7-членный моноциклический карбоцикл или 5-9-членный бициклический карбоцикл, где любой 3-7-членный моноциклический карбоцикл или 5-9-членный бициклический карбоцикл C необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^4$ -группами, причем указанные группы  $Z^4$  являются одинаковыми или различными.

4. Соединение по любому из пп.1-3 или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения,



отличающееся тем, что  $R^1$  представляет собой

5. Соединение по любому из пп.1-4 или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, отличающееся тем, что  $Z^1$  представляет собой



в котором каждый  $Z^{1w}$  независимо представляет собой  $Z^{1a}$ ,  $Z^{1b}$  или H.

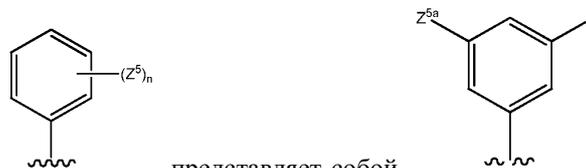
6. Соединение по п.5 или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, отличающееся тем, что

каждый  $Z^{1a}$  независимо представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-OR^{n1}$ ,  $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$ ,  $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$ ,  $-NR^{q1}R^{r1}$ ,  $-NR^{n1}COR^{p1}$ ,  $-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$  или  $-NR^{n1}CO_2R^{p1}$ ;

каждый  $Z^{1b}$  независимо представляет собой  $(C_1-C_8)$ алкил, причем указанный  $(C_1-C_8)$ алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 атомами галогена, которые являются одинаковыми или различными; и по меньшей мере один из  $Z^{1w}$  представляет собой  $Z^{1a}$  или  $Z^{1b}$ .

7. Соединение по п.6 или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, отличающееся тем, что каждый  $Z^{1a}$  независимо представляет собой галоген,  $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$  или  $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$ .

8. Соединение по любому из пп.1-7 или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения,



отличающееся тем, что фрагмент представляет собой , причем  $Z^{5a}$  представляет собой галоген.

9. Соединение по любому из пп.1-8 или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, отличающееся тем, что  $A^1$  представляет собой CH.

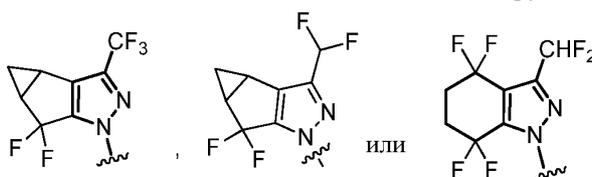
10. Соединение по любому из пп.1-9 или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, отличающееся тем, что каждый  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  представляет собой H.

11. Соединение по любому из пп.1-9 или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, отличающееся тем, что  $R^{3a}$  представляет собой метил и  $R^{3b}$  представляет собой H.

12. Соединение по любому из пп.1-11 или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, отличающееся тем, что  $Z^2$  представляет собой  $(C_2-C_8)$ алкинил, необязательно замещенный 1, 2 или 3  $Z^{2c}$ -группами.

13. Соединение по любому из пп.1-12 или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, отличающееся тем, что каждый  $Z^{2c}$  независимо представляет собой галоген,  $-OR^{n4}$ ,  $-NR^{q4}R^{r4}$ ,  $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$ ,  $-S(O)_2R^{p4}$  или  $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$ .

14. Соединение по любому из пп.1-2 и 5-13 или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, в котором  $R^1$ , необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^4$ -группами, представляет собой

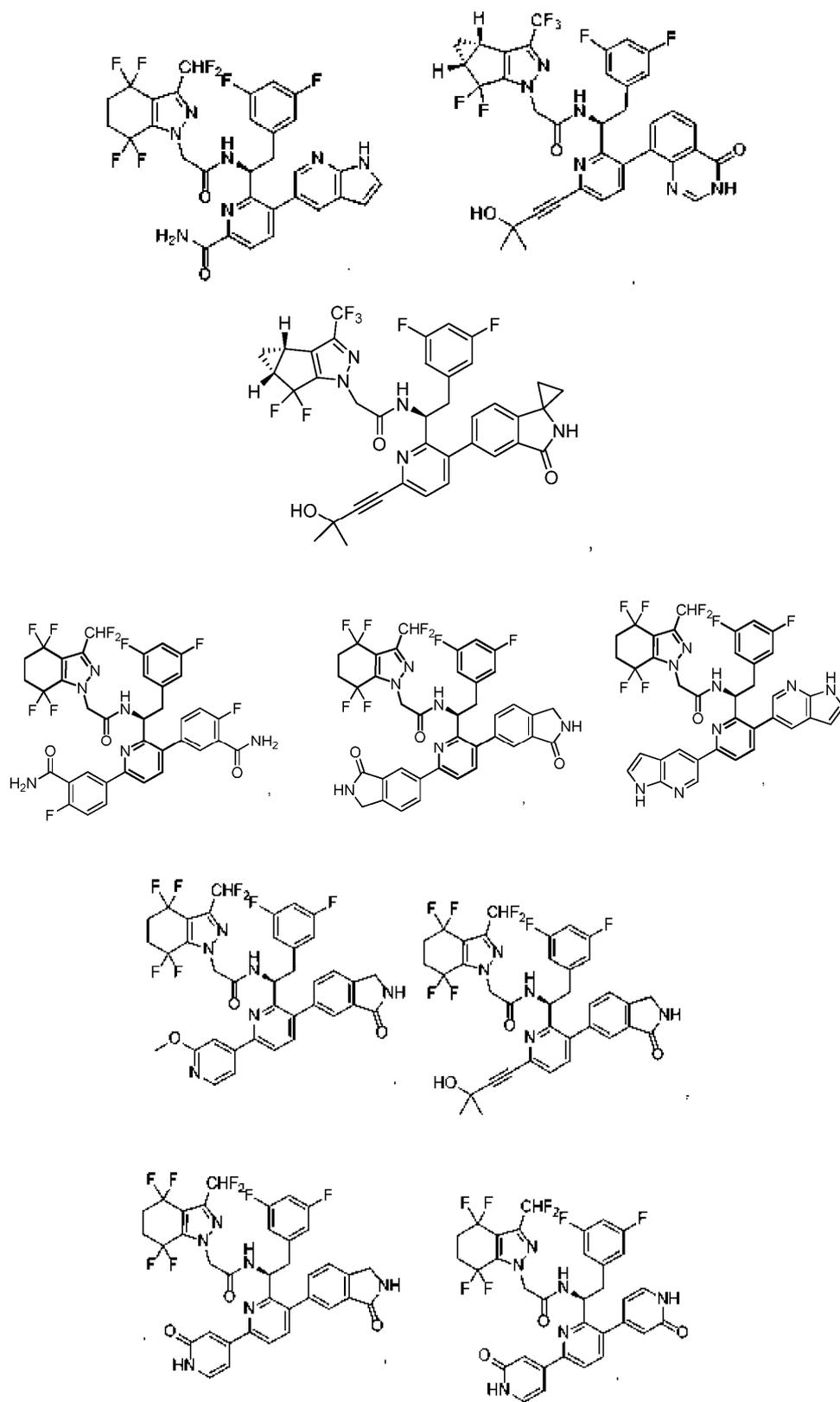


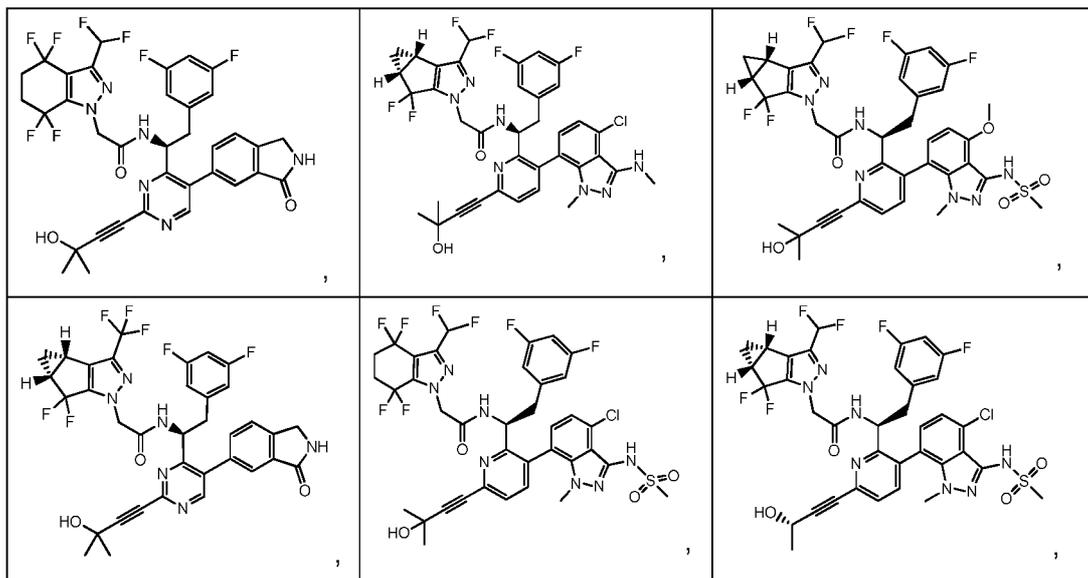
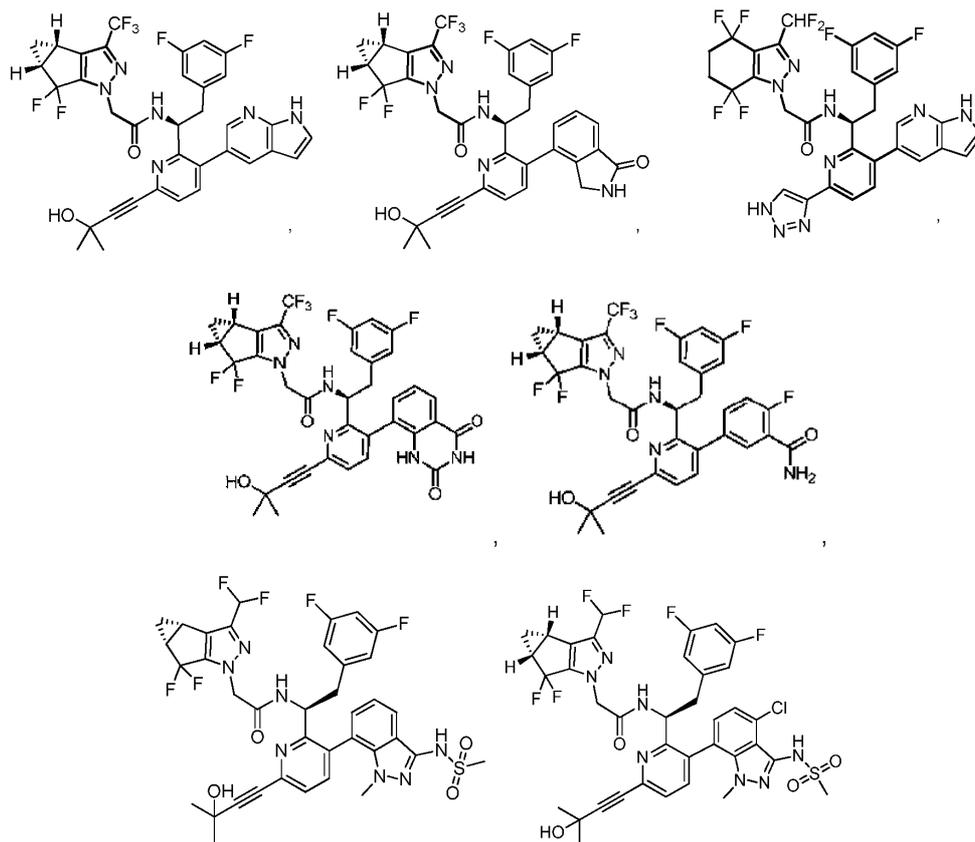
15. Соединение по любому из пп.1-4 и 8-14 или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, отличающееся тем, что  $Z^1$  представляет собой фенил, 8-10-членный бициклический гетероарил, 8-10-членный бициклический гетероцикл или 9-12-членный трициклический гетероцикл, где любой фенил, 8-10-членный бициклический гетероарил, 8-10-членный бициклический гетероцикл или 9-12-членный трициклический гетероцикл  $Z^1$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^{1a}$ - или  $Z^{1b}$ -группами,

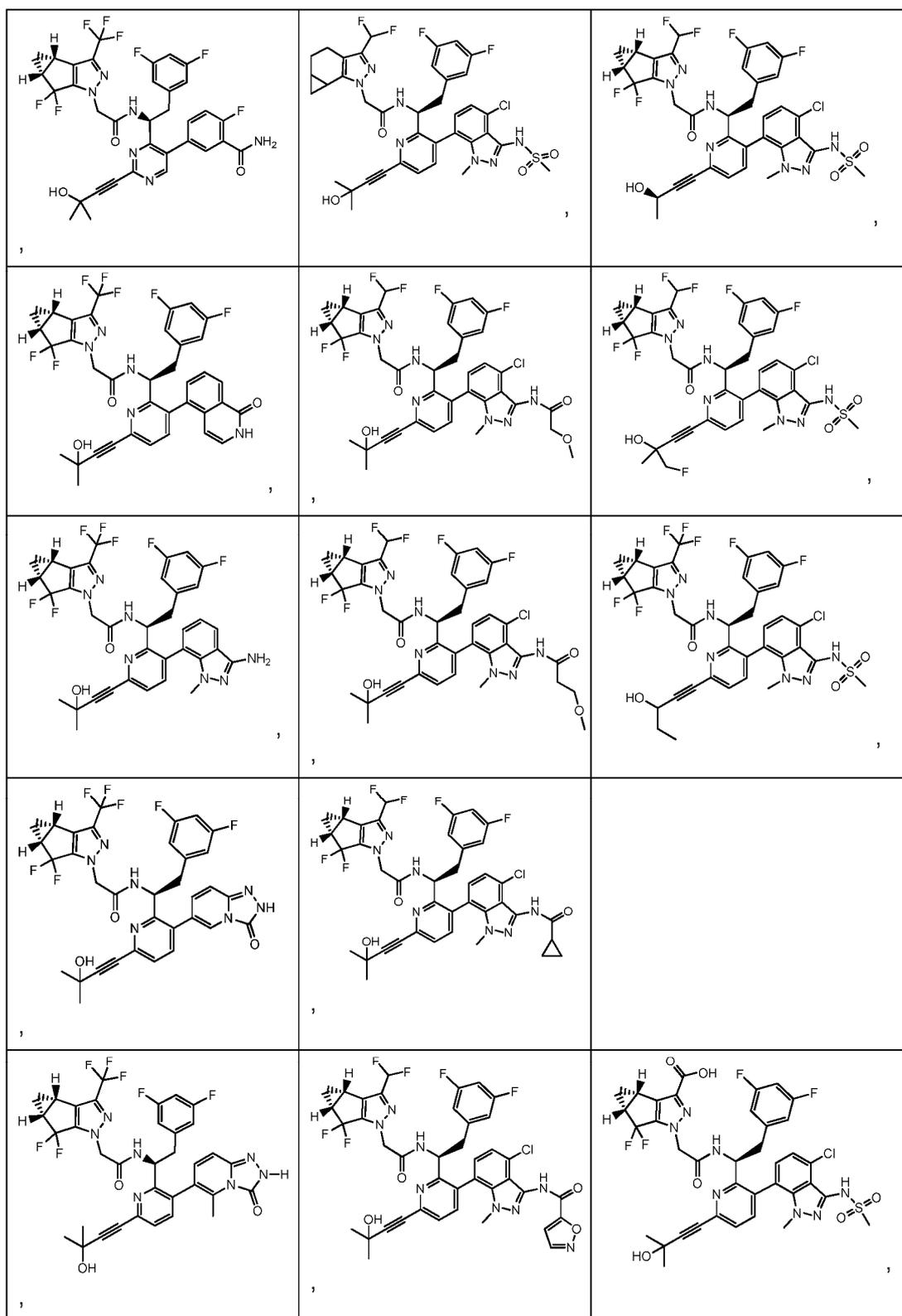
где гетероарил относится к одиночному ароматическому кольцу или к системе из нескольких конденсированных колец, содержащих 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, причем система из нескольких конденсированных колец может быть необязательно замещена одной или более оксогруппами в карбоциклической или гетероциклической частях конденсированного кольца;

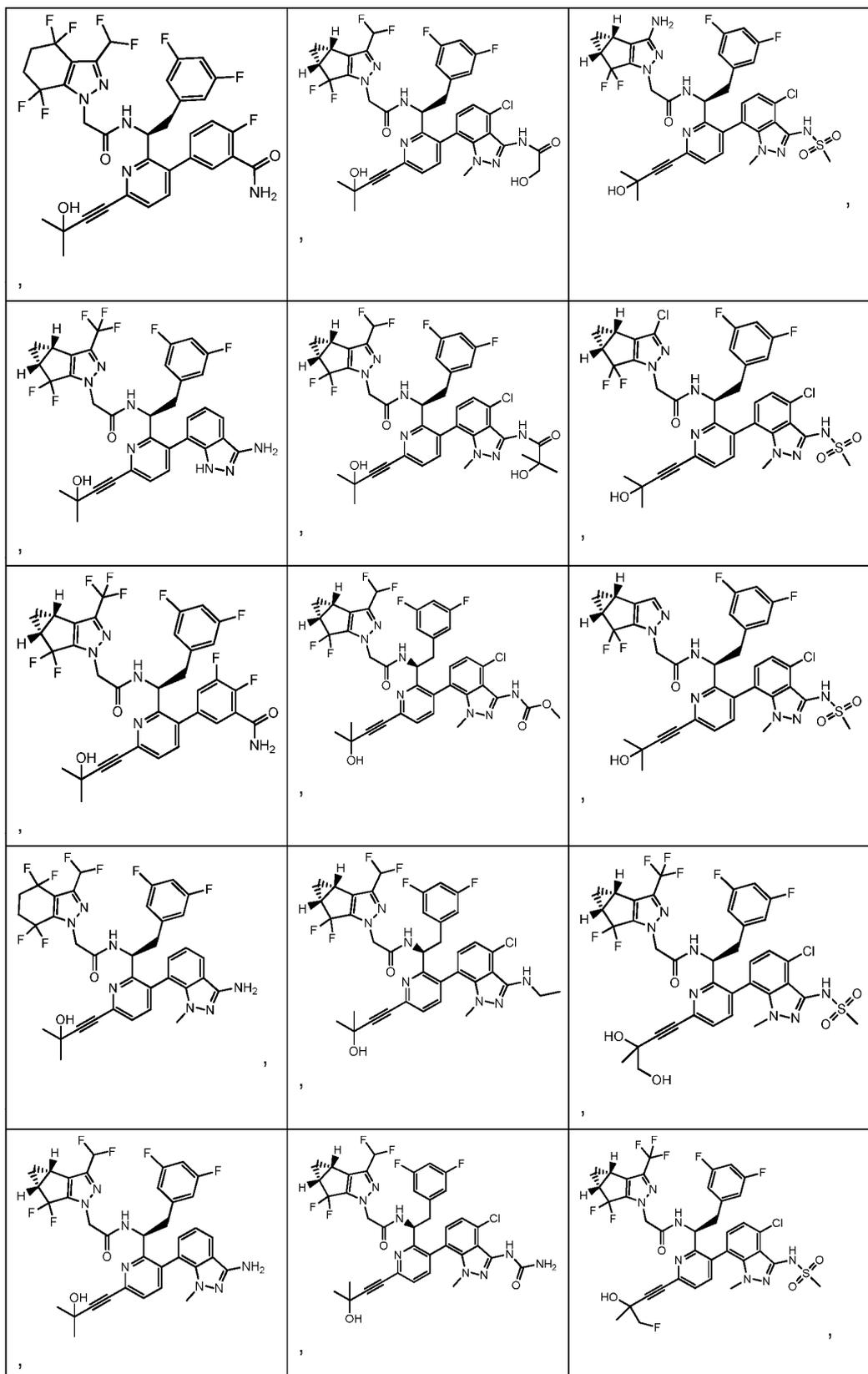
где гетероцикл относится к одиночному насыщенному или частично ненасыщенному кольцу или системе из нескольких конденсированных колец, которые содержат 1-3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, причем система из нескольких конденсированных колец может быть необязательно замещена одной или более оксогруппами в карбоциклической или гетероциклической частях указанной системы из нескольких конденсированных колец.

16. Соединение или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, представляющие собой

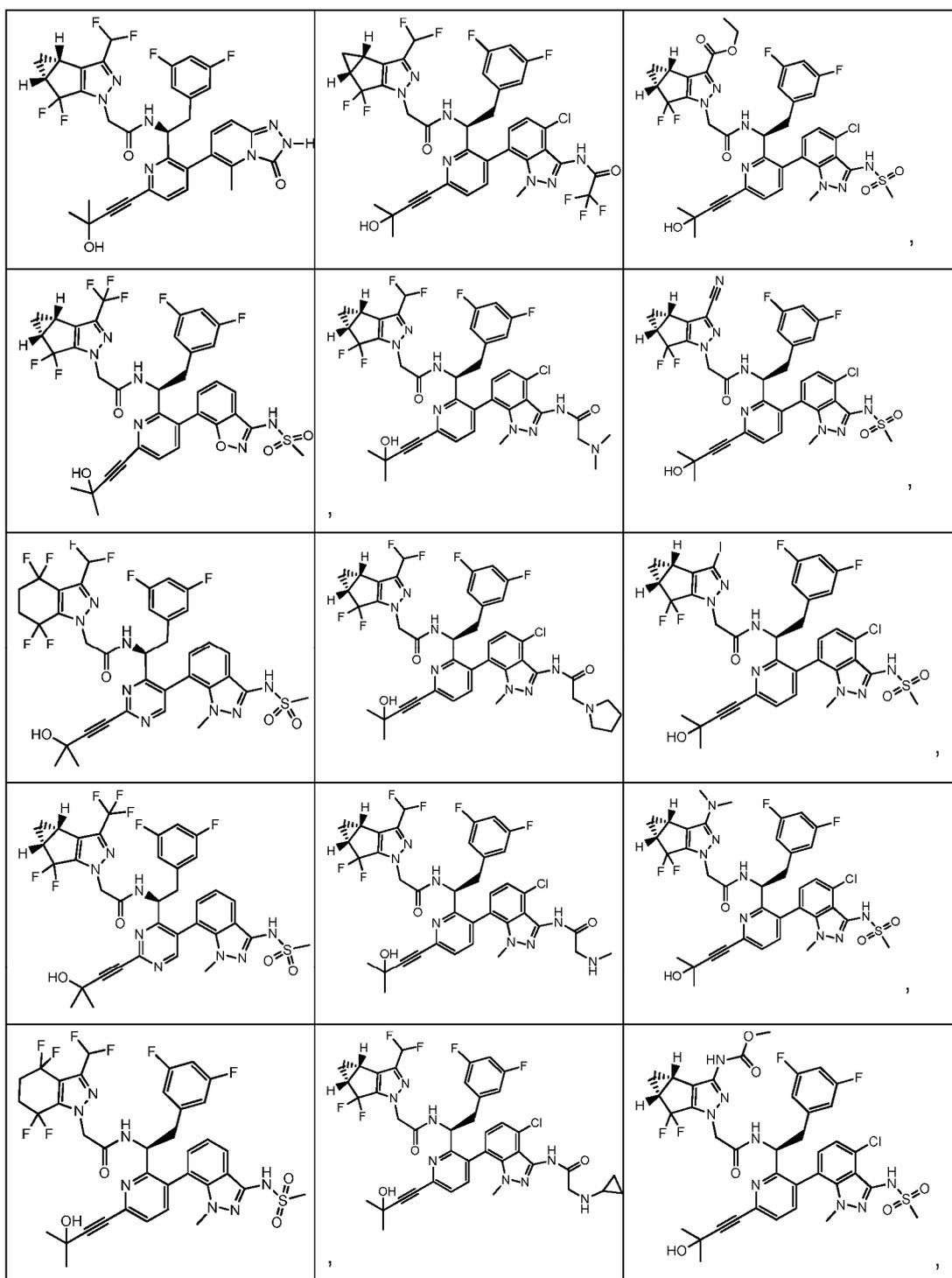


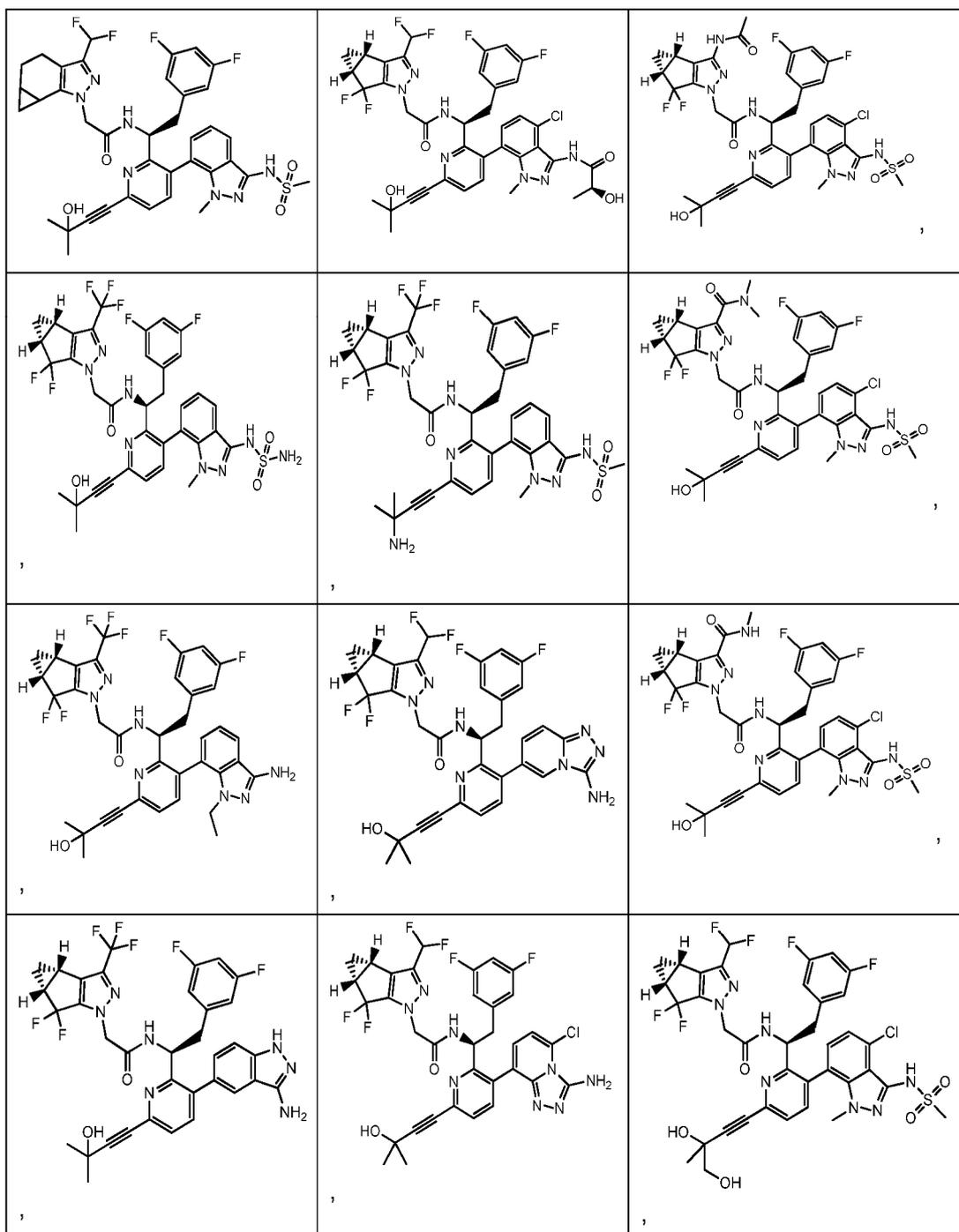




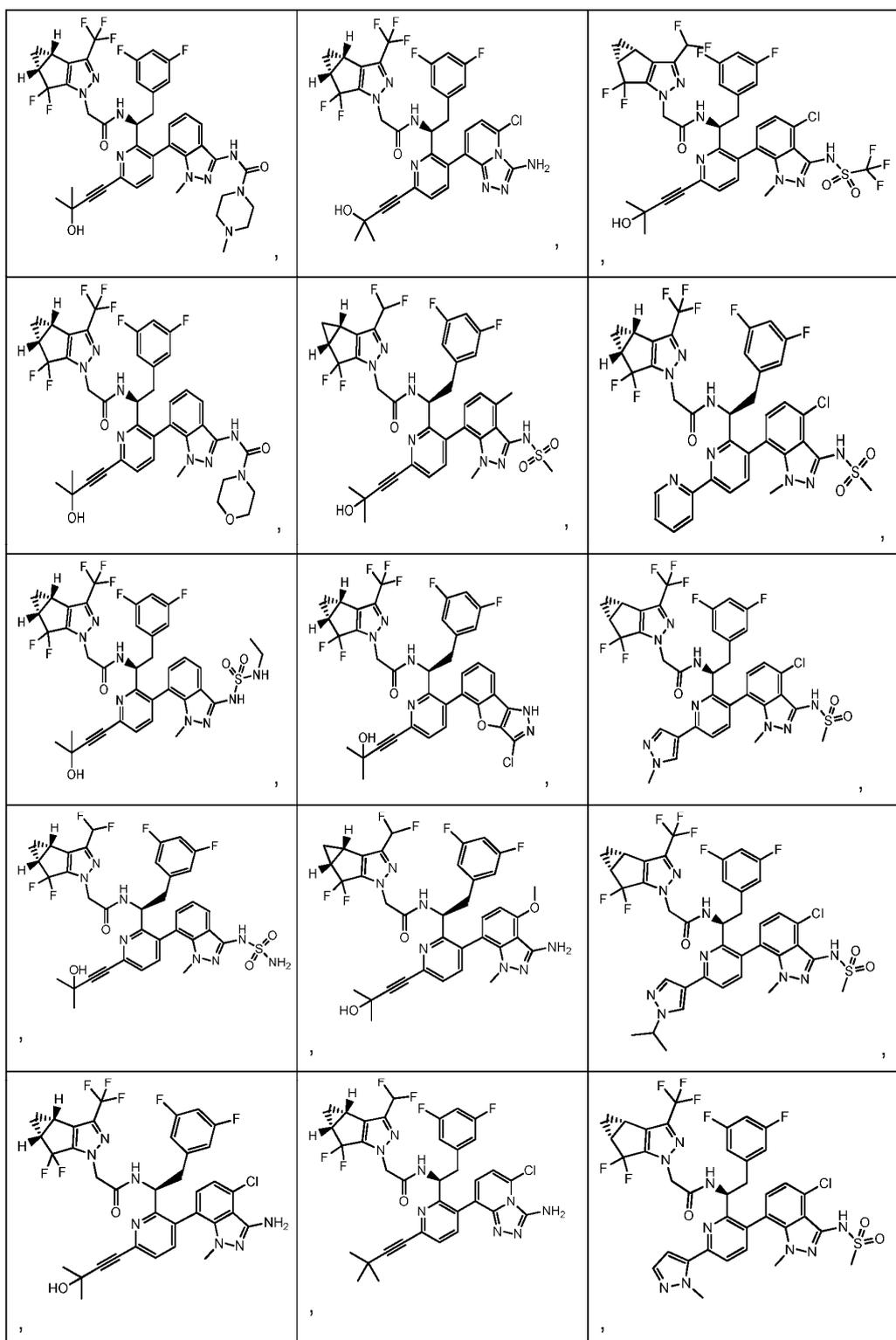


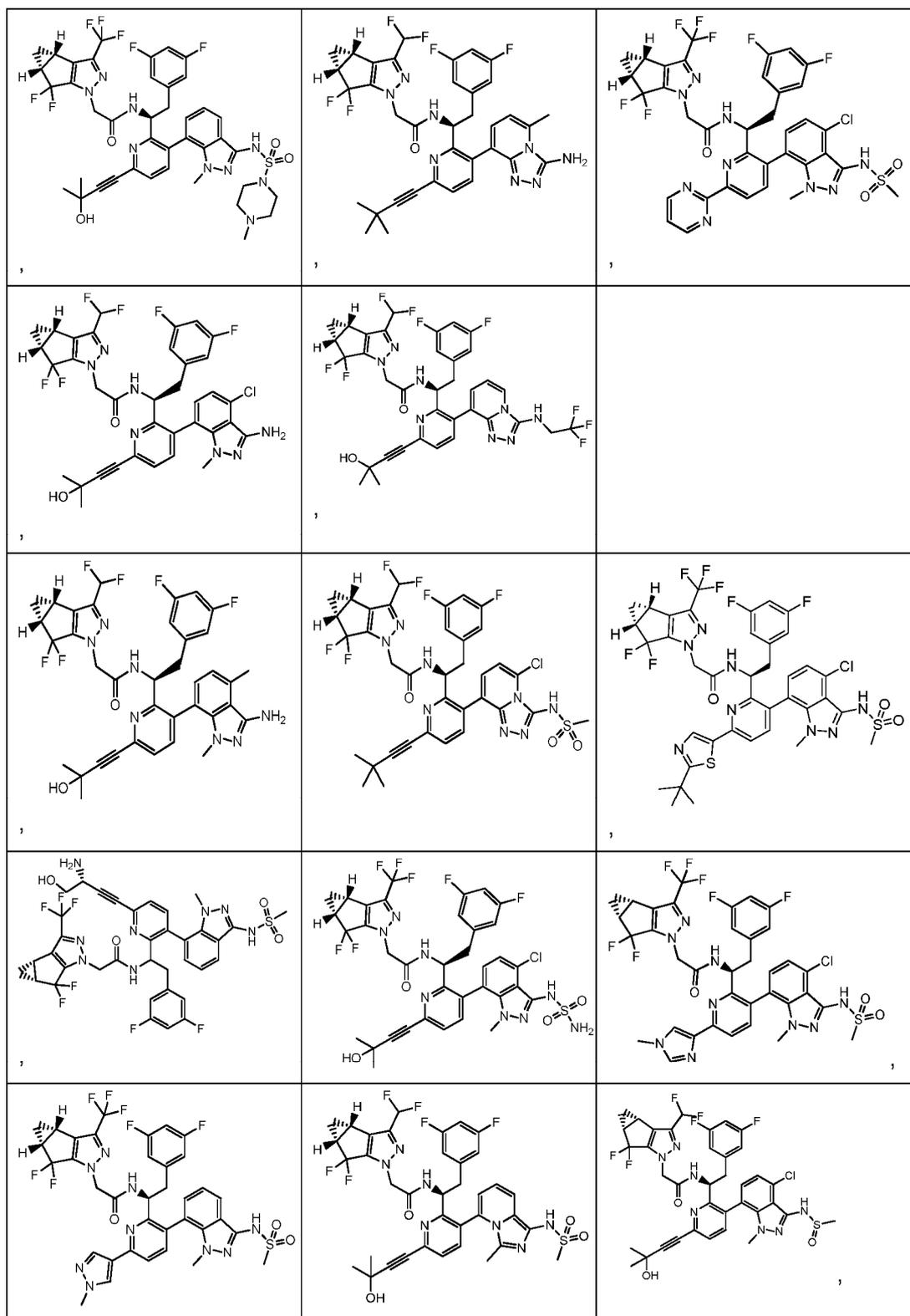


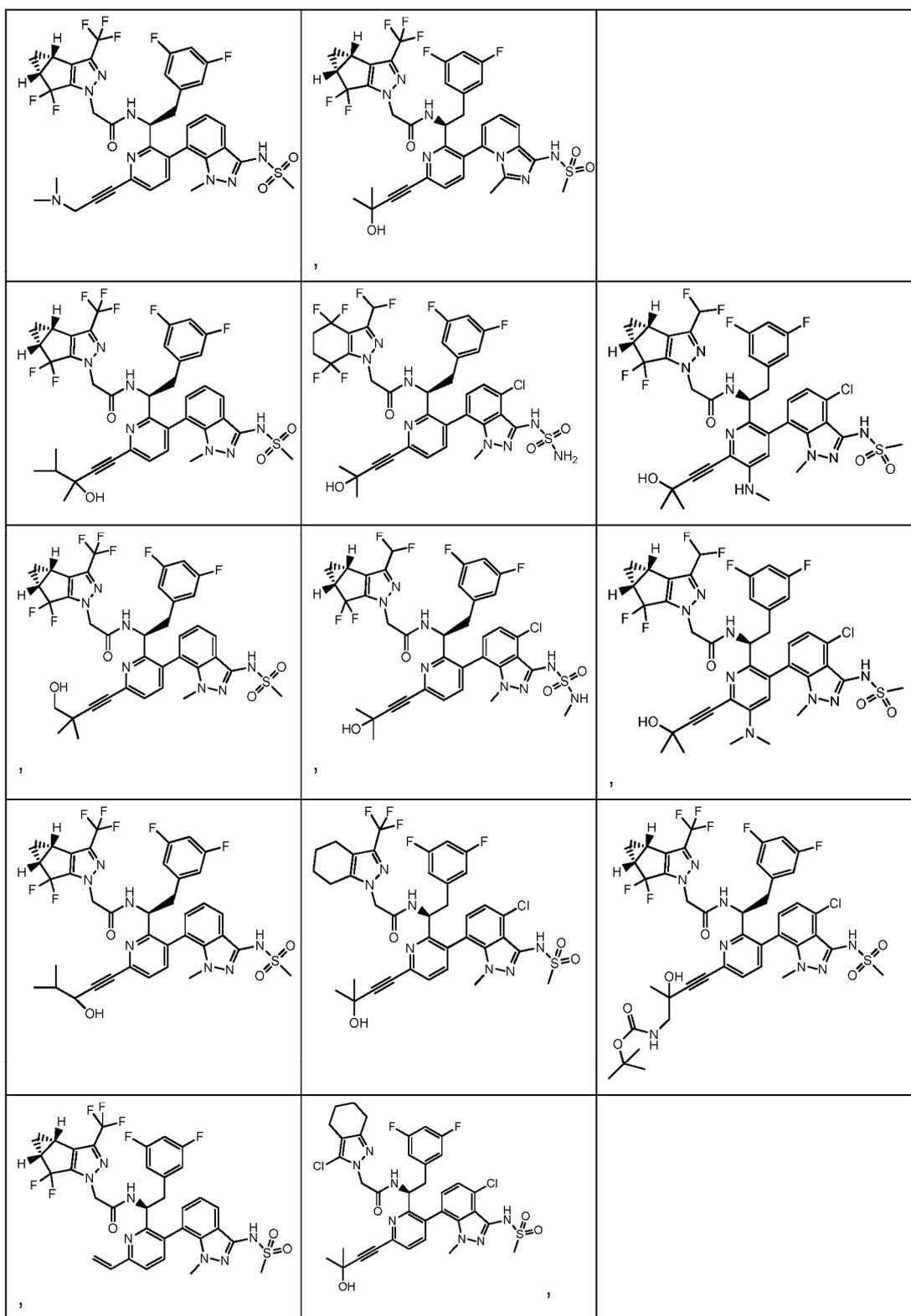




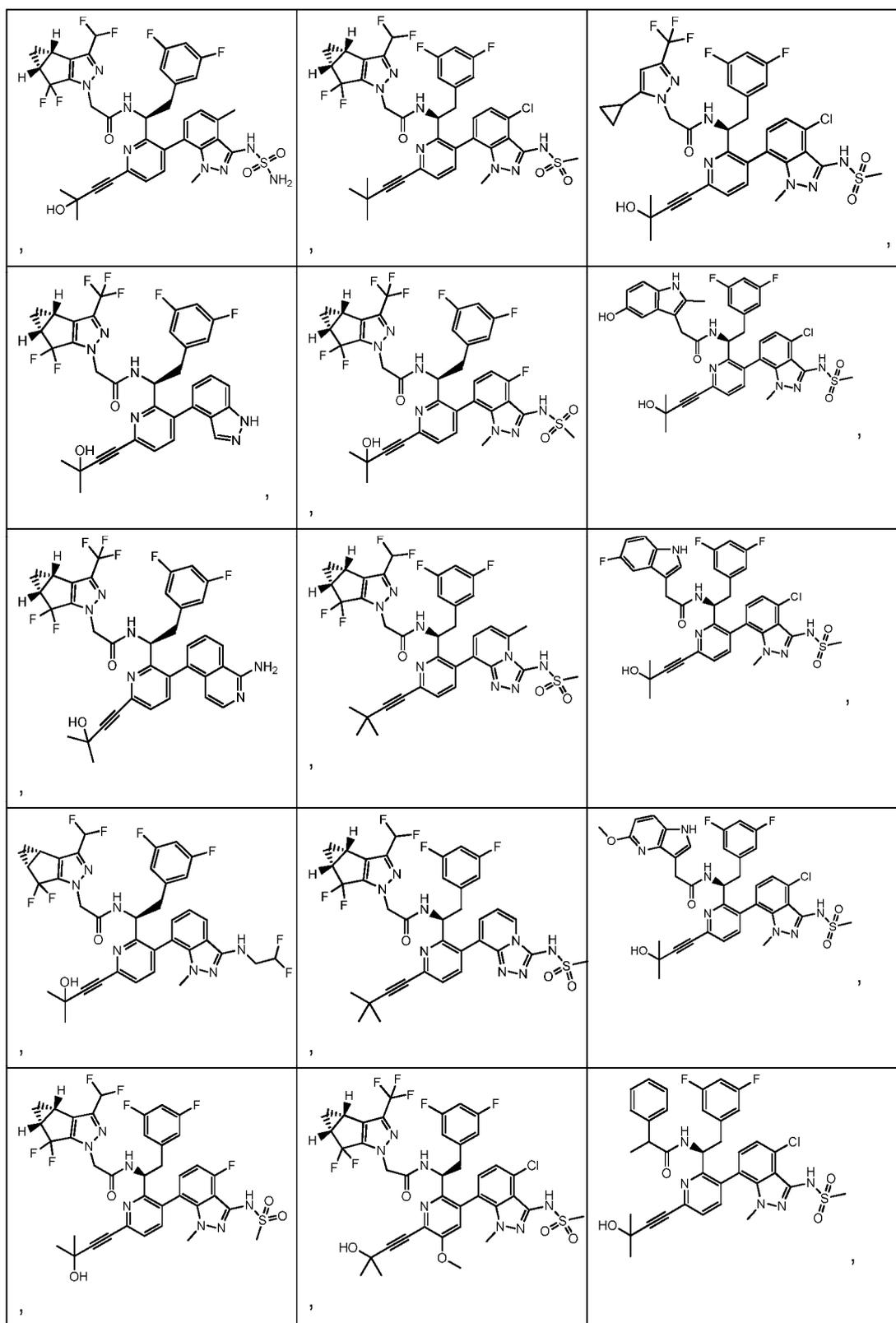


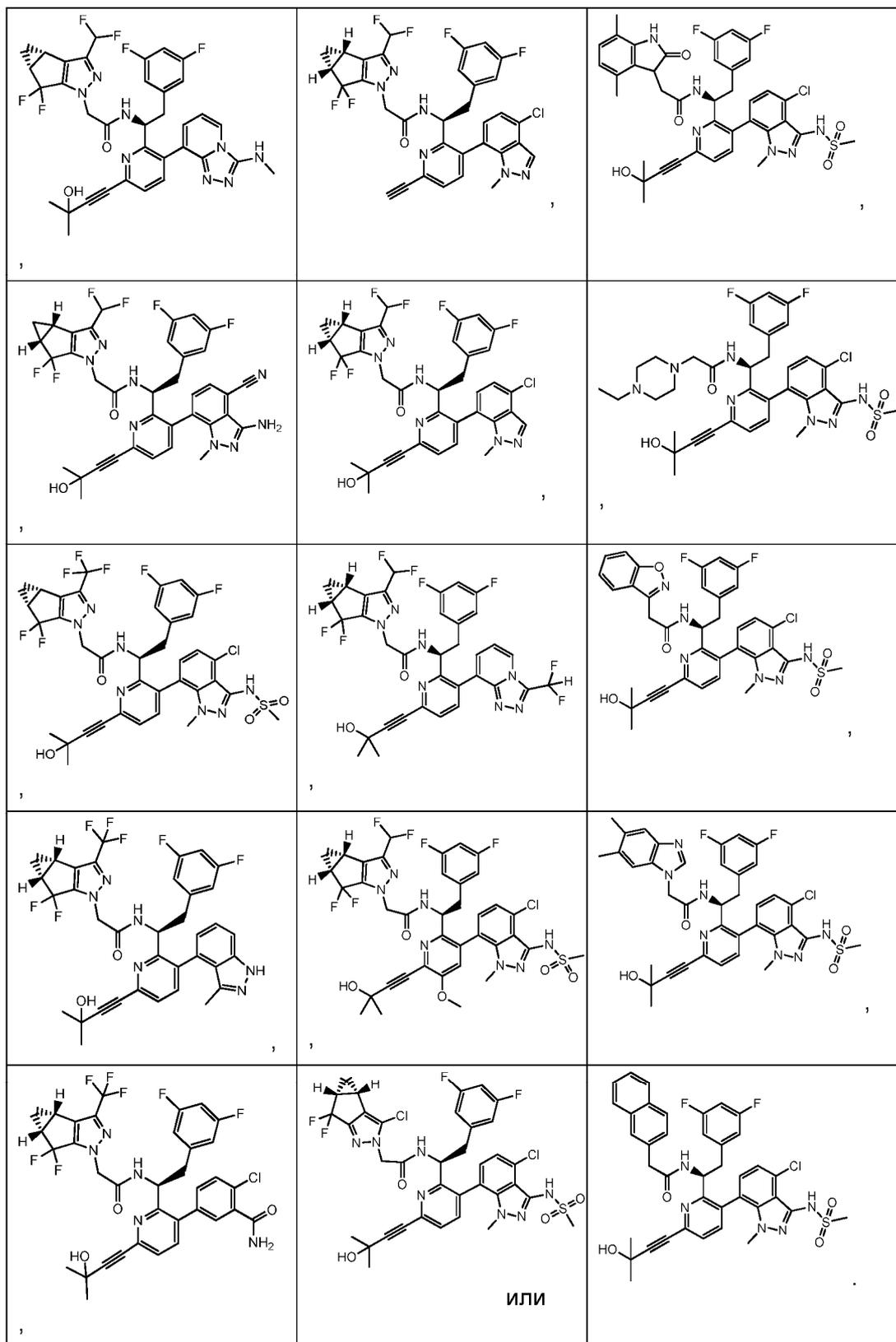






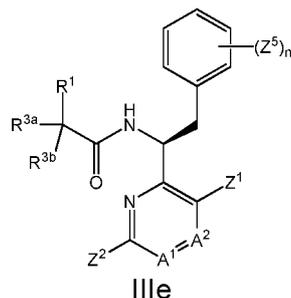




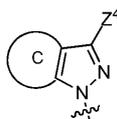


ИЛИ

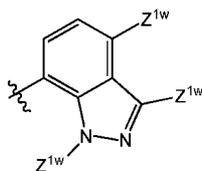
## 17. Соединение формулы Ше



где  $A^1$  представляет собой CH;  
 $A^2$  представляет собой CH;  
 $R^1$  имеет следующую формулу:



где C совместно с двумя атомами углерода, к которому он присоединен, образует 3-7-членный моноциклический карбоцикл или 5-9-членный бициклический карбоцикл, где любой 3-7-членный моноциклический карбоцикл или 5-9-членный бициклический карбоцикл C необязательно замещен 1, 2, 3 или 4  $Z^4$ -группами, причем  $Z^4$ -группы являются одинаковыми или различными;  
каждый  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  независимо представляет собой H;  
 $Z^1$  представляет собой



где каждый  $Z^{1w}$  независимо представляет собой  $Z^{1a}$ ,  $Z^{1b}$  или H;  
каждый  $Z^{1a}$  независимо представляет собой галоген, -CN, -OR<sup>n1</sup>, -NR<sup>q1</sup>R<sup>r1</sup>, -NR<sup>n1</sup>COR<sup>p1</sup>, -NR<sup>n1</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>p1</sup>, -NR<sup>n1</sup>CONR<sup>q1</sup>R<sup>r1</sup>, -NR<sup>n1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>p1</sup>, -NR<sup>n1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>q1</sup>R<sup>r1</sup> или -C(O)NR<sup>q1</sup>R<sup>r1</sup>;  
каждый  $Z^{1b}$  независимо представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 атомами галогена, которые являются одинаковыми или различными;  
каждый  $Z^{1c}$  независимо представляет собой галоген, -CN, -OH или (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)гетероалкил;  
каждый  $Z^{1d}$  независимо представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил;  
каждый  $R^{n1}$  независимо представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил;  
каждый  $R^{p1}$  независимо представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)карбоцикл или 5-6-членный моноциклический гетероарил, где любой 5-6-членный моноциклический гетероарил  $R^{p1}$  необязательно замещен 1, 2 или 3  $Z^{1d}$ -группами, причем группы  $Z^{1d}$  являются одинаковыми или различными, и где любой (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил  $R^{p1}$  необязательно замещен 1, 2 или 3  $Z^{1c}$ -группами, причем группы  $Z^{1c}$  являются одинаковыми или различными;  
каждый  $R^{q1}$  и  $R^{r1}$  независимо представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)карбоцикл или 3-7-членный гетероцикл, где любой 3-7-членный гетероцикл  $R^{q1}$  или  $R^{r1}$  необязательно замещен 1, 2 или 3  $Z^{1c}$ -группами, причем группы  $Z^{1c}$  являются одинаковыми или различными, и где любой (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил  $R^{q1}$  необязательно замещен 1, 2 или 3  $Z^{1c}$ -группами, причем указанные группы  $Z^{1c}$  являются одинаковыми или различными;  
 $Z^2$  представляет собой (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкинил, необязательно замещенный 1, 2 или 3  $Z^{2c}$ -группами, причем группы  $Z^{2c}$  являются одинаковыми или различными;  
каждый  $Z^{2c}$  независимо представляет собой оксо, галоген, -OR<sup>n4</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>p4</sup>, -NR<sup>q4</sup>R<sup>r4</sup>, -NR<sup>n4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>p4</sup> или -C(O)NR<sup>q4</sup>R<sup>r4</sup>;  
каждый  $R^{n4}$  независимо представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гетероалкил;  
каждый  $R^{p4}$  независимо представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил;  
каждый  $R^{q4}$  и  $R^{r4}$  независимо представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гетероалкил;  
каждый  $Z^4$  независимо представляет собой оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)карбоцикл, галоген, -CN, -NR<sup>q5</sup>R<sup>r5</sup>, -NR<sup>n5</sup>COR<sup>p5</sup>, -NR<sup>n5</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>p5</sup> или -C(O)OR<sup>n5</sup>, где любой (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)карбоцикл или (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил  $Z^4$  необязательно замещен 1, 2 или 3  $Z^{4a}$ -группами, причем группы  $Z^{4a}$  являются одинаковыми или различными;  
каждый  $Z^{4a}$  независимо представляет собой галоген или -OR<sup>n6</sup>;  
каждый  $R^{n5}$ ,  $R^{p5}$ ,  $R^{q5}$ ,  $R^{r5}$  и  $R^{n6}$  независимо представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил;

каждый  $Z^5$  независимо представляет собой галоген, которые могут быть одинаковыми или различными; и

$n$  равен 1 или 2;

где гетероарил относится к одиночному ароматическому кольцу или к системе из нескольких конденсированных колец, содержащих 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, причем система из нескольких конденсированных колец может быть необязательно замещена одной или более оксогруппами в карбоциклической или гетероциклической частях конденсированного кольца;

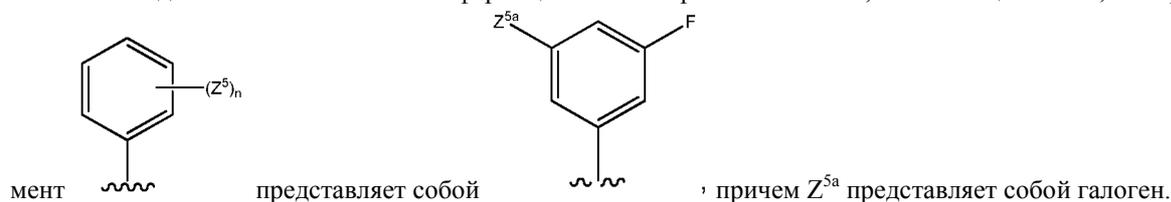
где гетероцикл относится к одиночному насыщенному или частично ненасыщенному кольцу или системе из нескольких конденсированных колец, которые содержат 1-3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, причем система из нескольких конденсированных колец может быть необязательно замещена одной или более оксогруппами в карбоциклической или гетероциклической частях указанной системы из нескольких конденсированных колец;

где гетероалкил относится к алкилу, в котором один или более атомов углерода указанного алкила замещены O, S или  $NR^q$  (или если замещаемый атом углерода является концевым атомом, то OH, SH или  $N(R^q)_2$ ), где каждый  $R^q$  независимо представляет собой H или  $(C_1-C_6)$ алкил;

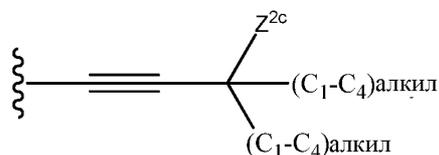
где карбоцикл относится к одиночному насыщенному или одиночному частично ненасыщенному кольцу, состоящему только из атомов углерода, содержащему 3-7 атомов углерода или конденсированной, насыщенной и частично ненасыщенной системе из нескольких колец, состоящих только из атомов углерода;

или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

18. Соединение по п.17 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что фраг-



19. Соединение по п.17 или 18 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $Z^2$  представляет собой формулу

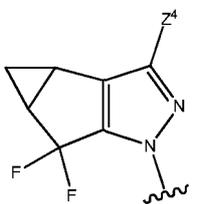


20. Соединение по любому из пп.17-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $Z^{1a}$  независимо представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-OR^{n1}$ ,  $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$ ,  $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$ ,  $-NR^{q1}R^{r1}$ ,  $-NR^{n1}COR^{p1}$ ,  $-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$  или  $-NR^{n1}CO_2R^{p1}$ ;

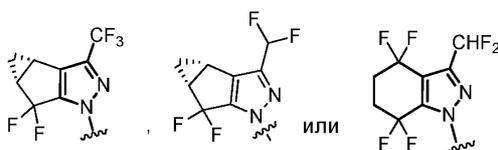
каждый  $Z^{1b}$  независимо представляет собой  $(C_1-C_8)$ алкил, причем  $(C_1-C_8)$ алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 атомами галогена, которые являются одинаковыми или различными; и

по меньшей мере один из  $Z^{1w}$  представляет собой  $Z^{1a}$  или  $Z^{1b}$ .

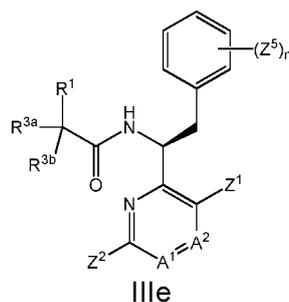
21. Соединение по любому из пп.17-20 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой



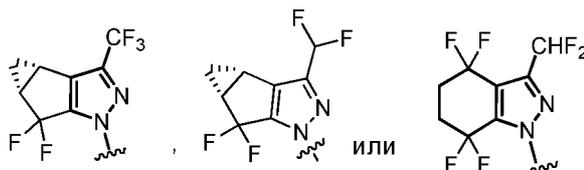
22. Соединение по любому из пп.17-21 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$ , необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4  $Z^4$ -группами, представляет собой



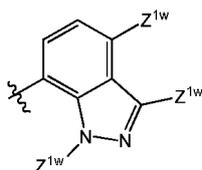
23. Соединение формулы Ше



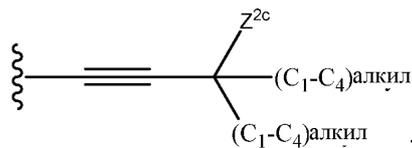
где  $A^1$  представляет собой CH;  
 $A^2$  представляет собой CH;  
 $R^1$  представляет собой:



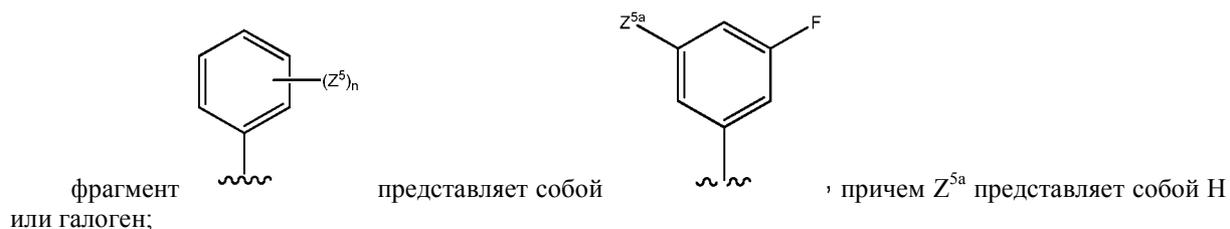
$R^{3a}$  и  $R^{3b}$ , каждый, представляют собой H;  
 $Z^1$  представляет собой



где каждый  $Z^{1w}$  независимо представляет собой  $Z^{1a}$ ,  $Z^{1b}$  или H;  
каждый  $Z^{1a}$  независимо представляет собой галоген, -CN, -OR<sup>n1</sup>, -NR<sup>n1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>p1</sup>, -NR<sup>n1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>q1</sup>R<sup>r1</sup>,  
-NR<sup>q1</sup>R<sup>r1</sup>, -NR<sup>n1</sup>COR<sup>p1</sup>, -NR<sup>n1</sup>CONR<sup>q1</sup>R<sup>r1</sup> или -NR<sup>n1</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>p1</sup>;  
каждый  $Z^{1b}$  независимо представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, причем (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил необязательно заме-  
щен 1, 2 или 3 атомами галогена, которые являются одинаковыми или различными; и  
по меньшей мере один из  $Z^{1w}$  представляет собой  $Z^{1a}$  или  $Z^{1b}$ ;  
каждый  $Z^{1c}$  независимо представляет собой галоген, -CN, -ОН или (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)гетероалкил;  
каждый  $Z^{1d}$  независимо представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил;  
каждый  $R^{n1}$  независимо представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил;  
каждый  $R^{p1}$  независимо представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)карбоцикл, 3-7-членный гетеро-  
цикл или 5-6-членный моноциклический гетероарил, где любой (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)карбоцикл, 3-7-членный гетеро-  
цикл или 5-6-членный моноциклический гетероарил  $R^{p1}$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^{1c}$ - или  
 $Z^{1d}$ -группами, причем указанные группы  $Z^{1c}$  и  $Z^{1d}$  являются одинаковыми или различными, и где любой  
(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил  $R^{p1}$  необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5  $Z^{1c}$ -группами, причем указанные группы  $Z^{1c}$  яв-  
ляются одинаковыми или различными;  
каждый  $R^{q1}$  и  $R^{r1}$  независимо представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)карбоцикл или 3-7-  
членный гетероцикл, где любой (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил  $R^{q1}$  или  $R^{r1}$  необязательно замещен 1, 2 или 3  $Z^{1c}$ -группами,  
причем группы  $Z^{1c}$  являются одинаковыми или различными;  
 $Z^2$  представляет собой формулу



$Z^{2c}$  представляет собой оксо, галоген, -OR<sup>n4</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>p4</sup>, -NR<sup>q4</sup>R<sup>r4</sup>, -NR<sup>n4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>p4</sup> или -C(O)NR<sup>q4</sup>R<sup>r4</sup>;  
каждый  $R^{n4}$  независимо представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гетероалкил;  
каждый  $R^{p4}$  независимо представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил;  
каждый  $R^{q4}$  и  $R^{r4}$  независимо представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)гетероалкил; и



где гетероарил относится к одиночному ароматическому кольцу или к системе из нескольких конденсированных колец, содержащих 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, причем система из нескольких конденсированных колец может быть необязательно замещена одной или более оксогруппами в карбоциклической или гетероциклической частях конденсированного кольца;

где гетероцикл относится к одиночному насыщенному или частично ненасыщенному кольцу или системе из нескольких конденсированных колец, которые содержат 1-3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, причем система из нескольких конденсированных колец может быть необязательно замещена одной или более оксогруппами в карбоциклической или гетероциклической частях указанной системы из нескольких конденсированных колец;

где гетероалкил относится к алкилу, в котором один или более атомов углерода указанного алкила замещены O, S или  $NR^q$  (или если замещаемый атом углерода является концевым атомом, то OH, SH или  $N(R^q)_2$ ), где каждый  $R^q$  независимо представляет собой H или  $(C_1-C_6)$ алкил;

где карбоцикл относится к одиночному насыщенному или одиночному частично ненасыщенному кольцу, состоящему только из атомов углерода, содержащему 3-7 атомов углерода или конденсированной, насыщенной или частично ненасыщенной системе из нескольких колец, состоящих только из атомов углерода;

или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

24. Фармацевтическая композиция для профилактического или терапевтического лечения ВИЧ-инфекции, содержащая соединение по любому из пп.1-23 или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, а также фармацевтически приемлемый носитель.

25. Фармацевтическая композиция для профилактического или терапевтического лечения ВИЧ-инфекции, содержащая соединение по любому из пп.1-23 или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, а также дополнительный терапевтический агент, при этом указанный дополнительный терапевтический агент представляет собой соединение, ингибирующее протеазу ВИЧ, нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ, ингибитор интегразы ВИЧ, ингибитор gp41, ингибитор CXCR4, ингибитор gp120, ингибитор CCR5, ингибитор полимеризации капсида, ингибитор некаталитического участка интегразы ВИЧ или их комбинации.

26. Способ лечения ВИЧ-инфекции у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-23 или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

27. Способ лечения ВИЧ-инфекции у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-23 или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения в комбинации с терапевтически эффективным количеством дополнительного терапевтического агента, при этом указанный дополнительный терапевтический агент представляет собой соединение, ингибирующее протеазу ВИЧ, нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ, ингибитор интегразы ВИЧ, ингибитор gp41, ингибитор CXCR4, ингибитор gp120, ингибитор CCR5, ингибитор полимеризации капсида, ингибитор некаталитического участка интегразы ВИЧ или их комбинации.

28. Применение соединения, описанного в любом из пп.1-23, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения для профилактического или терапевтического лечения ВИЧ-инфекции.

29. Применение соединения, описанного в любом из пп.1-23, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения для производства лекарственного средства для лечения ВИЧ-инфекции у млекопитающего.

