

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 036172

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.10.09

(21) Номер заявки
201891557

(22) Дата подачи заявки
2017.01.13

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
C07D 231/12 (2006.01)
C07D 231/18 (2006.01)
C07D 231/54 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/12 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
C07D 213/64 (2006.01)

(54) СПИРОГЕПТАНСАЛИЦИЛАМИДЫ И РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ КАК
ИНГИБИТОРЫ ROCK

(31) 62/278,122

(32) 2016.01.13

(33) US

(43) 2019.01.31

(86) PCT/US2017/013323

(87) WO 2017/123860 2017.07.20

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)

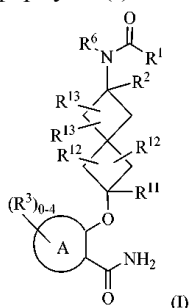
Дж. П., Орват Майкл Дж., Дилгер
Эндрю К., Паббисетти Кумар
Балашанмуга, Янг Ву, Шо Скотт А.,
Глуз Питер В. (US), Панда
Маноранджан (IN)

(74) Представитель:
Угрюмов В.М., Лыу Т.Н., Глухарёва
А.О., Гизатуллина Е.М., Строкова
О.В. (RU)

(72) Изобретатель:
Смит II Леон М., Ладзята Владимир,
Делукка Индавати, Пинто Дональд

(56) WO-A1-2016010950
EP-A1-2025676
US-A1-2010056518

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I)



или их стереоизомерам, таутомерам или фармацевтически приемлемым солям, причем все переменные таковы, как определено в настоящем описании. Такие соединения являются селективными ингибиторами ROCK. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и к способам лечения сердечно-сосудистых нарушений, нарушений гладкой мускулатуры, онкологических, невропатических, аутоиммунных, фиброзных и/или воспалительных нарушений с их применением.

B1

036172

036172

B1

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение в целом относится к новым спирогептансалициламидам и их аналогам, которые являются ингибиторами Rho-киназы, к содержащим их композициям, а также к способам их применения, например, для лечения или профилактики нарушений, ассоциированных с aberrантной активностью Rho-киназы.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Rho-киназа (ROCK) является представителем семейства серин-треонин-протеинкиназ. ROCK существует в двух изоформах ROCK1 и ROCK2 (Ishizaki, T. et al., *EMBO J.*, 15:1885-1893 (1996)). ROCK была идентифицирована как эффекторная молекула для RhoA, малого GTP-связывающего белка (G-белка), который играет важную роль в многочисленных клеточных путях передачи сигнала. ROCK и RhoA повсеместно экспрессируются в тканях. Путь передачи сигнала RhoA/ROCK вовлекается в ряд клеточных функций, таких как организация актина, клеточная адгезия, клеточная миграция и цитокинез (Riento, K. et al., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 4:446-456 (2003)). Также он непосредственно вовлекается в регулирование сокращения гладких мышц (Somlyo, A.P., *Nature*, 389:908-911 (1997)). При активации его рецептора активируется RhoA и, в свою очередь, активирует ROCK. Активированная ROCK фосфорилирует миозин-связывающую субъединицу фосфатазы легких цепей миозина, которая ингибирует активность фосфатазы и ведет к сокращению. Сокращение гладкой мышцы в сосудистой системе повышает кровяное давление, что приводит к гипертензии.

Существует большое число данных в литературе о том, что путь передачи сигнала RhoA/ROCK играет важную роль в трансдукции сигнала, инициируемой некоторыми вазоактивными факторами, например ангиотензином II (Yamakawa, T. et al., *Hypertension*, 35:313-318 (2000)), уротензином II (Sauzeau, V. et al., *Circ. Res.*, 88:1102-1104 (2001)), эндотелином-1 (Tangkijvanich, P. et al., *Hepatology*, 33:74-80 (2001)), серотонином (Shimokawa, H., *Jpn. Circ. J.*, 64:1-12 (2000)), норэпинефрином (Martinez, M.C. et al., *Am. J. Physiol.*, 279:H1228-H1238 (2000)) и тромбоцитарным фактором роста (PDGF) (Kishi, H. et al., *J. Biochem.*, 128:719-722 (2000)). Многие из этих факторов вовлекаются в патогенез сердечно-сосудистого заболевания.

Дополнительные исследования в литературе, некоторые с использованием известных ингибиторов ROCK фасудила (Asano, T. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 241:1033-1040 (1987)) или Y-27632 (Uehata, M. et al., *Nature*, 389:990-994 (1997)), далее демонстрируют связь ROCK с сердечно-сосудистым заболеванием. Например, было показано, что экспрессия и активность ROCK повышаются у крыс со спонтанной гипертензией, что подтверждает связь с развитием гипертензии у таких животных (Mukai, Y. et al., *FASEB J.*, 15:1062-1064 (2001)). Показали, что ингибитор ROCK Y-27632 (Uehata, M. et al., *Nature*, *ibid.*) существенно снижает кровяное давление у трех крысиных моделей гипертензии, в том числе у моделей крысы со спонтанной гипертензией, крысы с ренальной гипертензией и крысы с вызванной дезоксикортикостеронацетатной солью гипертензией, только лишь с незначительным влиянием при этом на кровяное давление у контрольных крыс. Это подтверждает связь ROCK с гипертензией.

Другие исследования подтверждают связь ROCK с атеросклерозом. Например, перенос генов доминантной негативной формы ROCK подавлял образование неointимы после повреждения баллонным катетером бедренных артерий свиньи (Eto, Y. et al., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 278:H1744-H1750 (2000)). На подобной модели ингибитор ROCK Y-27632 также ингибировал образование неointимы у крыс (Sawada, N. et al., *Circulation*, 101:2030-2033 (2000)). На свиной модели IL-1 бета-индуцированного коронарного стеноза было показано, что длительное лечение ингибитором ROCK фасудилом прогрессирующе снижает коронарный стеноз, а также обеспечивает регрессию коронарного констриктивного ремоделирования (Shimokawa, H. et al., *Cardiovasc. Res.*, 51:169-177(2001)).

Дополнительные исследования подтверждают, что ингибитор ROCK был бы полезен в лечении других сердечно-сосудистых заболеваний. Например, было показано, что на крысиной модели инсульта фасудил снижает как размер инфаркта, так и неврологический дефицит (Toshima, Y., *Stroke*, 31:2245-2250 (2000)). Показали, что ингибитор ROCK Y-27632 улучшает гипертрофию желудочка, фиброз и функцию на модели застойной сердечной недостаточности в крыс Dahl, чувствительных к развитию гипертензии при солевой диете (Kobayashi, N. et al., *Cardiovasc. Res.*, 55:757-767 (2002)).

Другие исследования на животных или клинические исследования связали ROCK с дополнительными заболеваниями, в том числе с коронареспазмом (Shimokawa, H. et al., *Cardiovasc. Res.*, 43:1029-1039 (1999)), спазмом сосудов головного мозга (Sato, M. et al., *Circ. Res.*, 87:195-200 (2000)), ишемическим/реперфузионным повреждением (Yada, T. et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, 45:599-607 (2005)), легочной гипертензией (Fukumoto, Y. et al., *Heart*, 91:391-392 (2005)), стенокардией (Shimokawa, H. et al., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 39:319-327 (2002)), почечным заболеванием (Satoh, S. et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 455:169-174 (2002)) и эректильной дисфункцией (Gonzalez-Cadavid, N.F. et al., *Endocrine*, 23:167-176 (2004)).

В другом исследовании продемонстрировали, что ингибирование пути передачи сигнала RhoA/ROCK обеспечивает образование множественных конкурирующих ламеллиподий, нарушающих продуктивную миграцию моноцитов (Worthylake, R.A. et al., *J. Biol. Chem.*, 278:13578-13584 (2003)). Также сообщалось, что низкомолекулярные ингибиторы Rho-киназы способны ингибировать опосредо-

ванный MCP-1 хемотаксис *in vitro* (Iijima, H., *Bioorg. Med. Chem.*, 15:1022-1033 (2007)). Из-за зависимости миграции иммунных клеток при пути передачи сигнала RhoA/ROCK можно было бы ожидать, что ингибирование Rho-киназы также принесет пользу при заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, псориаз и воспалительное заболевание кишечника.

Вышеупомянутые исследования обеспечили доказательство связи ROCK с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе с гипертензией, атеросклерозом, рестенозом, инсультом, сердечной недостаточностью, коронареспазмом, спазмом сосудов головного мозга, ишемическим/реперфузионным повреждением, легочной гипертензией и стенокардией, а также почечным заболеванием и эректильной дисфункцией. С учетом продемонстрированного эффекта ROCK на гладкую мускулатуру ингибиторы ROCK также могут быть полезны при других заболеваниях, предусматривающих гиперреактивность гладкой мускулатуры, в том числе астма и глаукома (Shimokawa, H. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 25:1767-1775 (2005)). Кроме того, Rho-киназу определили как мишень лекарственного средства для лечения ряда других заболеваний, в том числе воспаления и гиперчувствительности дыхательных путей (Henry, P.J. et al., *Pulm. Pharmacol Ther.*, 18:67-74 (2005)), злокачественной опухоли (Rattan, R. et al., *J. Neurosci. Res.*, 83:243-255 (2006); Lepley, D. et al., *Cancer Res.*, 65:3788-3795 (2005)), фиброзных заболеваний (Jiang, C. et al., *Int. J. Mol. Sci.*, 13:8293-8307 (2012); Zhou, L. et al., *Am. J. Nephrol.*, 34:468-475 (2011)), а также неврологических нарушений, таких как повреждение спинного мозга, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, инсульт и невропатическая боль (Mueller, B.K. et al., *Nat. Rev. Drug Disc.*, 4:387-398 (2005); Sun, X. et al., *J. Neuroimmunol.*, 180:126-134 (2006)).

В медицине сохраняется неудовлетворенной потребность в новых лекарственных средствах для лечения сердечно-сосудистого заболевания. В уточненной в 2012 году версии Heart Disease and Stroke Statistics Американской ассоциации кардиологов (*Circulation*, 125:e2-e220 (2012)) сообщалось, что в США на сердечно-сосудистое заболевание приходится 32,8% смертей, при этом на коронарную болезнь сердца в США приходится ~ 1 из 6 смертей в целом. В дополнение к этим цифрам выяснили, что ~33,5% взрослого населения США страдают гипертензией, и было подсчитано, что в 2010 году ~6,6 млн взрослых в США имеют сердечную недостаточность. Поэтому, несмотря на то, что существует ряд доступных медицинских препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (CVD), в том числе диуретиков, бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов ангиотензина и блокаторов кальциевых каналов, CVD по-прежнему плохо контролируется или является устойчивым к существующим лекарственным препаратам у многих больных.

Хотя имеется множество сообщений об ингибиторах ROCK в стадии исследования (см., например, US 2012/0122842 A1, US 2010/0041645 A1, US 2008/0161297 A1, Hu, E. et al., *Exp. Opin. Ther. Targets*, 9:715-736 (2005), а также WO 2014/113620, WO 2014/134388, WO 2014/134391, WO 2015/002915, WO 2015/002926, WO 2016/010950, WO 2016/028971, WO 2016/112236 и WO 2016/144936, из которых последние девять ссылок принадлежат заявителю настоящей заявки), на данный момент фасудил остается единственным ингибитором ROCK на рынке; *i.v.* (внутривенный) состав был одобрен в Японии для лечения спазма сосудов головного мозга. Сохраняется потребность в новых терапевтических препаратах, включающих в себя ингибиторы ROCK, для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественной опухоли, неврологических заболеваний, почечных заболеваний, фиброзных заболеваний, бронхиальной астмы, эректильной дисфункции и глаукомы.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к новым спирогептансалициламидам, их аналогам, в том числе их стереоизомерам, энантиомерам, диастереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям или сольватам, которые применимы в качестве селективных ингибиторов Rho-киназы.

В настоящем изобретении также раскрываются способы получения и промежуточные соединения для получения соединений в соответствии с настоящим изобретением.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений в соответствии с настоящим изобретением или их стереоизомеров, энантиомеров, диастереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей или сольватов.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы в лечении и/или профилактике состояний, ассоциированных с aberrантной активностью ROCK.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы в терапии.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы для изготовления медицинского препарата для лечения и/или профилактики состояния, ассоциированного с aberrантной активностью ROCK.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к применению соединений в соответствии с настоящим изобретением для лечения сердечно-сосудистого или родственного заболевания. Примеры таких заболеваний, которые можно лечить, включают в себя, например, гипертензию, атеросклероз, рестеноз, инсульт, сердечную недостаточность, почечную недостаточность, заболевание коронарной артерии, заболевание периферической артерии, коронареспазм, спазм сосудов головного мозга, ишемическое/реперфузионное повреждение, легочную гипертензию, стенокардию, эректильную дис-

функцию и почечное заболевание.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к применению соединений в соответствии с настоящим изобретением для лечения заболеваний, предусматривающих гиперреактивность гладкой мускулатуры, в том числе астмы, эректильной дисфункции и глаукомы.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к применению соединений в соответствии с настоящим изобретением для заболеваний, опосредованных, по меньшей мере частично, Rho-киназой, в том числе фиброзных заболеваний, онкологических заболеваний, повреждения спинного мозга, болезни Альцгеймера, рассеянного склероза, инсульта, невропатической боли, ревматоидного артрита, псориаза и воспалительного заболевания кишечника.

Согласно следующим аспектам настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим вышеупомянутые соединения, к процессам получения вышеупомянутых соединений и к промежуточным соединениям, используемым в данных процессах.

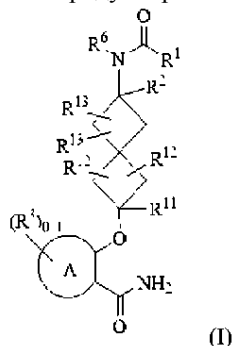
Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы отдельно, в комбинации с другими соединениями в соответствии с настоящим изобретением или в комбинации с одним или несколькими, предпочтительно одним-двумя другими средствами.

Эти и другие признаки настоящего изобретения изложены более подробно далее в описании.

Подробное описание настоящего изобретения

I. Соединения по настоящему изобретению.

В одном аспекте настоящее изобретение наряду с прочим относится к соединениям формулы (I)



или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемой соли, где кольцо А выбрано из фенила или 6-членного гетероарила, содержащего атомы углерода и 1-3 атома азота;

R^1 выбран из C_{1-4} алкила, NR^5R^5 , $-(CR^4R^4)_n$ -фенила и $-(CR^4R^4)_n$ -4-15-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR^8 , O и $S(O)_p$; причем указанные алкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 1-4 R^7 ;

R^2 представляет собой H;

R^3 в каждом случае независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} галогеналкила, $-CH_2OH$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, CN, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}алкил)$, $-CO(C_{1-4}алкил)$, $-CH_2NH_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}алкил)$, $-CON(C_{1-4}алкил)_2$, $-OCH_2CO_2H$, $-NHCO(C_{1-4} алкил)$, $-NHCO_2(C_{1-4}алкил)$, $-NHSO_2(C_{1-4}алкил)$, $-SO_2NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, C_{3-6} карбоцикла и 4-6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, причем указанные алкил, алкенил, алкокси, алкилтио, галогеналкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^9 ;

R^4 в каждом случае представляет собой H;

R^5 в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, $-(CR^6R^6)_n$ -фенила, причем указанные алкил и фенил замещены 1-2 R^7 ;

альтернативно, R^5 и R^5 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 9-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и два гетероатома N, замещенных 1-2 R^7 ;

R^6 в каждом случае представляет собой H;

R^7 в каждом случае независимо выбран из H, =O, галогена, C_{1-7} алкила, C_{1-4} алкокси, CN, OH, CF_3 , $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCONH$, $-NHCO(C_{1-4}алкил)$, $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n-C_{3-6}$ карбоцикла, $-O(CH_2)_n$ -4-6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ карбоцикла и $-(CH_2)_n$ -4-6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR^8 , O и $S(O)_p$, причем указанные алкил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-1 R^9 ;

R^8 в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, $-(CH_2)_n-C(O)C_{1-4}алкила$;

альтернативно, R^8 и R^8 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-6-членного гетероцикла, замещенного 0-2 R^9 ;

R^9 в каждом случае независимо выбран из галогена, OH, =O, CN, NO_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, CO_2H , $CO_2(C_{1-4}алкил)$, $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $S(O)_p(C_{1-4}алкил)$, $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-O(CHR^{10})_n$ - C_{4-6} карбоцикла и

$-(CR^{10}R^{10})_n$ -4-10-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из N и O, причем указанные алкил, алкокси, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^b ;

R^{10} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-4} алкила;

R^{11} представляет собой H;

R^{12} и R^{13} независимо представляют собой H;

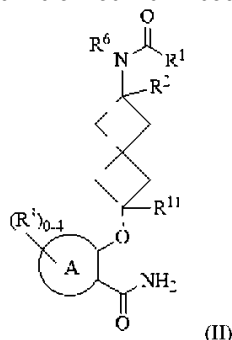
R^a в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-4} алкила, которые замещены 0-3 R^b ;

R^b в каждом случае независимо выбран из =O, OH, галогена;

n в каждом случае независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4;

p в каждом случае независимо выбран из 0, 1 и 2.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (II)



или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемой соли, где кольцо A выбрано из фенила или 6-членного гетероарила, содержащего атомы углерода и 1-2 атома азота;

R^1 выбран из NR^5R^5 , $-(CR^4R^4)_n$ -фенила и $-(CR^4R^4)_n$ -4-15-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR^8 , O и $S(O)_p$; причем указанные карбоцикл и гетероцикл замещены 1-4 R^7 ;

R^2 представляет собой H;

R^3 в каждом случае независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} галогеналкила, $-CH_2OH$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, CN, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}алкил)$, $-CO(C_{1-4}алкил)$, $-CH_2NH_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}алкил)$, $-CON(C_{1-4}алкил)_2$, $-OCH_2CO_2H$, $-NHCO(C_{1-4}алкил)$, $-NHCO_2(C_{1-4}алкил)$, $-NHSO_2(C_{1-4}алкил)$, $-SO_2NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, C_{3-6} карбоцикла и 4-6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, причем указанные алкил, алкенил, алкокси, алкилтио, галогеналкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^9 ;

R^4 в каждом случае представляет собой H;

R^5 в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, $-(CR^6R^6)_n$ -фенила, причем указанные алкил и фенил замещены 1-2 R^7 ;

альтернативно, R^5 и R^5 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 9-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и два атома N, замещенных 1-2 R^7 ;

R^6 в каждом случае представляет собой H;

R^7 в каждом случае независимо выбран из H, =O, галогена, C_{1-7} алкила, C_{1-4} алкокси, CN, OH, CF_3 , $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCONH$, $-NHCO(C_{1-4}алкил)$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}алкил)$, $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n-C_{3-6}$ карбоцикла, $-O(CH_2)_n$ -4-6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ карбоцикла и $-(CH_2)_n$ -4-6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR^8 , O и $S(O)_p$, причем указанные алкил, алкенил, алкинил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-1 R^9 ;

R^8 в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, $-(CH_2)_n-C(O)C_{1-4}алкила$;

альтернативно, R^8 и R^8 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-6-членного гетероцикла, замещенного 0-2 R^9 ;

R^9 в каждом случае независимо выбран из галогена, OH, =O, CN, NO_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, CO_2H , $CO_2(C_{1-4}алкил)$, $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $S(O)_p(C_{1-4}алкил)$, $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-O(CHR^{10})_n$ - C_{4-6} карбоцикла и $-(CR^{10}R^{10})_n$ -4-10-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из N и O, причем указанные алкил, алкокси, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^b ;

R^{10} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-4} алкила;

R^{11} представляет собой H;

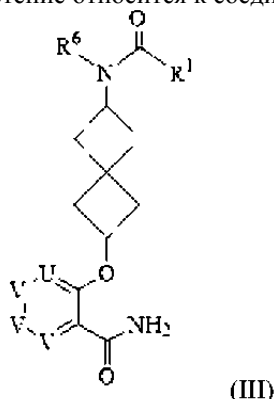
R^a в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, которые замещены 0-3 R^b ;

R^b в каждом случае независимо выбран из =O, OH, галогена;

n в каждом случае независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4;

p в каждом случае независимо выбран из 0, 1 и 2.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (III)



или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям,

где U и V независимо выбраны из CH, CR³ и N;

R¹ выбран из NR⁵R⁵, -(CR⁴R⁴)_n-фенила и -(CR⁴R⁴)_n-4-15-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR⁸, O и S(O)_p; причем указанные карбоцикл и гетероцикл замещены 1-4 R⁷;

R³ в каждом случае независимо выбран из галогена, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкилтио, C₁₋₄галогеналкила, -CH₂OH, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, CN, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкил), -N(C₁₋₄алкил)₂, -CO₂H, -CH₂CO₂H, -CO₂(C₁₋₄алкил), -CO(C₁₋₄алкил), -CH₂NH₂, -CONH₂, -CONH(C₁₋₄алкил), -CON(C₁₋₄алкил)₂, -OCH₂CO₂H, -NHCO(C₁₋₄алкил), -NHCO₂(C₁₋₄алкил), -NHSO₂(C₁₋₄алкил), -SO₂NH₂, -C(=NH)NH₂, C₃₋₆карбоцикла и 4-6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, причем указанные алкил, алкенил, алкокси, алкилтио, галогеналкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R⁹;

R⁴ в каждом случае представляет собой H;

R⁵ в каждом случае независимо выбран из H, C₁₋₄алкила, -(CR⁶R⁶)_n-фенила, причем указанные алкил, и фенил замещены 1-2 R⁷;

альтернативно, R⁵ и R⁵ взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 9-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и два гетероатома N, замещенного 1-2 R⁷;

R⁶ в каждом случае представляет собой H;

R⁷ в каждом случае независимо выбран из H, =O, галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, CN, OH, CF₃, -(CH₂)_n-NR⁸R⁸, -NHCON, -NHCO(C₁₋₄алкил), -CH₂NHCO₂(C₁₋₄алкил), -(CH₂)_n-CONR⁸R⁸, -O(CH₂)_n-C₃₋₆карбоцикла, -O(CH₂)_n-4-6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, -(CH₂)_n-C₃₋₆карбоцикла и -(CH₂)_n-4-6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR⁸, O и S(O)_p, причем указанные алкил, алкенил, алкокси, карбоцикла и гетероцикла замещены 0-1 R⁹;

R⁸ в каждом случае независимо выбран из H, C₁₋₄алкила, -(CH₂)_n-C(O)C₁₋₄алкила;

альтернативно, R⁸ и R⁸ взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-6-членного гетероцикла, замещенного 0-2 R⁹;

R⁹ в каждом случае независимо выбран из галогена, OH, =O, CN, NO₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, CO₂H, CO₂(C₁₋₄алкил), -(CHR¹⁰)_nNR^aR^a, -O(CHR¹⁰)_n C₄₋₆карбоцикла, и -(CR¹⁰R¹⁰)_n-4-10-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из N и O, причем указанные алкил, алкокси, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^b;

R¹⁰ в каждом случае независимо выбран из H и C₁₋₄алкила;

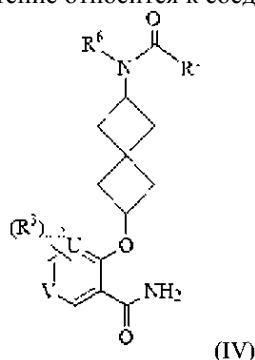
R^a в каждом случае независимо выбран из H и C₁₋₄алкила, которые замещены 0-3 R^b;

R^b в каждом случае независимо выбран из =O, OH, галогена;

n в каждом случае независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4;

p в каждом случае независимо выбран из 0, 1 и 2.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (IV)



или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, где R^1 выбран из $-(CH_2)_n$ -фенила и $-(CH_2)_n$ -5-14-членного гетероцикла, причем указанные карбоцикл и гетероцикл замещены 1-4 R^7 ;

R^3 в каждом случае независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-4} алкокси;

R^6 в каждом случае представляет собой H;

R^7 в каждом случае независимо выбран из H, =O, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, CN, OH, CF_3 , $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCONH$, $-NHCO(C_{1-4}алкил)$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}алкил)$, $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n-C_{3-6}карбоцикла$, $-O(CH_2)_n$ -4-6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, $-(CH_2)_n$ -C₃₋₆карбоцикла и $-(CH_2)_n$ -4-6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR^8 , O и S(O)_p, причем указанные алкил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-1 R^9 ;

R^8 в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-4} алкила- $C(O)C_{1-4}$ алкила;

R^9 в каждом случае независимо выбран из галогена, OH, CN, NO_2 , CHF_2 , CF_3 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, CH_2OH , CO_2H , $CO_2(C_{1-4}алкил)$, $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $-O(CHR^{10})_nC_{4-6}карбоцикла$ и $-(CR^{10}R^{10})_nC_{4-10}$ -членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из N и O, причем указанные алкил, алкокси, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^b ;

R^{10} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-4} алкила;

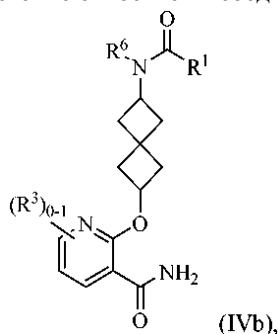
R^a в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-4} алкила, которые замещены 0-3 R^b ;

R^b в каждом случае независимо выбран из =O, галогена;

n в каждом случае независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4;

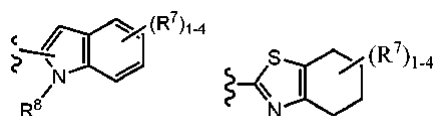
p в каждом случае независимо выбран из 0, 1 и 2.

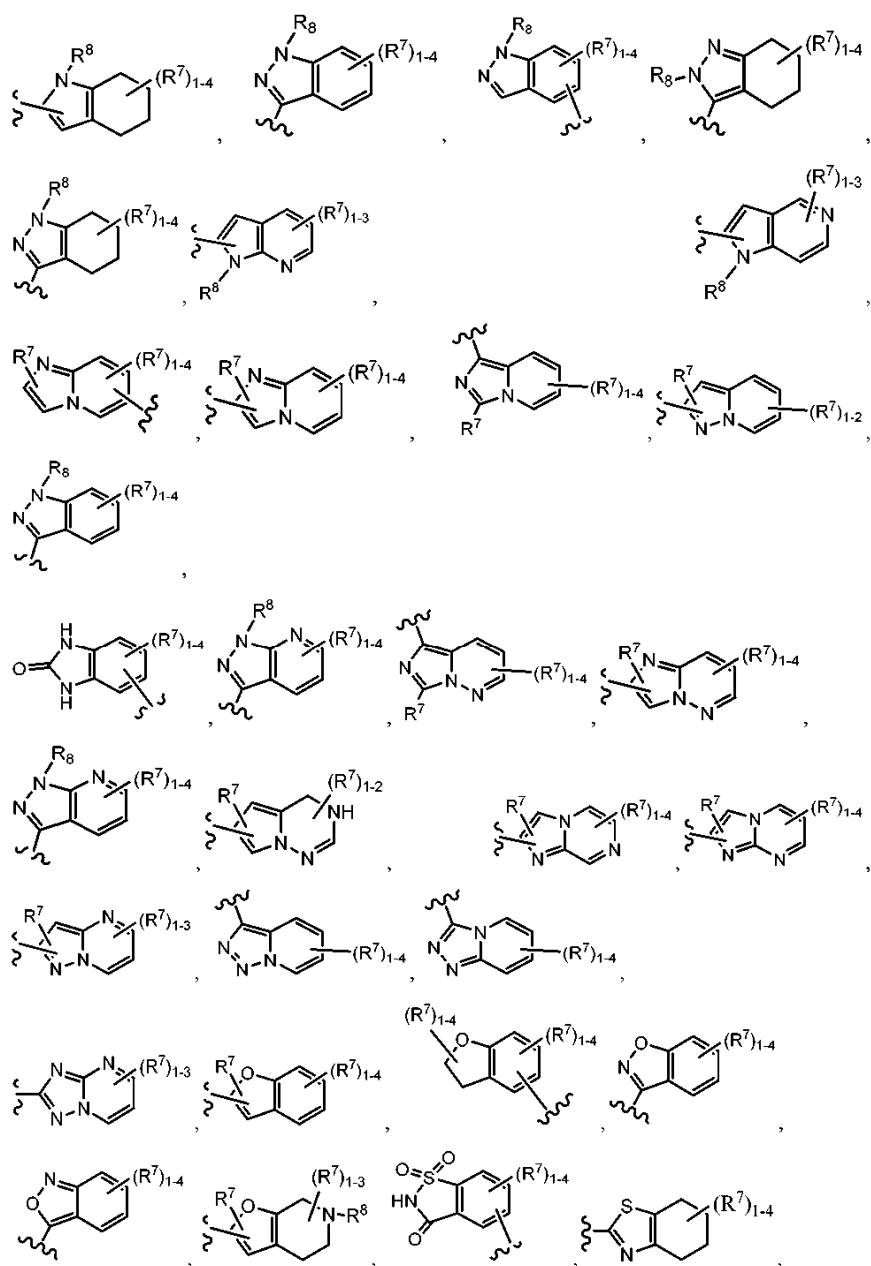
В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (IVb).

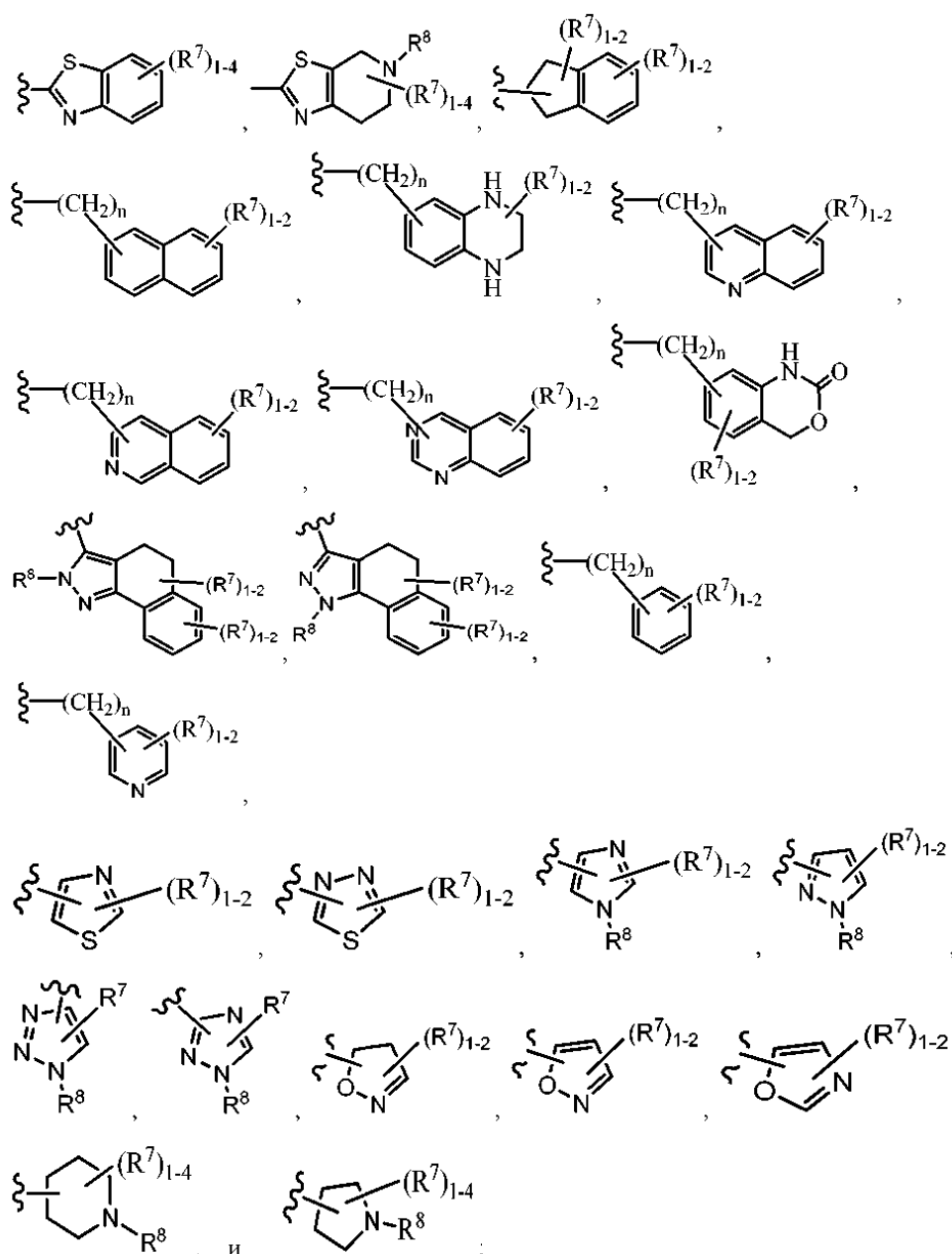


или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям,

где R^1 выбран из







R^3 представляет собой C_{1-4} алкокси;

R^7 в каждом случае независимо выбран из H, =O, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, CN, OH, CF_3 , $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCO(C_{1-4}алкил)$, $CH_2NHCO_2(C_{1-4}алкил)$, $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n-C_{3-6}карбоцикла$, $-O(CH_2)_n-4-6-членного$ гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, $(CH_2)_n-C_{3-6}карбоцикла$ и $-(CH_2)_n-4-6-членного$ гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR^8 , O и S(O)_p, причем указанные алкил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-1 R^9 ;

R^8 в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C(O) C_{1-4} алкила;

альтернативно, R^8 и R^8 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-9-членного гетероцикла, замещенного 0-2 R^9 ;

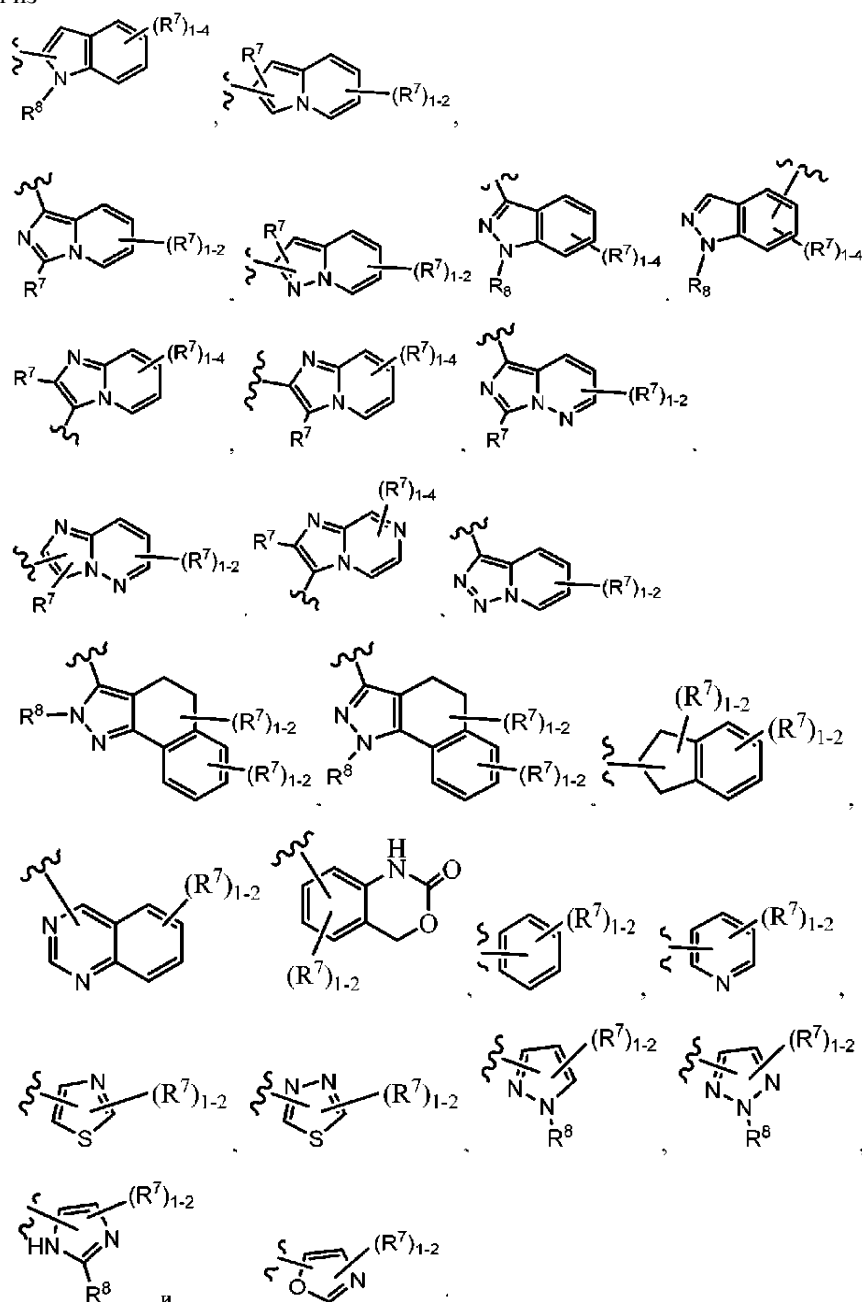
R^9 в каждом случае независимо выбран из галогена, OH, =O, CN, NO_2 , CHF_2 , CF_3 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, CH_2OH , CO_2H , $CO_2(C_{1-4}алкил)$, $CONH_2$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$ и $-(CR^{10}R^{10})_n-4-10-членного$ гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из N и O, причем указанные алкил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^b ;

R^{10} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-4} алкила;

R^a в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-4} алкила, которые замещены 0-3 R^b ; и

R^b в каждом случае независимо выбран из =O, галогена.

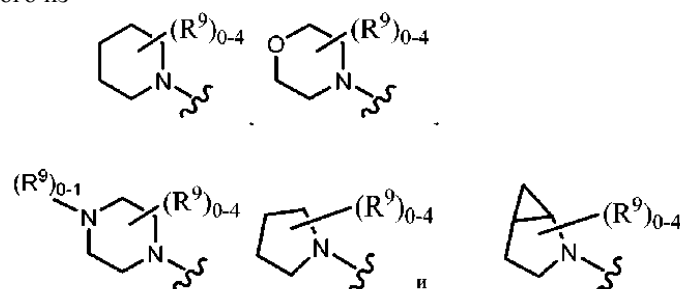
В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (IVb), где R^1 выбран из



R^7 в каждом случае независимо выбран из H, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-NR^8R^8$, C_{3-6} циклоалкила, фенила и $-(CH_2)_n$ -4-6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR^8 , O и $S(O)_p$, причем указанные алкил, алкоксил, циклоалкил фенил и гетероцикл замещены 0-1 R^9 ;

R^8 в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-4} алкила;

альтернативно, R^8 и R^8 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероцикла, выбранного из

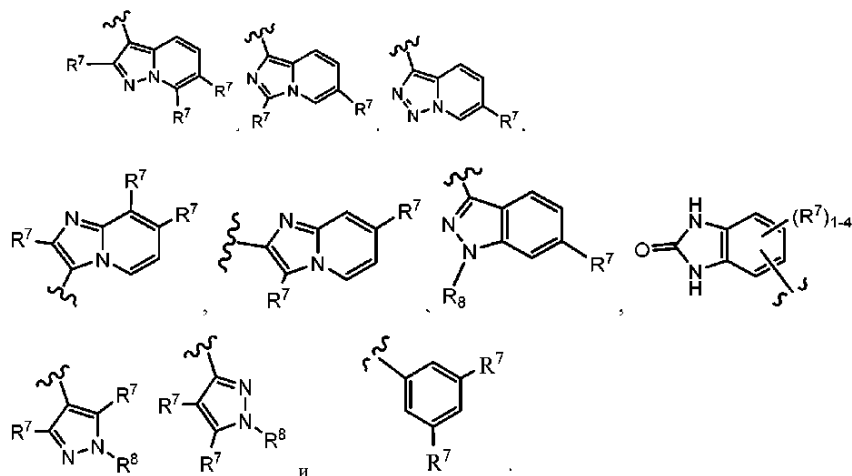


R⁹ в каждом случае независимо выбран из F, Cl, OH, =O, CN, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCONR^aR^a, C₃₋₆циклоалкила и 4-10-членного гетероцикла содержащего атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из N и O, причем указанные алкил, алкоксил, циклоалкил и гетероцикл замещены 0-4 R^b;

R^a в каждом случае независимо выбран из H и C₁₋₄алкила;

R^b в каждом случае независимо представляет собой галоген.

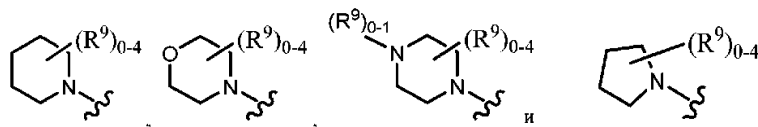
Следующий вариант относится к соединению формулы (IVb), где

 R^1 выбран из

R^7 в каждом случае независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-NR^8R^8$, C_{3-6} циклоалкила, фенила и 4-6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR^8 , O и $S(O)_p$, причем указанные алкил, алкоксил, циклоалкил, фенил и гетероцикл замещены 0-1 R^9 ;

R⁸ в каждом случае независимо выбран из H, C₁₋₄-алкила;

альтернативно, R⁸ и R⁸ взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероцикла, выбранного из

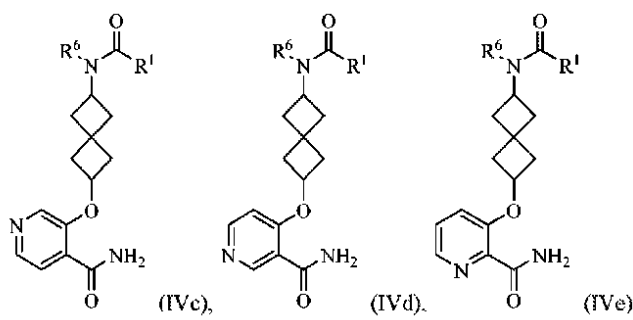


R^9 в каждом случае независимо выбран из F, Cl, OH, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, C_{3-6} циклоалкила и 4-10-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из N и O, причем указанные алкил, алкоксил, циклоалкил и гетероцикл замещены 0-4 R^b ;

R^a в каждом случае независимо выбран из H и C₁₋₄алкила;

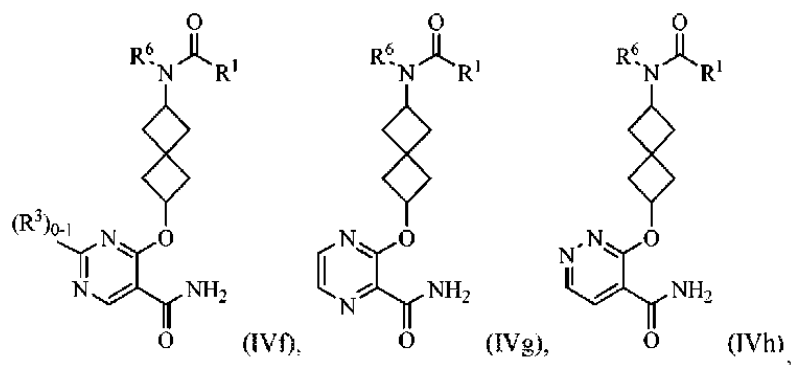
R^b в каждом случае независимо выбран из галогена.

Следующий вариант относится к Соединению: характеризующемуся формулой (IVc), формулой (IVd) или формулой (IVe):



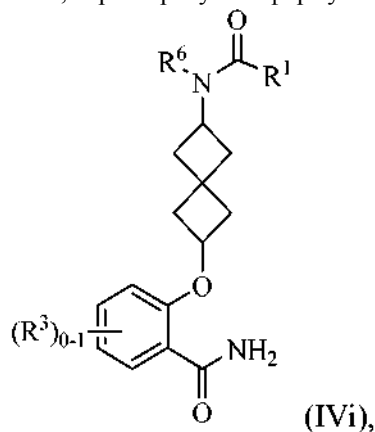
или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль.

В следующем варианте соединение, характеризуется формулой (IVf), формулой (IVg) или формулой (IVh):



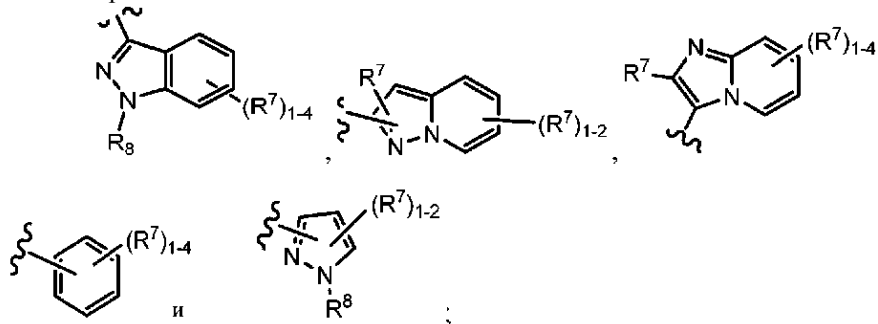
или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль.

В следующем варианте Соединение, характеризуется формулой (IVi)

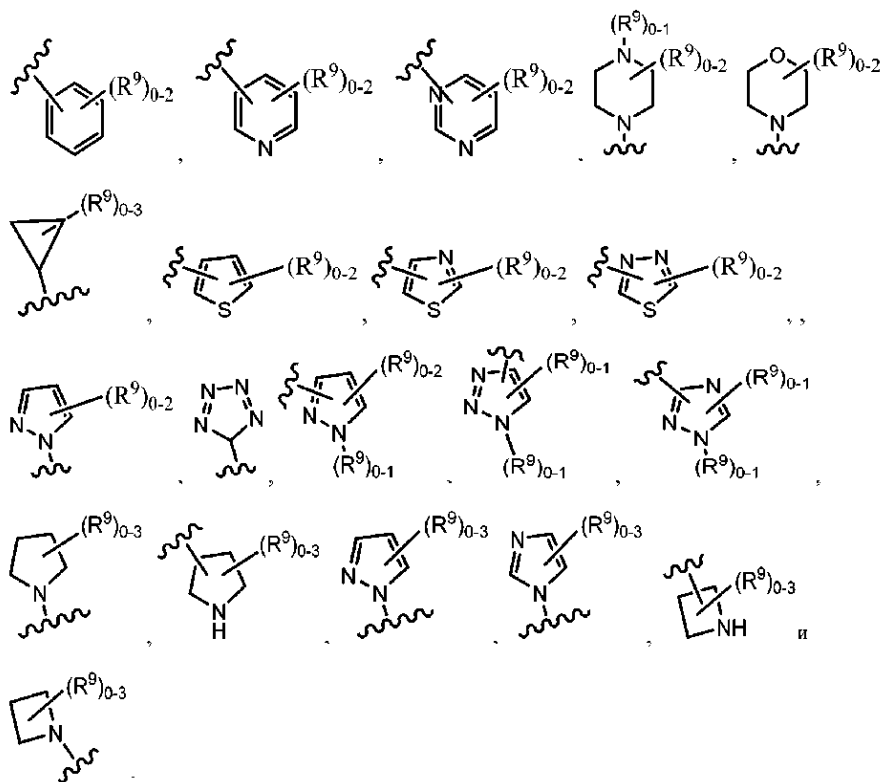


или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 независимо выбран из



R^3 в каждом случае независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{1-4} алкокси,



причем указанные алкил, алкенил и алкокси замещены 0-4 R^9 ;

R^7 в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-NR^8R^8$, $-O$ -4-6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, C_{3-6} циклоалкила, фенила и 4-6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR^8 , O и S(O)_p, причем указанные алкил, алкоксил, циклоалкил, фенил и гетероцикл замещены 0-1 R^9 ;

R^8 в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, $C(O)C_{1-4}$ алкила;

альтернативно, R^8 и R^8 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-6-членного гетероцикла, замещенного 0-2 R^9 ;

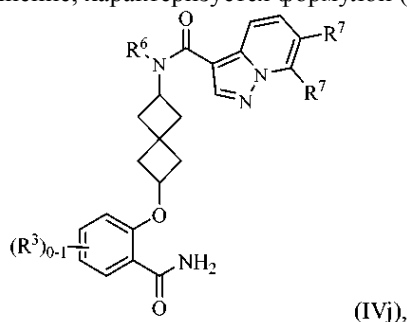
R^9 в каждом случае независимо выбран из галогена, OH, =O, CN, NO₂, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, CO₂H, CO₂(C_{1-4} алкил), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, S(O)_p(C_{1-4} алкил), $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-O(CHR^{10})_nC_{4-6}$ карбодикла и $-(CR^{10}R^{10})_n$ -4-10-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из N и O, причем указанные алкил, алкокси, карбодикл и гетероцикл замещены 0-4 R^9 ;

R^{10} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-4} алкила;

R^a в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-4} алкила, которые замещены 0-3 R^b ; и

R^b в каждом случае независимо выбран из =O, галогена.

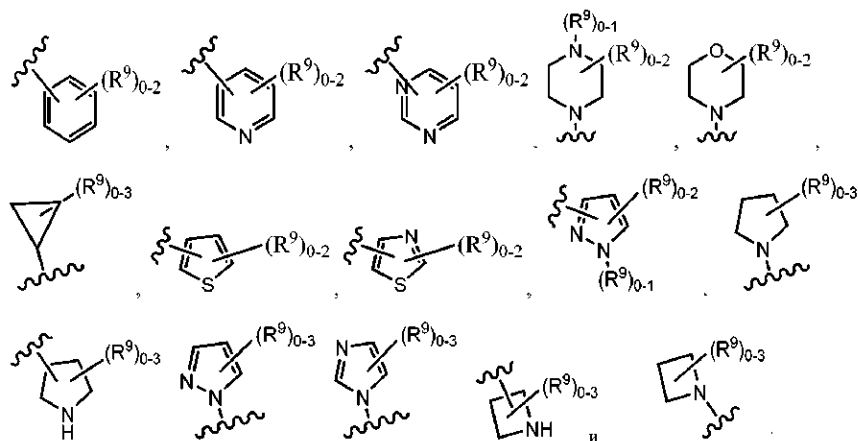
В следующем варианте Соединение, характеризуется формулой (IVj)



(IVj),

или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль,

где R^3 в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{1-4} алкокси,

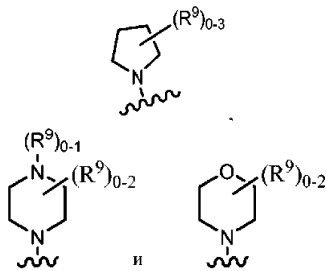


причем указанные алкил, алкенил и алкокси замещены 0-4 R^9 ;

R^7 в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, замещенного 0-1 R^9 , C_{1-4} алкокси, замещенного 0-1 R^9 , NR^8R^8 , C_{3-6} циклоалкила, -O-4-6-членного гетероцикла, и причем указанные алкил, алкокси, C_{3-6} циклоалкил, гетероцикл замещены 0-1 R^9 , и где гетероцикл содержит атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p;

R^8 в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-4} алкила;

альтернативно, R^8 и R^8 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-6-членного гетероцикла, выбранного из



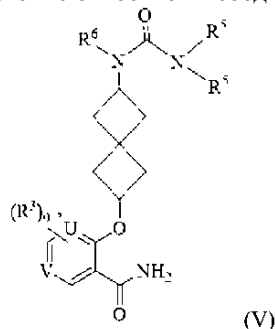
R^9 в каждом случае независимо выбран из галогена, OH, =O, CN, NO₂, CHF₂, CF₃, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, CO₂H, CO₂(C_{1-4} алкил), CH₂OC(O)NH(CH₂)₁₋₂C(O)OH, CONH₂, -(CH₂)_nNR^aR^a, -S(O)₂(C_{1-4} алкил), -O(CH₂)_n C_{4-6} карбоцикла и -(CR¹⁰R¹⁰)_n-4-10-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из N и O, причем указанные алкил, алкенил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^b ;

R^{10} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-4} алкила;

R^a в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-4} алкила, которые замещены 0-3 R^b ; и

R^b в каждом случае независимо выбран из =O, галогена

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (V).



или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям,

где U и V независимо выбраны из CH, CR³ и N;

R^5 в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, -(CR⁶R⁶)_n-фенила, причем указанные алкил, и фенил замещены 1-2 R^7 ;

альтернативно, R^5 и R^5 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 9-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и два гетероатома N, замещенного 1-2 R^7 ;

R^7 в каждом случае независимо выбран из H, =O, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, CN, OH, CF₃, -(CH₂)_n-NR⁸R⁸, -NHCO(C_{1-4} алкил), -CH₂NHCO₂(C_{1-4} алкил), -(CH₂)_n-CONR⁸R⁸, -O(CH₂)_n- C_{3-6} карбоцикла, -O(CH₂)_n-4-6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, -(CH₂)_n- C_{3-6} карбоцикла и -(CH₂)_n-4-6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4

гетероатома, выбранных из N, NR⁸, O и S(O)_p, причем указанные алкил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-1 R⁹;

R⁸ в каждом случае независимо выбран из H, C₁₋₄алкила, C(O)C₁₋₄алкила;

R⁹ в каждом случае независимо выбран из галогена, OH, CN, NO₂, CHF₂, CF₃, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄алкокси, CH₂OH, CO₂H, CO₂(C₁₋₄алкил), -(CHR¹⁰)_nNR^aR^a, -(CHR¹⁰)_nCONR^aR^a, C₄₋₆карбоцикла и -(CR¹⁰R¹⁰)_n-4-10-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из N и O, причем указанные алкил, алкокси, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^b;

R¹⁰ в каждом случае независимо выбран из H и C₁₋₄алкила;

R^a в каждом случае независимо выбран из H и C₁₋₄ алкила, которые замещены 0-3 R^b;

R^b в каждом случае независимо выбран из =O, галогена;

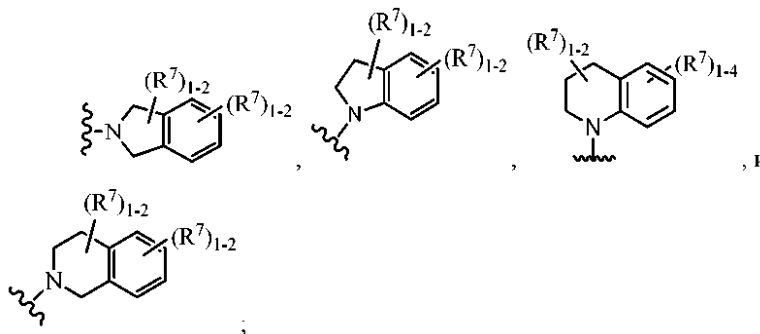
n в каждом случае независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4;

p в каждом случае независимо выбран из 0, 1 и 2.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (V), где

R⁵ выбран из H, C₁₋₄алкила, замещенного 1-2 R⁷,

альтернативно, R⁵ и R⁵ взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероцикла, выбранного из



R⁷ в каждом случае независимо выбран из H, галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, CN, OH, CF₃, -NR⁸R⁸, -(CH₂)_n-C₃₋₆карбоцикла и -(CH₂)_n-4-6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, причем указанные алкил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-1 R⁹.

R⁸ в каждом случае независимо выбран из H и C₁₋₄алкила;

R⁹ в каждом случае независимо выбран из галогена, OH, NO₂, CHF₂, CF₃, C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкокси, CH₂OH, CO₂H, CO₂(C₁₋₄алкил), CONH₂, -NH₂ и 4-10-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из N и O.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из любого подпериода соединений, приводимых в качестве примера в настоящем документе.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из группы, состоящей из

N-[6-(2-карбамоилфеноксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-5-метил-1-фенил-1H-пиразол-4-карбоксамид,

N-[6-(2-карбамоилфеноксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-1-метил-1H-индазол-3-карбоксамид,

N-[6-(2-карбамоилфеноксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамид,

N-[6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-6-(оксолан-3-илокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-[6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-3-метокси-4-(1H-пиразол-4-ил)бензамида,

2-({6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

3-({6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиразин-2-карбоксамида,

4-({6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиримидин-5-карбоксамида,

2-((6-{6-[(1,3-дифторпропан-2-ил)окси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-({6-[6-(3,3,3-трифторпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-({6-[6-(оксан-4-илокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

N-{6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил}-2,3-дигидро-1H-индол-1-карбоксамида,

N-{6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил}-5-циано-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-карбоксамида,

бензил-N-[6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]карбамата,

N-[(aR)-6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-[(aR)-6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-{6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил}-5-метокси-2,3-дигидро-1H-индол-1-карбоксамида,

N-[(aR)-6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-7-(3,3,3-трифторпропокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-[(aR)-6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-7-(3,3,3-трифторпропил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-[(aR)-6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-5-[2-(морфолин-4-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-[(aR)-6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-6-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

$N-[(aR)-6-(2\text{-карбамоилфенокси})\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}]-6-(2,2\text{-дифторэтоксипиразоло}[1,5\text{-а}]\text{пиридин-3-карбоксамида},$
 $N-[(aR)-6-(2\text{-карбамоилфенокси})\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}]-6-(3,3\text{-дифторпирролидин-1-ил})\text{пиразоло}[1,5\text{-а}]\text{пиридин-3-карбоксамида},$
 $N-[(aR)-6-(2\text{-карбамоилфенокси})\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}]-6\text{-}$
 $(\text{дифформетоксипиразоло}[1,5\text{-а}]\text{пиридин-3-карбоксамида},$
 $N-[(aR)-6-(2\text{-карбамоилфенокси})\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}]-7-(3,3\text{-дифторпирролидин-1-ил})\text{имидазо}[1,2\text{-а}]\text{пиридин-3-карбоксамида},$
 $N-[(aR)-6-(2\text{-карбамоилфенокси})\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}]-7-[2\text{-(пирролидин-1-ил)этоксимидазо}[1,2\text{-а}]\text{пиридин-3-карбоксамида},$
 $\text{метил-3-}[(3\text{-}\{[(aR)-6-(2\text{-карбамоилфенокси})\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}]\text{карбамоил}\}\text{пиразоло}[1,5\text{-а}]\text{пиридин-6-ил})\text{окси}]\text{азетидин-1-карбоксилата},$
 $N-[(aR)-6-(2\text{-карбамоилфенокси})\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}]-6-[(1,1\text{-диоксо-}1\lambda^6\text{-тиан-4-ил})\text{окси}]\text{пиразоло}[1,5\text{-а}]\text{пиридин-3-карбоксамида},$
 $N-[(aR)-6-(2\text{-карбамоилфенокси})\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}]-7\text{-(морфолин-4-ил)}\text{имидазо}[1,2\text{-а}]\text{пиридин-3-карбоксамида},$
 $N-[(aR)-6-(2\text{-карбамоилфенокси})\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}]-7\text{-циклопропил-6-(3-метансульфонилпропокси)}\text{пиразоло}[1,5\text{-а}]\text{пиридин-3-карбоксамида},$
 $N-[(aR)-6-(2\text{-карбамоилфенокси})\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}]-7\text{-циклопропил-6-(2-гидроксиэтоксипиразоло}[1,5\text{-а}]\text{пиридин-3-карбоксамида},$
 $N-[(aR)-6-(2\text{-карбамоилфенокси})\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}]-7\text{-циклопропил-6-(3,3,3-трифторпропокси)}\text{пиразоло}[1,5\text{-а}]\text{пиридин-3-карбоксамида},$
 $N-[(aR)-6-(2\text{-карбамоилфенокси})\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}]-6-(3,3,3\text{-трифторпропокси)}\text{пиразоло}[1,5\text{-а}]\text{пиридин-3-карбоксамида},$
 $N-[(aR)-6-(2\text{-карбамоилфенокси})\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}]-7\text{-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)}\text{имидазо}[1,2\text{-а}]\text{пиридин-3-карбоксамида},$
 $N-[(aR)-6-(2\text{-карбамоилфенокси})\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}]-7\text{-циклопропил-6-}[(1,1\text{-диоксо-}1\lambda^6\text{-тиан-4-ил})\text{окси}]\text{пиразоло}[1,5\text{-а}]\text{пиридин-3-карбоксамида},$
 $N-[(aR)-6-(2\text{-карбамоилфенокси})\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}]-7\text{-(4-метилпиперазин-1-ил)}\text{имидазо}[1,2\text{-а}]\text{пиридин-3-карбоксамида},$
 $N-[(aR)-6-(2\text{-карбамоилфенокси})\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}]-2,3\text{-дигидро-1Н-индол-1-карбоксамида},$
 $N-[(aR)-6-(2\text{-карбамоилфенокси})\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}]-5\text{-метокси-2,3-дигидро-1Н-индол-1-карбоксамида},$

$N-[(aR)-6-(2\text{-карбамоилфенокс})\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}]-5\text{-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-индол-1-карбоксамида},$
 $2-[(aR)-6-\{(4\text{-метоксифенилкарбамоил})\text{амино}\}\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}]\text{оксибензамида},$
 $N-[(aR)-6-(2\text{-карбамоилфенокс})\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}]-2,3\text{-дигидро-1H-изоиндол-2-карбоксамида},$
 $N-((aR)-6-((3\text{-карбамоилпиридин-2-ил})\text{окси})\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил})-7\text{-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло}[1,5\text{-a}]\text{пиридин-3-карбоксамида},$
 $2-((aR)-6-[6-(2\text{-гидрокси-2-метилпропокси})-7-(3,3,3\text{-трифторпропил})\text{пиразоло}[1,5\text{-a}]\text{пиридин-3-амидо}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил})\text{оксипиридин-3-карбоксамида},$
 $4-((aR)-6-[6-(2\text{-гидрокси-2-метилпропокси})\text{пиразоло}[1,5\text{-a}]\text{пиридин-3-амидо}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил})\text{оксипиридин-3-карбоксамида},$
 $3-((aR)-6-[6-(2\text{-гидрокси-2-метилпропокси})\text{пиразоло}[1,5\text{-a}]\text{пиридин-3-амидо}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил})\text{оксипиридин-4-карбоксамида},$
 $N-\{(aR)-6-[(3\text{-карбамоилпиридин-2-ил})\text{окси}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}-1-(2\text{-гидрокси-2-метилпропил})-6-(1\text{-метил-1H-пиразол-4-ил})-1\text{H-индазол-3-карбоксамида},$
 $2-((aR)-6-[8\text{-циклопропил-7-(2-фтор-2-метилпропокси)имидазо}[1,2\text{-a}]\text{пиридин-3-амидо}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил})\text{оксипиридин-3-карбоксамида},$
 $3-((aR)-6-[6-(2\text{-гидрокси-2-метилпропокси})\text{пиразоло}[1,5\text{-a}]\text{пиридин-3-амидо}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил})\text{оксипиридазин-4-карбоксамида},$
 $2-((aR)-6-[7\text{-циклопропил-6-(2-фтор-2-метилпропокси)}\text{пиразоло}[1,5\text{-a}]\text{пиридин-3-амидо}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил})\text{оксипиридин-3-карбоксамида},$
 $N-\{(aR)-6-[(3\text{-карбамоилпиридин-2-ил})\text{окси}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}-1-(2\text{-гидрокси-2-метилпропил})-5-(1\text{-метил-1H-пиразол-4-ил})-1\text{H-индазол-3-карбоксамида},$
 $2-(((aR)-6-\{3-[1\text{-(диформетил)-1H-пиразол-4-ил}]-5\text{-метансульфонилбензамидо}\}\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил})\text{окси})\text{пиридин-3-карбоксамида},$
 $2-((aR)-6-[3\text{-метансульфонил-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)}\text{бензамидо}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил})\text{оксипиридин-3-карбоксамида},$
 $2-(((aR)-6-\{3\text{-метансульфонил-5-[1-(}^2\text{H}_3\text{)метил-1H-пиразол-4-ил}]\text{бензамидо}\}\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил})\text{окси})\text{пиридин-3-карбоксамида},$
 $2-((aR)-6-[3-(1\text{-метил-1H-пиразол-4-ил})\text{бензамидо}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил})\text{оксипиридин-3-карбоксамида},$
 $2-(((aR)-6-\{3'\text{-метансульфонил-[1,1'-бифенил]-3-амидо}\}\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил})\text{окси})\text{пиридин-3-карбоксамида},$

2-((*aR*)-6-[3-бром-5-(3,3,3-трифторпропокси)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-5-(3,3,3-трифторпропокси)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[3'-метансульфонил-5-(3,3,3-трифторпропокси)-[1,1'-бифенил]-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-{6-метоксинимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-(((*aR*)-6-{6-хлор-8-метоксинимидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[6-(2,2,2-трифторэтокси)нимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-(((*aR*)-6-{6-хлорнимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

N2-{(*aR*)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил}нимидазо[1,2-*a*]пиридин-2,6-дикарбоксамида,

2-((*aR*)-6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[8-циклопропил-7-(2-гидрокси-2-метилпропокси)нимидазо[1,2-*a*]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

N-{(*aR*)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил}-1-метил-1Н-индазол-3-карбоксамида,

N-((*aR*)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-5-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3а,7а-дигидро-1Н-индазол-3-карбоксамида,

N-{(*aR*)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил}-1-метил-1Н-индазол-5-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-7-(2-оксопиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

N-{(*aR*)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил}-1-метил-1Н-индол-2-карбоксамида,

2-(((*aR*)-6-{нимидазо[1,2-*a*]пиридин-7-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

$N-\{(aR)-6-[(3\text{-карбамоилпиридин-2-ил)окси}]спиро[3.3]гептан-2\text{-ил}\}$ хинолин-3-карбоксамида,
 $2-\{[(aR)-6-(1\text{-фенил-1Н-пиразол-4-амидо})спиро[3.3]гептан-2\text{-ил}]\text{окси}\}$ пиридин-3-карбоксамида,
 $2-\{[(aR)-6-[4-(1\text{Н-пиразол-1-ил})бензамидо]]спиро[3.3]гептан-2\text{-ил}\}\text{окси}$ пиридин-3-карбоксамида,
 $2-\{[(aR)-6-\{\text{имидазо}[1,2\text{-а}]\text{пиридин-2-амидо}\}]спиро[3.3]гептан-2\text{-ил}\}\text{окси}$ пиридин-3-карбоксамида,
 $2-\{[(aR)-6-\{6\text{-цианоимидазо}[1,2\text{-а}]\text{пиридин-2-амидо}\}]спиро[3.3]гептан-2\text{-ил}\}\text{окси}$ пиридин-3-карбоксамида,
 $2-\{[(aR)-6-(3\text{-}i\text{трет-бутил-1-метил-1Н-пиразол-5-амидо})спиро[3.3]гептан-2\text{-ил}]\text{окси}\}$ пиридин-3-карбоксамида,
 $N-\{(aR)-6-[(3\text{-карбамоилпиридин-2-ил)окси}]спиро[3.3]гептан-2\text{-ил}\}-1-[2-(2\text{-метоксиэтокс})этил]-1\text{Н-индазол-3-карбоксамида},$
 $2-\{[(aR)-6-[3\text{-метокси-4-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил})бензамидо]]спиро[3.3]гептан-2\text{-ил}\}\text{окси}$ пиридин-3-карбоксамида,
 $2-\{[(aR)-6-\{6-[2-(\text{диметиламино})этокс}]пиразоло[1,5\text{-а}]\text{пиридин-3-амидо}\}]спиро[3.3]гептан-2\text{-ил}\}\text{окси}$ пиридин-3-карбоксамида,
 $6\text{-бром-}N-\{(aR)-6-[(3\text{-карбамоилпиридин-2-ил)окси}]спиро[3.3]гептан-2\text{-ил}\}-1-[2-(2\text{-гидрокси-2-метилпропил})-1\text{Н-индазол-3-карбоксамида},$
 $2-\{[(aR)-6-[6-(3,3,3\text{-трифторпропокси})пиразоло[1,5\text{-а}]\text{пиридин-3-амидо}]]спиро[3.3]гептан-2\text{-ил}\}\text{окси}$ пиридин-3-карбоксамида,
 $2-\{[(aR)-6-(1,3\text{-диметил-1Н-пиразол-5-амидо})спиро[3.3]гептан-2\text{-ил}]\text{окси}\}$ пиридин-3-карбоксамида,
 $2-\{[(aR)-6-[5-(\text{циклопропилметокс})-1\text{-метил-1Н-пиразол-3-амидо}]]спиро[3.3]гептан-2\text{-ил}\}\text{окси}$ пиридин-3-карбоксамида,
 $2-\{[(aR)-6-(3\text{-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-амидо})спиро[3.3]гептан-2\text{-ил}]\text{окси}\}$ пиридин-3-карбоксамида,
 $2-\{[(aR)-6-[1\text{-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-амидо}]]спиро[3.3]гептан-2\text{-ил}\}\text{окси}$ пиридин-3-карбоксамида,
 $2-\{[(aR)-6-[1\text{-метил-5-(2,2,3,3\text{-тетрафторпропокси})-1Н-пиразол-3-амидо}]]спиро[3.3]гептан-2\text{-ил}\}\text{окси}$ пиридин-3-карбоксамида,
 $2-\{[(aR)-6-[4\text{-метил-2-(пиридин-2-ил)-1,3\text{-тиазол-5-амидо}]]спиро[3.3]гептан-2\text{-ил}\}\text{окси}$ пиридин-3-карбоксамида,

2- $\{[(aR)-6-(1\text{-метил-3-фенил-1H-пиразол-5-амидо})\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}\text{окси}\}$ пиридин-3-карбоксамида,

2- $\{[(aR)-6-[2-(3,3\text{-дифторазетидин-1-ил})-4\text{-метил-1,3-тиазол-5-амидо}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}\text{окси}\}$ пиридин-3-карбоксамида,

2- $\{[(aR)-6-[1\text{-метил-5-(3,3,3-трифторпропокси)-1H-пиразол-3-амидо}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}\text{окси}\}$ пиридин-3-карбоксамида,

2- $\{[(aR)-6-[2-(3,3\text{-дифторпирролидин-1-ил})-4\text{-метил-1,3-тиазол-5-амидо}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}\text{окси}\}$ пиридин-3-карбоксамида,

5-бром-N- $\{[(aR)-6-[(3\text{-карбамоилпиридин-2-ил})\text{окси}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}-1-(2\text{-гидрокси-2-метилпропил})\text{-1H-индазол-3-карбоксамида}$,

2- $\{[(aR)-6-[1-(2\text{-гидрокси-2-метилпропил})\text{-1H-пирроло}[2,3\text{-b}]\text{пиридин-3-амидо}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}\text{окси}\}$ пиридин-3-карбоксамида,

2- $\{[(aR)-6-[5-(2,2\text{-дифторэтокси})\text{-1-метил-1H-пиразол-3-амидо}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}\text{окси}\}$ пиридин-3-карбоксамида,

2- $\{[(aR)-6-(4\text{-метил-2-фенил-1,3-тиазол-5-амидо})\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}\text{окси}\}$ пиридин-3-карбоксамида,

N- $\{[(aR)-6-[(3\text{-карбамоилпиридин-2-ил})\text{окси}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}-6\text{-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил})\text{-1H-индазол-3-карбоксамида}$,

N- $\{[(aR)-6-[(3\text{-карбамоилпиридин-2-ил})\text{окси}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}-1-(2\text{-гидрокси-2-метилпропил})\text{-6-(трифторметокси})\text{-1H-индазол-3-карбоксамида}$,

2- $\{[(aR)-6-[6\text{-метокси-7-(3,3,3-трифторпропил)пиразоло}[1,5\text{-a}]\text{пиридин-3-амидо}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}\text{окси}\}$ пиридин-3-карбоксамида,

2- $\{[(aR)-6-[6\text{-метоксипиразоло}[1,5\text{-a}]\text{пиридин-3-амидо}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}\text{окси}\}$ пиридин-3-карбоксамида,

2- $\{[(aR)-6-[6-(2\text{-гидрокси-2-метилпропокси})\text{-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло}[1,5\text{-a}]\text{пиридин-3-амидо}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}\text{окси}\}$ пиридин-3-карбоксамида,

N- $\{[(aR)-6-[(3\text{-карбамоилпиридин-2-ил})\text{окси}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}-1-(2\text{-гидрокси-2-метилпропил})\text{-1H-индазол-3-карбоксамида}$,

N- $\{[(aR)-6-[(3\text{-карбамоилпиридин-2-ил})\text{окси}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}-1\text{-(дифторметил)-6-фтор-1H-индазол-3-карбоксамида}$,

N- $\{[(aR)-6-[(3\text{-карбамоилпиридин-2-ил})\text{окси}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}-2\text{-оксо-6-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-4-карбоксамида}$,

N- $\{[(aR)-6-[(3\text{-карбамоилпиридин-2-ил})\text{окси}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}-6\text{-фтор-1-(3,3,3-трифторпропил})\text{-1H-индазол-3-карбоксамида}$,

N- $\{(aR)$ -6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил}-1-
 (дифторметил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамида,
 2- $\{(aR)$ -6-[7-циклопропил-6-(3,3,3-трифторпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-
 амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,
 N- $\{(aR)$ -6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил}-1-
 (дифторметил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1H-индазол-3-карбоксамида,
 2- $\{[(aR)$ -6-(3-метансульфонилбензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил]окси}пиридин-3-
 карбоксамида,
 2- $\{[(aR)$ -6-(4-*трет*-бутилпиридин-2-амидо)спиро[3.3]гептан-2-ил]окси}пиридин-3-
 карбоксамида,
 N- $\{(aR)$ -6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил}-1-
 (дифторметил)-6-[1-($^2\text{H}_3$)метил-1H-пиразол-4-ил]-1H-индазол-3-карбоксамида,
 N- $\{(aR)$ -6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил}-1-
 (дифторметил)-6-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-1H-индазол-3-карбоксамида,
 2- $\{(aR)$ -6-[3-*трет*-бутил-1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-5-
 амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,
 2- $\{(aR)$ -6-[3-*трет*-бутил-1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-5-
 амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,
 2- $\{(aR)$ -6-[6-(3,3,3-трифторпропокси)-7-(3,3,3-
 трифторпропил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-
 карбоксамида,
 2- $\{[(aR)$ -6- $\{6-[(1E)$ -3,3,3-трифторпроп-1-ен-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-
 амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,
 N- $\{(aR)$ -6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил}-6-(3,3,3-
 трифторпропокси)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-индазол-3-карбоксамида,
 2- $\{(aR)$ -6-[6-(3,3,3-трифторпропил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-
 амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,
 2- $\{[(aR)$ -6-(3-бром-5-метансульфонилбензамидо)спиро[3.3]гептан-2-
 ил]окси}пиридин-3-карбоксамида,
 2- $\{[(aR)$ -6- $\{6-[2-(1H$ -имидазол-1-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-
 амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,
 2- $\{[(aR)$ -6- $\{6-[2-(2$ -метоксиэтокси)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-
 амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,
 2- $\{(aR)$ -6-[6-(4,4,4-трифторбутокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-
 амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[6-(3-метокси-3-метилбутокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-(((*aR*)-6-{6-[3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-(((*aR*)-6-{6-[2-(трифторметокси)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-(((*aR*)-6-(6-{2-[(4*S*)-2-оксо-1,3-оксазолидин-4-ил]этокси}пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо)спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

N-{(*aR*)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил}-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1*H*-индазол-3-карбоксамида,

2-(((*aR*)-6-{6-[2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[1-(пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[2-(пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-4-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-(((*aR*)-6-{3-[метил(фенил)сульфамоил]бензамидо}спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

1-бензил-N-{(*aR*)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил}-1*H*-индазол-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[3-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[3-(1*H*-пиразол-1-ил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[4-метил-2-(пиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[2-(4-метоксифенил)-1,3-тиазол-4-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-(((*aR*)-6-{2-[(пропан-2-ил)сульфамоил]бензамидо}спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[6-хлор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[2-(1*H*-1,3-бензодиазол-2-ил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-(((aR)-6-{3-[(1H-имидазол-1-ил)метил]бензамидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-(((aR)-6-{3-(5-метил-1H-1,2,3,4-тетразол-1-ил)бензамидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-(((aR)-6-{3-[2-(4-метоксифенил)этил]бензамидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-(((aR)-6-{4-(1,3-бензотиазол-2-ил)-1,3-тиазол-2-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-(((aR)-6-{4-(пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-2-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-(((aR)-6-{2-(1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-1,3-тиазол-4-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-(((aR)-6-{3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензамидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-(((aR)-6-(2-хлор-4-фтор-5-сульфамонилбензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидробензо[d]изотиазол-6-карбоксамид-1,1-диоксида,

2-(((aR)-6-(4-фтор-3-сульфамонилбензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбоксамид,

2-(((aR)-6-(4-хлор-3-сульфамонилбензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-(((aR)-6-{6-хлоримидазо[1,2-a]пиридин-2-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-хлор-1-метил-1H-индол-2-карбоксамид,

2-(((aR)-6-(5-циано-2-фторбензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-(((aR)-6-(3-циано-4-фторбензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-(((aR)-6-(3-циано-5-фторбензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

2- $\{[(aR)$ -6-(3-цианобензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил]окси $\}$ пиридин-3-карбоксамида,

N- $\{[(aR)$ -6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил $\}$ изохинолин-3-карбоксамида,

2- $\{[(aR)$ -6- $\{3'$ -циано-[1,1'-бифенил]-4-амидо $\}$ спиро[3.3]гептан-2-ил]окси $\}$ пиридин-3-карбоксамида,

N- $\{[(aR)$ -6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил $\}$ -6-(4-цианофенил)пиридин-3-карбоксамида,

2- $\{[(aR)$ -6- $\{3'$ -фтор-[1,1'-бифенил]-4-амидо $\}$ спиро[3.3]гептан-2-ил]окси $\}$ пиридин-3-карбоксамида,

2- $\{[(aR)$ -6-(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-амидо)спиро[3.3]гептан-2-ил]окси $\}$ пиридин-3-карбоксамида,

2- $\{[(aR)$ -6-(4-метил-2-фенил-1,3-оксазол-5-амидо)спиро[3.3]гептан-2-ил]окси $\}$ пиридин-3-карбоксамида,

2- $\{[(aR)$ -6-(5-фенил-1,3-оксазол-4-амидо)спиро[3.3]гептан-2-ил]окси $\}$ пиридин-3-карбоксамида,

2- $\{[(aR)$ -6-[7-(2-гидрокси-2-метилпропокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил $\}$ окси $\}$ пиридин-3-карбоксамида,

2- $\{[(aR)$ -6-[7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил $\}$ окси $\}$ -6-метоксипиридин-3-карбоксамида,

2- $\{[(aR)$ -6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-7-(3,3,3-трифторпропил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил $\}$ окси $\}$ -6-метоксипиридин-3-карбоксамида,

N- $\{[(aR)$ -6-[(3-карбамоил-6-метоксипиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил $\}$ -5-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-индазол-3-карбоксамида,

2- $\{[(aR)$ -6- $\{8$ -циклопропилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо $\}$ спиро[3.3]гептан-2-ил]окси $\}$ пиридин-3-карбоксамида,

6-(бензилокси)-N- $\{[(aR)$ -6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил $\}$ -1-(диформетил)-1Н-индазол-3-карбоксамида,

6-бром-N- $\{[(aR)$ -6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил $\}$ -1-(диформетил)-1Н-индазол-3-карбоксамида,

N- $\{[(aR)$ -6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил $\}$ -6-фтор-1-метил-1Н-индазол-3-карбоксамида,

$N-\{(aR)-6-[(3\text{-карбамоилпиридин-2-ил})\text{окси}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}-6\text{-фтор-1-}$
 $(^2\text{H}_3)\text{метил-1H-индазол-3-карбоксамида},$
 $N-\{(aR)-6-[(3\text{-карбамоилпиридин-2-ил})\text{окси}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}-1-(2,2\text{-}$
 $\text{дифторэтил})-6\text{-фтор-1H-индазол-3-карбоксамида},$
 $N-\{(aR)-6-[(3\text{-карбамоилпиридин-2-ил})\text{окси}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}-6\text{-фтор-2-}$
 $(^2\text{H}_3)\text{метил-2H-индазол-3-карбоксамида},$
 $N-\{(aR)-6-[(3\text{-карбамоилпиридин-2-ил})\text{окси}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}-1\text{-}$
 $(\text{дифторметил})-6-(3\text{-метоксифенил})\text{-1H-индазол-3-карбоксамида},$
 $2-\{((aR)-6-[7-(\text{пирролидин-1-ил})-[1,2,4]\text{триазоло}[4,3\text{-a}]\text{пиридин-3-}$
 $\text{амидо})\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}\text{окси}]\text{пиридин-3-карбоксамида},$
 $2-\{((aR)-6-[7-(\text{морфолин-4-ил})-[1,2,4]\text{триазоло}[4,3\text{-a}]\text{пиридин-3-}$
 $\text{амидо})\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}\text{окси}]\text{пиридин-3-карбоксамида},$
 $2-\{((aR)-6-[3\text{-циано-5-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)бензамидо}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-}$
 $\text{ил}\}\text{окси}]\text{пиридин-3-карбоксамида},$
 $2-\{((aR)-6-[3\text{-циано-5-[1-(}^2\text{H}_3)\text{метил-1H-пиразол-4-ил}]\text{бензамидо}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-}$
 $2\text{-ил}\}\text{окси}]\text{пиридин-3-карбоксамида},$
 $2-\{((aR)-6-[3\text{-циано-5-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)бензамидо}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-}$
 $2\text{-ил}\}\text{окси}]\text{пиридин-3-карбоксамида},$
 $2-\{((aR)-6-[3\text{-циано-5-циклопропилбензамидо}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-}$
 $\text{ил}\}\text{окси}]\text{пиридин-3-карбоксамида},$
 $2-\{((aR)-6-[3\text{-циано-5-[1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-}$
 $\text{ил}]\text{бензамидо}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}\text{окси}]\text{пиридин-3-карбоксамида},$
 $2-\{((aR)-6-[3\text{-циано-5-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)бензамидо}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-}$
 $2\text{-ил}\}\text{окси}]\text{пиридин-3-карбоксамида},$
 $2-\{((aR)-6-[3\text{-циано-5-(2-метил-1,3-бензотиазол-5-ил)бензамидо}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-}$
 $2\text{-ил}\}\text{окси}]\text{пиридин-3-карбоксамида},$
 $2-\{((aR)-6-[3\text{-циано-5-[1-(2-метилпропил)-1H-пиразол-4-}$
 $\text{ил}]\text{бензамидо}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}\text{окси}]\text{пиридин-3-карбоксамида},$
 $2-\{((aR)-6-[3\text{-циано-5-[4-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-5-}$
 $\text{ил}]\text{бензамидо}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}\text{окси}]\text{пиридин-3-карбоксамида},$
 $2-\{((aR)-6-[3\text{-циано-5-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-}$
 $\text{ил)бензамидо}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}\text{окси}]\text{пиридин-3-карбоксамида},$
 $2-\{((aR)-6-[3\text{-циано-5-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)бензамидо}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-}$
 $\text{ил}\}\text{окси}]\text{пиридин-3-карбоксамида},$

2-(((*aR*)-6-[3-циано-5-(6-цианопиридин-3-ил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-(((*aR*)-6-[3-циано-5-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-(((*aR*)-6-[3-циано-5-[3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-(((*aR*)-6-[3-циано-5-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-(((*aR*)-6-[3-циано-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-(((*aR*)-6-[5-циано-3'-метансульфонил-[1,1'-бифенил]-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-(((*aR*)-6-[3-циано-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-(((*aR*)-6-[3-циано-5-[1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-(((*aR*)-6-(3-циано-5-{4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил}бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-(((*aR*)-6-(3-циано-5-{5-метил-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил}бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-(((*aR*)-6-[3-циано-5-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

N-[6-(2-карбамоил-6-метоксифенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-[6-(2-карбамоил-6-метоксифенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-[6-(2-карбамоил-5-метоксифенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-[6-(2-карбамоил-5-метоксифенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-[6-(2-карбамоил-4-метоксифенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-[6-(2-карбамоил-4-метоксифенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-[6-(2-карбамоил-6-метилфенокс)спиро[3.3]гептан-2-ил]-7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокс)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-[6-(2-карбамоил-5-метилфенокс)спиро[3.3]гептан-2-ил]-6-(2-гидрокси-2-метилпропокс)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-[6-(2-карбамоил-4-метилфенокс)спиро[3.3]гептан-2-ил]-7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокс)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-[6-(2-карбамоил-5-метилфенокс)спиро[3.3]гептан-2-ил]-7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокс)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-[6-(2-карбамоил-4-метилфенокс)спиро[3.3]гептан-2-ил]-6-(2-гидрокси-2-метилпропокс)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-{6-[2-карбамоил-5-(дифторметокс)фенокс]спиро[3.3]гептан-2-ил}-6-(2-гидрокси-2-метилпропокс)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-[6-(2-карбамоил-5-хлорфенокс)спиро[3.3]гептан-2-ил]-6-(2-гидрокси-2-метилпропокс)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-{6-[2-карбамоил-5-(1Н-имидазол-1-ил)фенокс]спиро[3.3]гептан-2-ил}-6-(2-гидрокси-2-метилпропокс)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-{6-[2-карбамоил-5-(пиримидин-2-ил)фенокс]спиро[3.3]гептан-2-ил}-6-(2-гидрокси-2-метилпропокс)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-{6-[2-карбамоил-5-(1Н-пиразол-1-ил)фенокс]спиро[3.3]гептан-2-ил}-6-(2-гидрокси-2-метилпропокс)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-{6-[2-карбамоил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенокс]спиро[3.3]гептан-2-ил}-6-(2-гидрокси-2-метилпропокс)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-{6-[2-карбамоил-5-(пиридин-4-ил)фенокс]спиро[3.3]гептан-2-ил}-6-(2-гидрокси-2-метилпропокс)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-{6-[5-(азетидин-3-ил)-2-карбамоилфенокс]спиро[3.3]гептан-2-ил}-6-(2-гидрокси-2-метилпропокс)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-{6-[2-карбамоил-5-(пирролидин-1-ил)фенокс]спиро[3.3]гептан-2-ил}-6-(2-гидрокси-2-метилпропокс)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

6-(2-гидрокси-2-метилпропокс)-N-(6-{[2'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил]окс)спиро[3.3]гептан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-[6-({2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил}окс)спиро[3.3]гептан-2-ил]-6-(2-гидрокси-2-метилпропокс)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-{6-[2-карбамоил-5-(морфолин-4-ил)фенокс]спиро[3.3]гептан-2-ил}-6-(2-гидрокси-2-метилпропокс)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-{6-[2-карбамоил-5-(6-фторпиридин-2-ил)феноксиспиро[3.3]гептан-2-ил]-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

метил-5-[4-карбамоил-3-(6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]фенил]пиридин-3-карбоксилата,

2-метоксиэтил-N-{5-[4-карбамоил-3-(6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]фенил]пиридин-2-ил}карбамата,

N-(6-{2-карбамоил-5-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]феноксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-{6-[2-карбамоил-5-(6-метоксипиридин-2-ил)феноксиспиро[3.3]гептан-2-ил]-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-{6-[5-(6-аминопиридин-2-ил)-2-карбамоилфеноксиспиро[3.3]гептан-2-ил]-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-{6-[2-карбамоил-5-(пиридин-2-ил)феноксиспиро[3.3]гептан-2-ил]-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-N-(6-{[3'-(2,2,2-трифторэтоксиспиро[3.3]гептан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-N-[6-{[3'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил]оксиспиро[3.3]гептан-2-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-N-[6-{[3'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил]оксиспиро[3.3]гептан-2-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-(6-{[3'-(диформетил)-[1,1'-бифенил]-4-ил]оксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-[6-{[3'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил]оксиспиро[3.3]гептан-2-ил]-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-N-(6-{[3'-(триформетил)-[1,1'-бифенил]-4-ил]оксиспиро[3.3]гептан-2-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-[6-{[3'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил]оксиспиро[3.3]гептан-2-ил]-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-N-(6-{[3'-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил]оксиспиро[3.3]гептан-2-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-(6-{[3'-(5-амино-4-циано-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил]окси}спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-N-(6-{[3'-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил]окси}спиро[3.3]гептан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-{6-[2-карбамоил-5-(6-хлорпиридин-2-ил)фенокси]спиро[3.3]гептан-2-ил}-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

3-([4'-карбамоил-3'-({6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил]метокси)карбонил)амино]пропановой кислоты,

трет-бутил-3-([4'-карбамоил-3'-({6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил]метокси)карбонил)амино]пропаноата,

5-фтор-3'-({6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)-N3-пропил-[1,1'-бифенил]-3,4'-дикарбоксамида,

N-(6-{[3'-(аминометил)-[1,1'-бифенил]-4-ил]окси}спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-[6-({3'-циано-5'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-[6-({3'-циано-5'-нитро-[1,1'-бифенил]-4-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

4'-карбамоил-3'-({6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)-[1,1'-бифенил]-3,5-дикарбоновой кислоты,

N-{6-[2-карбамоил-5-(пиридин-3-ил)фенокси]спиро[3.3]гептан-2-ил}-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

2-амино-2-[4'-карбамоил-3'-({(aR)-6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил]уксусной кислоты,

N-(6-{[3',5'-бис(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил]окси}спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-[6-(2-карбамоил-5-гидроксифенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-({(aR)-6-[5-(3-аминоазетидин-1-ил)-2-карбамоилфенокси]спиро[3.3]гептан-2-ил}-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-(6-{[3'-(2-аминоэтил)-[1,1'-бифенил]-4-ил]окси}спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-(6-{2-карбамоил-5-[3-(диметиламино)пропил]фенокси}спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-(6-{2-карбамоил-5-[3-(диметиламино)пропил]фенокси}спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-(6-{2-карбамоил-5-[3-(морфолин-4-ил)пропил]фенокси}спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-(6-{2-карбамоил-5-[3-(морфолин-4-ил)пропил]фенокси}спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-(6-{2-карбамоил-5-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]фенокси}спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-(6-{2-карбамоил-5-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]фенокси}спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-[6-(2-карбамоил-4,6-дифторфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-[6-(2-карбамоил-4,6-дифторфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-[6-(2-карбамоил-4-фторфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-[6-(2-карбамоил-4-фторфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-[6-(5-бром-2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-[6-(2-карбамоил-5-циклопропилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-[6-(2-карбамоил-5-циклопропилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-{6-[2-карбамоил-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенокси]спиро[3.3]гептан-2-ил}-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-{(aR)-6-[2-карбамоил-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенокси]спиро[3.3]гептан-2-ил}-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-{6-[2-карбамоил-5-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)фенокси]спиро[3.3]гептан-2-ил}-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-(6-{2-карбамоил-5-[1-(оксан-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил]фенокси}спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-(6-{2-карбамоил-5-[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил]фенокси}спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

3-фтор-3'-({6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)-[1,1'-бифенил]-4,4'-дикарбоксамида,

N-[6-(2-карбамоил-5-{5-[(морфолин-4-ил)метил]тиофен-2-ил}фенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

этил-2-[4'-карбамоил-3'-({6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил]ацетата,

6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-N-[6-({3',4',5'-трифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-N-[6-({3'-метансульфонил-[1,1'-бифенил]-4-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N3-[2-(диметиламино)этил]-3'-({6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)-[1,1'-бифенил]-3,4'-дикарбоксамида,

6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-N-[6-({4'-метансульфонил-[1,1'-бифенил]-4-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

3'-({6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)-N3-метил-[1,1'-бифенил]-3,4'-дикарбоксамида,

N-(6-{3'-(3-аминопропокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

3'-({6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)-[1,1'-бифенил]-3,4'-дикарбоксамида,

N-(6-{2-карбамоил-5-[(1E)-4-гидроксибут-1-ен-1-ил]фенокси}спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

(2E)-3-[4'-карбамоил-3'-({6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил]проп-2-еновой кислоты,

4-фтор-3'-({6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)-[1,1'-бифенил]-3,4'-дикарбоксамида,

3'-({6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)-N3-(2-метоксиэтил)-[1,1'-бифенил]-3,4'-дикарбоксамида,

6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-N-(6-({3'-(морфолин-4-карбонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

4-фтор-3'-({6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)-N3-метил-[1,1'-бифенил]-3,4'-дикарбоксамида,

4'-карбамоил-3'-({6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты,

6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-N-[6-({3'-[(2-гидроксиэтил)сульфамоил]-[1,1'-бифенил]-4-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-N-[6-({3'-сульфамоил-[1,1'-бифенил]-4-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-(6-({4'-фтор-3'-(1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-{6-[5-(3-аминопропил)-2-карбамоилфеноксиспиро[3.3]гептан-2-ил]-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-((*aR*)-6-[2-карбамоил-5-(пирролидин-3-ил)феноксиспиро[3.3]гептан-2-ил]-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-[(*aR*)-6-(5-бром-2-карбамоилфеноксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-[(*aR*)-6-(2-карбамоилфеноксиспиро[3.3]гептан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-((*aR*)-6-{2-карбамоил-5-[(пирролидин-3-ил)метил]феноксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

N-{6-[5-(4-аминобутил)-2-карбамоилфеноксиспиро[3.3]гептан-2-ил]-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

2-(2-аминоэтоксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-({6-[7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиримидин-5-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[7-бром-6-(2,2-дифторпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[6-(2,2-дифторпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[7-циклопропил-6-(2,2-дифторпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[6-(2,2-дифторпропокси)-7-(1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-(((*aR*)-6-{пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[6-(дифторметокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[6-(2,2-дифторэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((6-[6-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-(((*aR*)-6-{6-[3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(трифторметил)пропокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[6-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-(((*aR*)-6-{6-[(3R)-3-фторпирролидин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-7-(пропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-7-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-(((*aR*)-6-{7-[(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[7-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[7-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-(((*aR*)-6-[7-[2-(пирролидин-1-ил)этоксимидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]пиридин-3-карбоксамид,

2-(((*aR*)-6-[7-[(3*R*)-3-гидроксипирролидин-1-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]пиридин-3-карбоксамид,

2-(((*aR*)-6-[6-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]пиридин-3-карбоксамид,

2-((*aR*)-6-[7-(1-гидроксиэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-(((*aR*)-6-[7-[(3*R*)-3-фторпирролидин-1-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]пиридин-3-карбоксамид,

2-(((*aR*)-6-[6-[(2*R*)-2-гидроксипропоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]пиридин-3-карбоксамид,

2-((*aR*)-6-[7-(2,2-дифторэтоксимидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-(((*aR*)-6-[7-[(1,3-дифторпропан-2-ил)окси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]пиридин-3-карбоксамид,

2-(((*aR*)-6-[6-[(2*S*)-2-гидроксипропоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]пиридин-3-карбоксамид,

2-((*aR*)-6-[7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-(((*aR*)-6-[7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]пиридин-3-карбоксамид,

N-((*aR*)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-(4-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид,

2-((*aR*)-6-[7-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-(((*aR*)-6-[6-циклобутоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]пиридин-3-карбоксамид,

N-((*aR*)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-((1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)окси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид,

2-(((*aR*)-6-[7-циклопропил-6-[2-(2,2,2-трифторэтокс)этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]пиридин-3-карбоксамид,

2-(((aR)-6-{7-циклопропил-6-[(1,3-дифторпропан-2-ил)окси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-(((aR)-6-{7-циклопропил-6-[(оксолан-2-ил)метокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-(((aR)-6-{7-циклопропил-6-(оксетан-3-илокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-(((aR)-6-{7-циклопропил-6-[(оксетан-2-ил)метокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-(((aR)-6-{имидазо[1,2-а]пирозин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-(((aR)-6-{8-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамида,

метил-3-{[3-(((aR)-6-{3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамоил]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси}азетидин-1-карбоксилата,

2-(((aR)-6-{7-метоксимидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-{(((aR)-6-(6-{2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил}пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси}пиридин-3-карбоксамида,

2-(((aR)-6-{6-(3,3-дифторциклобутокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамида,

N-(((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-((1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)окси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида,

2-(((aR)-6-{7-циклопропил-6-(3-метансульфонилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-(((aR)-6-{7-цианоимидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-(((aR)-6-{8-цианоимидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-{(((aR)-6-(6-{2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил}пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси}пиридин-3-карбоксамида,

2-(((aR)-6-{7-(морфолин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[7-циклопропил-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-(((*aR*)-6-{7-[(2,2-дифторэтил)амино]имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[7-(3-аминоазетидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[7-(3,3-дифторциклобутокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-(((*aR*)-6-{7-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

N-((*aR*)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-(1,1-диоксидотиоморфолино)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида,

2-(((*aR*)-6-{6-[1-(²H₃)метил-1Н-пиразол-4-ил]-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[6-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-(((*aR*)-6-{6-[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-(((*aR*)-6-{6-[1-(пропан-2-ил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-(((*aR*)-6-{6-бром-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[6-(морфолин-4-ил)-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[7-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[6-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

N-{(*aR*)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил}-1-(дифторметил)-6-(морфолин-4-ил)-1Н-индазол-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[6-(бензилокси)-7-хлор-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[6-(бензилокси)-7-циклопропил-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

6-(бензилокси)-*N*-((*aR*)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-5-хлор-3-циклопропилиндолизин-1-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[1-(4-бромфенил)-5-метил-1Н-пиразол-4-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-(((*aR*)-6-{5-метил-1-[4-(морфолин-4-ил)фенил]-1Н-пиразол-4-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-(((*aR*)-6-(5-метил-1-фенил-1Н-пиразол-4-амидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-(((*aR*)-6-{7-метокси-1-метил-1Н,4Н,5Н-бензо[*g*]индазол-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-(((*aR*)-6-{7-метокси-2-метил-2Н,4Н,5Н-бензо[*g*]индазол-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-(((*aR*)-6-{1-[4-(фторфенил)метил]-3-метил-1Н-пиразол-4-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-(((*aR*)-6-{1-[4-(фторфенил)метил]-5-метил-1Н-пиразол-4-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[1-(4-хлорфенил)-5-метил-1Н-пиразол-4-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[1-(4-цианофенил)-5-метил-1Н-пиразол-4-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-(((*aR*)-6-{5-метил-1-[4-(трифторметокси)фенил]-1Н-пиразол-4-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[1-(4-метансульфонилфенил)-5-метил-1Н-пиразол-4-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[1-(4-циано-2-фторфенил)-5-метил-1Н-пиразол-4-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-(((*aR*)-6-(1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-4-амидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамида,

2- $\{[(aR)-6-(2\text{-фенил-1H-имидазол-4-амидо})\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}\text{окси}\}$ пиридин-3-карбоксамид,

2- $\{[(aR)-6-[1-(4\text{-циано-3-фторфенил})-5\text{-метил-1H-пиразол-4-амидо}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}\text{окси}\}$ пиридин-3-карбоксамид,

2- $\{[(aR)-6-(2,5\text{-диметил-1-фенил-1H-имидазол-4-амидо})\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}\text{окси}\}$ пиридин-3-карбоксамид,

2- $\{[(aR)-6-[1-(3\text{-хлор-2-фторфенил})-1\text{H-пиразол-4-амидо}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}\text{окси}\}$ пиридин-3-карбоксамид,

2- $\{[(aR)-6-[1-(3\text{-хлорфенил})-1\text{H-пиразол-4-амидо}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}\text{окси}\}$ пиридин-3-карбоксамид,

2- $\{[(aR)-6-[1-(3\text{-метоксифенил})-1\text{H-пиразол-4-амидо}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}\text{окси}\}$ пиридин-3-карбоксамид,

2- $\{[(aR)-6-(1\text{-метил-5-фенил-1H-пиразол-3-амидо})\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}\text{окси}\}$ пиридин-3-карбоксамид,

2- $\{[(aR)-6-[1-(2\text{-хлорфенил})-1\text{H-пиразол-4-амидо}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}\text{окси}\}$ пиридин-3-карбоксамид,

2- $\{[(aR)-6-[1-(2\text{-метоксифенил})-1\text{H-пиразол-4-амидо}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}\text{окси}\}$ пиридин-3-карбоксамид,

2- $\{[(aR)-6-[1-(3\text{-цианофенил})-5\text{-метил-1H-пиразол-4-амидо}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}\text{окси}\}$ пиридин-3-карбоксамид,

2- $\{[(aR)-6-[1-(6\text{-метоксипиридин-3-ил})-5\text{-метил-1H-пиразол-4-амидо}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}\text{окси}\}$ пиридин-3-карбоксамид,

N- $\{[(aR)-6-[(3\text{-карбамоилпиридин-2-ил})\text{окси}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}-1-(1\text{-циано-1-метилэтил})-6\text{-фтор-1H-индазол-3-карбоксамид}$,

1-(1-карбамоил-1-метилэтил)-N- $\{[(aR)-6-[(3\text{-карбамоилпиридин-2-ил})\text{окси}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}-6\text{-фтор-1H-индазол-3-карбоксамид}$,

6-бром-N- $\{[(aR)-6-[(3\text{-карбамоилпиридин-2-ил})\text{окси}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}-1-(1\text{-циано-1-метилэтил})-1\text{H-индазол-3-карбоксамид}$,

N- $\{[(aR)-6-[(3\text{-карбамоилпиридин-2-ил})\text{окси}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}-1-(3,3\text{-дифтор-1-гидроксициклобутил})\text{метил}\}-6-(1\text{-метил-1H-пиразол-4-ил})-1\text{H-индазол-3-карбоксамид}$,

N- $\{[(aR)-6-[(3\text{-карбамоилпиридин-2-ил})\text{окси}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}-1-(1\text{-гидроксициклобутил})\text{метил}\}-6-(1\text{-метил-1H-пиразол-4-ил})-1\text{H-индазол-3-карбоксамид}$,

N- $\{[(aR)-6-[(3\text{-карбамоилпиридин-2-ил})\text{окси}]\text{спиро}[3.3]\text{гептан-2-ил}\}-1-(1\text{-циано-1-метилэтил})-6-(1\text{-метил-1H-пиразол-4-ил})-1\text{H-индазол-3-карбоксамид}$,

$N-\{(aR)-6-[(3\text{-карбамоилпиридин-2-ил)окси}]спиро[3.3]гептан-2\text{-ил}\}-1-(1\text{-циано-1-метилэтил})-6-[1-(\text{дифторметил})-1Н\text{-пиразол-4-ил}]-1Н\text{-индазол-3-карбоксамида},$
 $1-(1\text{-карбамоил-1-метилэтил})-N-\{(aR)-6-[(3\text{-карбамоилпиридин-2-ил)окси}]спиро[3.3]гептан-2\text{-ил}\}-6-(1\text{-метил-1Н-пиразол-4-ил})-1Н\text{-индазол-3-карбоксамида},$
 $1-(1\text{-карбамоил-1-метилэтил})-N-\{(aR)-6-[(3\text{-карбамоилпиридин-2-ил)окси}]спиро[3.3]гептан-2\text{-ил}\}-6-[1-(\text{дифторметил})-1Н\text{-пиразол-4-ил}]-1Н\text{-индазол-3-карбоксамида},$
 $1-(1\text{-карбамоил-1-метилэтил})-N-\{(aR)-6-[(3\text{-карбамоилпиридин-2-ил)окси}]спиро[3.3]гептан-2\text{-ил}\}-6-(3,3,3\text{-трифторпропокси})-1Н\text{-индазол-3-карбоксамида},$
 $N-\{(aR)-6-[(3\text{-карбамоилпиридин-2-ил)окси}]спиро[3.3]гептан-2\text{-ил}\}-1-(1\text{-циано-1-метилэтил})-6-(3,3,3\text{-трифторпропокси})-1Н\text{-индазол-3-карбоксамида},$
 $1-(1\text{-карбамоил-1-метилэтил})-N-\{(aR)-6-[(3\text{-карбамоилпиридин-2-ил)окси}]спиро[3.3]гептан-2\text{-ил}\}-6-(2\text{-гидрокси-2-метилпропокси})-1Н\text{-индазол-3-карбоксамида},$
 $2-[\{(aR)-6-\{6-[(3,3\text{-дифтор-1-гидроксициклобутил)метокси}]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо\}спиро[3.3]гептан-2\text{-ил}\}окси]пиридин-3\text{-карбоксамида},$
 $2-[\{(aR)-6-\{7\text{-циклопропил-6-}[(3,3\text{-дифтор-1-гидроксициклобутил)метокси}]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо\}спиро[3.3]гептан-2\text{-ил}\}окси]пиридин-3\text{-карбоксамида},$
 $2-[\{(aR)-6-6-(бензилокси)-3-[(\text{диметиламино})метил]имидазо[1,5-а]пиридин-1-амидо\}спиро[3.3]гептан-2\text{-ил}\}окси]пиридин-3\text{-карбоксамида},$
 $2-[\{(aR)-6-\{2-[4-(\text{циклопропансульфонил})фенил]-1,3\text{-тиазол-5-амидо}\}спиро[3.3]гептан-2\text{-ил}\}окси]пиридин-3\text{-карбоксамида},$
 $2-[\{(aR)-6-2-(4\text{-цианофенил})-1,3\text{-тиазол-5-амидо}\}спиро[3.3]гептан-2\text{-ил}\}окси]пиридин-3\text{-карбоксамида},$
 $2-[\{(aR)-6-\{2-[3\text{-фтор-4-(метилкарбамоил)фенил}]-1,3\text{-тиазол-5-амидо}\}спиро[3.3]гептан-2\text{-ил}\}окси]пиридин-3\text{-карбоксамида},$
 $2-[\{(aR)-6-2-(3\text{-цианофенил})-1,3\text{-тиазол-5-амидо}\}спиро[3.3]гептан-2\text{-ил}\}окси]пиридин-3\text{-карбоксамида},$
 $2-[\{(aR)-6-\{3\text{-бромимидазо[1,5-а]пиридин-1-амидо}\}спиро[3.3]гептан-2\text{-ил}\}окси]пиридин-3\text{-карбоксамида},$
 $2-[\{(aR)-6-3-(4\text{-метилпиперазин-1-ил})-5-(\text{трифторметил})бензамидо\}спиро[3.3]гептан-2\text{-ил}\}окси]пиридин-3\text{-карбоксамида},$

2-[(*aR*)-6-(3-*трет*-бутилбензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил]окси}пиридин-3-карбоксамид,

6-бром-N-{(*aR*)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил}-2-метил-2H-индазол-4-карбоксамид,

6-бром-N-{(*aR*)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил}-1-метил-1H-индазол-4-карбоксамид,

N-{(*aR*)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил}-2-оксо-6-(трифторметил)-2,4-дигидро-1H-3,1-бензоксазин-8-карбоксамид,

2-[(*aR*)-6-[3-бром-5-(трифторметил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил]окси}пиридин-3-карбоксамид,

2-[(*aR*)-6-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил]окси}пиридин-3-карбоксамид,

2-[(*aR*)-6-[6-бром-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил]окси}пиридин-3-карбоксамид,

2-[(*aR*)-6-[3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил]окси}пиридин-3-карбоксамид,

2-[(*aR*)-6-[6-(бензилокси)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил]окси}пиридин-3-карбоксамид,

1-[(*aR*)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил]карбамоил-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-илтрифторметансульфоната,

2-[(*aR*)-6-[6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил]окси}пиридин-3-карбоксамид,

2-[(*aR*)-6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил]окси}пиридин-3-карбоксамид,

2-[(*aR*)-6-[6-(бензилокси)-3-(дифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил]окси}пиридин-3-карбоксамид,

2-[(*aR*)-6-[3-(дифторметил)-6-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил]окси}пиридин-3-карбоксамид,

2-[(*aR*)-6-[3-(дифторметил)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил]окси}пиридин-3-карбоксамид,

2-[(*aR*)-6-[3-(дифторметил)-6-[1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]имидазо[1,5-а]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил]окси}пиридин-3-карбоксамид,

2-((*aR*)-6-[3-(дифторметил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-((*aR*)-6-[3-(дифторметил)-6-(морфолин-4-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-((*aR*)-6-[3-(дифторметил)-6-(3-гидрокси-3-метилбутокс)имидазо[1,5-а]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-((*aR*)-6-[3-(дифторметил)-6-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,5-а]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-((*aR*)-6-[3-(дифторметил)-6-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,5-а]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-((*aR*)-6-[3-(дифторметил)-6-[(2*R*,6*S*)-2,6-диметилморфолин-4-ил]имидазо[1,5-а]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-((*aR*)-6-[3-(дифторметил)-6-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-((*aR*)-6-[3-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)-5-(трифторметил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-(((*aR*)-6-[3-[1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-5-(трифторметил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-((*aR*)-6-[3-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-((*aR*)-6-[3-(1-метил-1Н-имидазол-5-ил)-5-(трифторметил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-((*aR*)-6-[3-(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-((*aR*)-6-[3-(дифторметил)-6-[2-(2-гидроксиэтил)морфолин-4-ил]имидазо[1,5-а]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-{[(*aR*)-6-(3-{2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил})-5-(трифторметил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-((*aR*)-6-[3-(дифторметил)-6-[(N-метилацетамидо)метил]имидазо[1,5-а]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[3-(1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[3-(дифторметил)-6-[(3*S*)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил]имидазо[1,5-а]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[3-{8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-5-(трифторметил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-(((*aR*)-6-[6-бром-3-метилимидазо[1,5-а]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[6-(1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3-метилимидазо[1,5-а]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[6-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3-метилимидазо[1,5-а]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[3-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-амино-N-((*aR*)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил}хиназолин-4-карбоксамида,

2-(((*aR*)-6-{7-циклопропил-6-[(1-гидроксициклобутил)метокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамида,

2-((*aR*)-6-[7-(бензилокси)имидазо[1,2-а]пиридин-2-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида, и

2-(((*aR*)-6-{6-метоксинимидазо[1,2-а]пиридин-2-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамида.

Согласно одному варианту осуществления соединения по настоящему изобретению характеризуются значениями IC_{50} $ROCK \leq 10$ мкМ.

Согласно другому варианту осуществления соединения по настоящему изобретению характеризуются значениями IC_{50} $ROCK \leq 1$ мкМ.

Согласно другому варианту осуществления соединения по настоящему изобретению характеризуются значениями IC_{50} $ROCK \leq 0,1$ мкМ.

Согласно другому варианту осуществления соединения по настоящему изобретению характеризуются значениями IC_{50} $ROCK \leq 0,05$ мкМ.

Согласно другому варианту осуществления соединения по настоящему изобретению характеризуются значениями IC_{50} $ROCK \leq 0,01$ мкМ.

II. Другие варианты осуществления настоящего изобретения.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей по меньшей мере одно из соединений в соответствии с настоящим изобретением или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений в соответствии с настоящим изобретением или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений в соответствии с настоящим изобретением или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к процессу получения соединения в соответствии с настоящим изобретением.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к промежуточному соединению для получения соединения в соответствии с настоящим изобретением.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, дополнительно содержащей дополнительное терапевтическое(ие) средство(а).

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики состояния, ассоциированного с аберрантной активностью ROCK, предусматривающему введение больному при необходимости такого лечения и/или профилактики терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений в соответствии с настоящим изобретением или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Используемый в настоящем документе термин "больной" охватывает все виды млекопитающих.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединениям согласно настоящему изобретению для применения в качестве лекарственного препарата.

Используемый в настоящем документе термин "процесс лечения" или "лечение" означает лечение состояния заболевания у млекопитающего, в частности у человека, и включает в себя (а) ингибирование состояния заболевания, т.е. задержку его развития; и/или (b) облегчение состояния заболевания, т.е. обеспечение регрессии состояния заболевания.

Используемый в настоящем документе термин "профилактика" означает профилактическое лечение состояния заболевания для снижения и/или минимизации риска и/или снижения риска рецидива состояния заболевания путем введения больному терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений в соответствии с настоящим изобретением или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Больные могут быть отобраны для профилактической терапии на основании факторов, которые, как известно, повышают риск клинического состояния заболевания по сравнению с общей популяцией. Для профилактического лечения условия клинического состояния заболевания могут присутствовать или могут еще не присутствовать. Профилактическое лечение можно разделить на (а) первичную профилактику и (b) вторичную профилактику. Первичную профилактику определяют как лечение для снижения или минимизации риска состояния заболевания у больного, у которого еще нет клинического состояния заболевания, тогда как вторичную профилактику определяют как минимизацию или снижение риска возврата или повторного возникновения того же или подобного клинического состояния заболевания.

Используемый в настоящем документе термин "предупреждение" означает предупреждающее лечение субклинического состояния заболевания у млекопитающего, в частности у человека, направленное на снижение вероятности возникновения клинического состояния заболевания. Больных отбирают для предупреждающей терапии на основании факторов, которые, как известно, повышают риск клинического состояния заболевания по сравнению с общей популяцией.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к комбинированному препарату соединения в соответствии с настоящим изобретением и дополнительного терапевтического средства(средств) для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии.

Настоящее изобретение может быть осуществлено в других конкретных формах без отступления от сущности или ее существенных признаков. Настоящее изобретение охватывает все комбинации предпочтительных аспектов настоящего изобретения, отмеченных в настоящем документе. Следует понимать, что любые и все варианты осуществления настоящего изобретения могут быть взяты в сочетании с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления с целью описания дополнительных вариантов осуществления. Также следует понимать, что каждый отдельный элемент вариантов осуществления сам является независимым вариантом осуществления. Кроме того, любой элемент варианта осуществления подлежит сочетанию с любыми и всеми другими элементами любого варианта осуществления для описания дополнительного варианта осуществления.

III. Химия.

По всему описанию и формуле изобретения представленная химическая формула должна охватывать все ее стерео- и оптические изомеры и рацематы, если такие изомеры существуют. Если не отмечено иное, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы находятся в пределах объема настоящего изобретения. Многие геометрические изомеры C=C двойных связей, C=N двойных связей, кольцевых систем и т.п. также могут присутствовать в соединениях, и все такие стабильные изомеры предусмотрены в настоящем изобретении. Цис- и транс- (или E- и Z-) геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм. Соединения по настоящему изобретению могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Оптически активные формы могут быть получены помощи расщепления рацемических форм или при помощи синтеза из оптически активных исходных веществ. Все способы, используемые для получения соединений по настоящему изобретению, и полученные промежуточные соединения рассматривали как часть настоящего изобретения. При получении энантиомерных или диастереомерных продуктов они могут быть разделены традиционными способами, например при помощи хроматографии или фракционной кристаллизации. В зависимости от условий способа конечные продукты по настоящему изобретению получали или в свободной (нейтральной), или солевой форме. И свободная форма, и соли этих конечных продуктов находятся в пределах объема настоящего изобретения. При необходимости одна форма соединения может быть превращена в другую форму. Сво-

бодное основание или кислота могут быть превращены в соль; соль может быть превращена в свободное соединение или другую соль; смесь изомерных соединений по настоящему изобретению может быть разделена на отдельные изомеры. Соединения по настоящему изобретению, их свободная форма и соли могут существовать во многих таутомерных формах, в которых атомы водорода перемещены в другие части молекул, и химические связи между атомами молекул перегруппированы последовательно. Следует понимать, что все таутомерные формы, поскольку они могут существовать, включены в настоящее изобретение.

Термин "стереоизомер" относится к изомерам одинакового состава, но с разным расположением их атомов в пространстве. Энантиомеры и диастереомеры являются примерами стереоизомеров. Термин "энантиомер" относится к одной из пар молекулярных частиц, которые являются зеркальными отражениями друг друга и не являются наложимыми друг на друга. Термин "диастереомер" относится к стереоизомерам, которые не являются зеркальными отражениями. Термин "рацемат" или "рацемическая смесь" относится к композиции, состоящей из эквимольного количества двух энантиомерных частиц, при этом композиция лишена оптической активности.

Символы "R" и "S" представляют собой конфигурацию заместителей вокруг хирального(ых) атома(ов) углерода. Символы "aR" и "aS" представляют собой конфигурацию заместителей вокруг молекулы, которая содержит ось хиральности. Изомерные показатели "R", "S", "aR" и "aS" в настоящем описании использовали для обозначения конфигурации(й) атома по отношению к центральной молекуле и предусмотрены для использования, которое определено в литературе (Рекомендации ИЮПАК 1996, *Pure and Applied Chemistry*, 68:2193-2222 (1996)).

Термин "хиральный" относится к структурной характеристике молекулы, которая делает невозможным ее наложение на свое зеркальное отражение. Термин "гомохиральный" относится к степени энантиомерной чистоты. Термин "оптическая активность" относится к степени, до которой гомохиральная молекула или не рацемическая смесь хиральных молекул вращают плоскость поляризованного света.

Подразумевается, что используемый в настоящем описании термин "алкил" или "алкилен" включает в себя насыщенные алифатические углеводородные группы как с разветвленной, так и с неразветвленной цепью с конкретным числом атомов углерода. Например, подразумевается, что "C₁-C₁₀-алкил" или "C₁₋₁₀алкил" (или алкилен) включает в себя C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ и C₁₀ алкильные группы. Кроме того, например, "C₁-C₆-алкил" или "C₁₋₆алкил" обозначает алкил, содержащий 1-6 атомов углерода. Алкильная группа может быть незамещенной или замещенной по меньшей мере одним атомом водорода, который был заменен другой химической группой. Примеры алкильных групп включают в себя без ограничения метил (Me), этил (Et), пропил (например, н-пропил и изопропил), бутил (например, н-бутил, изобутил, трет-бутил) и пентил (например, н-пентил, изопентил, неопентил). При использовании "C₀-алкила" или "C₀-алкилена" подразумевается, что это обозначает прямую связь.

Подразумевается, что "алкенил" или "алкенилен" включает в себя углеводородные цепи или неразветвленной, или разветвленной конфигурации, содержащие конкретное число атомов углерода и одну или несколько, предпочтительно от одной до двух двойных связей углерод-углерод, которые могут возникать в любой стабильной точке вдоль цепи. Например, подразумевается, что "C₂-C₆-алкенил" или "C₂₋₆алкенил" (или алкенилен) включает в себя C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкенильные группы. Примеры алкенила включают в себя без ограничения этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 2-метил-2-пропенил и 4-метил-3-пентенил.

Подразумевается, что "алкинил" или "алкинилен" включает в себя углеводородные цепи или неразветвленной, или разветвленной конфигурации, содержащие одну или несколько, предпочтительно от одной до трех тройных связей углерод-углерод, которые могут возникать в любой стабильной точке вдоль цепи. Например, подразумевается, что "C₂-C₆-алкинил" или "C₂₋₆алкинил" (или алкинилен) включает в себя C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкинильные группы, такие как этинил, пропинил, бутинил, пентинил и гексинил.

Термин "алкокси" или "алкилокси" относится к -O-алкильной группе. Подразумевается, что "C₁-C₆-алкокси" или "C₁₋₆алкокси" (или алкилокси) включает в себя C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкоксигруппы. Примеры алкоксигрупп включают в себя без ограничения метокси, этокси, пропокси (например, н-пропокси и изопропокси) и трет-бутокси. Подобным образом, "алкилтио" или "тиоалкокси" представляет алкильную группу, как определено выше, с обозначенным числом атомов углерода, присоединенных через серный мостик; например метил-S- и этил-S-.

"Гало" или "галоген" включает в себя фтор (F), хлор (Cl), бром (Br) и йод (I). Подразумевается, что "галогеналкил" включает в себя насыщенные алифатические углеводородные группы как с неразветвленной, так и с неразветвленной цепью, содержащие конкретное число атомов углерода, замещенные одним или несколькими атомами галогена. Примеры галогеналкила включают в себя без ограничения фторметил, дифторметил, трифторметил, трихлорметил, пентафторэтил, пентахлорэтил, 2,2,2-трифторэтил, гептафторпропил и гептахлорпропил. Примеры галогеналкила также включают в себя "фторалкил", подразумевается, что он включает в себя насыщенные алифатические углеводородные группы и с неразветвленной, и с разветвленной цепью, содержащие конкретное число атомов углерода,

замещенные одним или несколькими атомами фтора.

"Галогеналкокси" или "галогеналкилокси" представляет собой галогеналкильную группу, как определено выше, с обозначенным числом атомов углерода, присоединенных через кислородный мостик. Например, подразумевается, что "C₁-C₆-галогеналкокси" или "C₁₋₆галогеналкокси" включает в себя C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ галогеналкокси группы. Примеры галогеналкокси включают в себя без ограничения трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси и пентафторэтокси. Подобным образом, "галогеналкилтио" или "тиогалогеналкокси" представляют собой галогеналкильную группу, как определено выше, с обозначенным числом атомов углерода, присоединенных через серный мостик; например трифторметил-S- и пентафторэтил-S-.

Термин "циклоалкил" относится к циклизированным алкильным группам, включая моно-, би- или полициклические кольцевые системы. Например, подразумевается, что "C₃-C₇-циклоалкил" или "C₃₋₇циклоалкил" включают в себя C₃, C₄, C₅, C₆ и C₇ циклоалкильные группы. Примеры циклоалкильных групп включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и норборнил. Разветвленные циклоалкильные группы, такие как 1-метилциклопропил и 2-метилциклопропил, включены в определение "циклоалкила".

Подразумевается, что используемые в настоящем описании "карбоцикл" или "карбоциклический остаток" означают любое стабильное 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членное моноциклическое или бициклическое или 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12- или 13-членное бициклическое или трициклическое углеводородное кольцо, каждое из которых может быть насыщенным, частично ненасыщенным, ненасыщенным или ароматическим. Примеры таких карбоциклов включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогептенил, циклогептил, циклогептенил, адамантил, циклооктил, циклооктенил, циклооктадиенил, [3.3.0]бициклооктан, [4.3.0]бициклононан, [4.4.0]бициклодекан (декалин), [2.2.2]бициклооктан, флуоренил, фенил, нафтил, инданил, адамантил, антраценил и тетрагидронафтил (тетралин). Как показано выше, кольца с мостиковой связью также включены в определение карбоцикла (например, [2.2.2]бициклооктан). Предпочтительные карбоциклы, если не отмечено иное, представляют собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, фенил и инданил. При использовании термина "карбоцикл" подразумевается, что он включает в себя "арил". Кольцо с мостиковой связью возникает, если один или несколько атомов углерода связывают два не смежных атома углерода. Предпочтительными мостиками являются один или два атома углерода. Отмечено, что мостик всегда превращает моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Если кольцо с мостиковыми связями, перечисленные для кольца заместители также могут присутствовать в мостике.

Подразумевается, что используемый в настоящем описании термин "бициклический карбоцикл" или "бициклическая карбоциклическая группа" означает стабильную 9- или 10-членную карбоциклическую кольцевую систему, которая содержит два конденсированных кольца и состоит из атомов углерода. Из двух конденсированных колец одно кольцо представляет собой бензочетко, конденсированное со вторым кольцом; а второе кольцо представляет собой 5- или 6-членное углеродное кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным. Бициклическая карбоциклическая группа может быть присоединена к своей боковой группе при любом атоме углерода, что приводит к стабильной структуре. Описанная в настоящем документе бициклическая карбоциклическая группа может быть замещенной при любом атоме углерода, если полученное соединение является стабильным. Примерами бициклической карбоциклической группы являются без ограничения нафтил, 1,2-дигидронафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил и инданил.

Используемый в настоящем описании термин "бициклический спирокарбоцикл" относится к 5-20-членной полициклической углеводородной группе с кольцами, соединенными через один общий атом углерода (называемый спироатом), причем одно или несколько колец могут содержать одну или несколько двойных связей, но ни одно из колец не обладает полностью конъюгированной пи-электронной системой. Предпочтительно бициклический спирокарбоцикл является 6-14-членным, более предпочтительно 7-10-членным. Бициклический спирокарбоцикл может быть 4-членным/4-членным, 4-членным/5-членным, 4-членным/6-членным, 5-членным/5-членным или 5-членным/6-членным спирокольцом.

"Арильные" группы относятся к моноциклическим или полициклическим ароматическим углеводородам, включая, например, фенил, нафтил и фенантринил. Арильные фрагменты хорошо известны и описаны, например, у Lewis, R.J., ed., Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 13th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (1997). "C₆ или C₁₀ арил" или "C₆₋₁₀арил" относится к фенилу и нафтилу. Если не отмечено иное, "арил", "C₆ или C₁₀ арил" или "C₆₋₁₀арил" или "ароматический остаток" могут быть незамещенными или замещенными 1-5 группами, предпочтительно 1-3 группами, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H и CO₂CH₃.

Используемый в настоящем описании термин "бензил" относится к метильной группе, при которой один из атомов водорода заменен фенильной группой, причем указанная фенильная группа необязательно может быть замещена 1-5 группами, предпочтительно 1-3 группами, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H и CO₂CH₃.

Подразумевается, что используемый в настоящем описании термин "гетероцикл" или "гетероциклическая группа" означает стабильное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное моноциклическое или бициклическое или 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13- или 14-членное полициклическое гетероциклическое кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным, и которое содержит атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранные из группы, состоящей из N, O и S; и включает в себя любую полициклическую группу, в которой любое из определенных выше гетероциклических колец конденсировано с бензольным кольцом. Азотные и серные гетероатомы необязательно могут быть окислены (т. е., $N \rightarrow O$ и $S(O)_p$, где p равно 0, 1 или 2). Атом азота может быть замещенным или незамещенным (т. е., N или NR, где R представляет собой H или другой заместитель, если определен). Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к своей боковой группе при любом гетероатоме или атоме углерода, что приводит к стабильной структуре. Описанные в настоящем документе гетероциклические кольца могут быть замещенными при атоме углерода или азота, если полученное соединение является стабильным. Азот в гетероцикле необязательно может быть кватернизирован. Является предпочтительным, что если общее число атомов S и O в гетероцикле превышает 1, тогда эти гетероатомы не являются смежными друг с другом. Является предпочтительным, если общее число атомов S и O в гетероцикле не более 1. При использовании термина "гетероцикл", подразумевается, что он включает в себя гетероарил.

Примеры гетероциклов включают в себя без ограничения акридинил, азетидинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4aH-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2H,6H-1,5,2-дитиазинил, дигидрофуоро[2,3-b]тетрагидрофуран, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, имидазолотриазинил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изатионил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изотиазолотриазинил, изоксазолил, изоксазолотриазинил, метилendioксифенил, морфолинил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолотриазинил, оксазолидинилперимидинил, оксиндолил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатиинил, феноксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, 4-пиперидонил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолотриазинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазолил, пиридоимидазолил, пиридотиазолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, 2-пирролидонил, 2H-пирролил, пирролил, хиनाзолинил, хинолинил, 4H-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетразолил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, 6H-1,2,5-тиадазинил, 1,2,3-тиадазолил, 1,2,4-тиадазолил, 1,2,5-тиадазолил, 1,3,4-тиадазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиазолотриазинил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил. Также включены конденсированные кольцевые и спирозоединения, содержащие, например, вышеуказанные гетероциклы.

Примеры 5-10-членных гетероциклов включают в себя без ограничения пиридинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, пиразинил, пиперазинил, пиперидинил, имидазолил, имидазолинил, индолил, тетразолил, изоксазолил, морфолинил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тетрагидрофуранил, тиадазинил, тиадазолил, тиазолил, триазинил, триазолил, бензимидазолил, 1H-индазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензтетразолил, бензотриазолил, бензизоксазолил, бензоксазолил, оксиндолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензизотиазолил, изатионил, изохинолинил, октагидроизохинолинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, изоксазолотриазинил, хиназолинил, хинолинил, изотиазолотриазинил, тиазолотриазинил, оксазолотриазинил, имидазолотриазинил и пиразолотриазинил.

Примеры 5-6-членных гетероциклов включают в себя без ограничения пиридинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, пиразинил, пиперазинил, пиперидинил, имидазолил, имидазолинил, индолил, тетразолил, изоксазолил, морфолинил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тетрагидрофуранил, тиадазинил, тиадазолил, тиазолил, триазинил и триазолил. Также включены конденсированные кольцевые и спирозоединения, содержащие, например, вышеуказанные гетероциклы.

Подразумевается, что используемый в настоящем описании термин "бициклический гетероцикл" или "бициклическая гетероциклическая группа" означает стабильную 9- или 10-членную гетероциклическую кольцевую систему, которая содержит два конденсированных кольца и состоит из атомов углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S. Из двух конденсированных колец одно кольцо представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее 5-членное гетероарильное кольцо, 6-членное гетероарильное кольцо или бензотриазинил, каждое конденсировано со вторым кольцом. Второе кольцо представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным, и включает в себя 5-членный гетероцикл, 6-членный гетероцикл или карбоцикл (при условии, что первое кольцо не является бензо, если второе кольцо представляет собой карбоцикл).

Бициклическая гетероциклическая группа может быть присоединена к своей боковой группе при любом гетероатоме или атоме углерода, что приводит к стабильной структуре. Описанная в настоящем документе бициклическая гетероциклическая группа может быть замещенной при атоме углерода или азота, если полученное соединение является стабильным. Является предпочтительным, что если общее число атомов S и O в гетероцикле превышает 1, тогда эти гетероатомы не являются смежными друг с другом. Является предпочтительным, если общее число атомов S и O в гетероцикле не более 1.

Примерами бициклической гетероциклической группы являются без ограничения хинолинил, изохинолинил, фталазинил, хиназолинил, индолил, изоиндолил, индолинил, 1Н-индазол, бензимидазол, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил, 2,3-дигидробензофуранил, хроманил, 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинил и 1,2,3,4-тетрагидрохиназолинил.

Подразумевается, что используемый в настоящем описании термин "ароматическая гетероциклическая группа" или "гетероарил" означает стабильные моноциклические и полициклические ароматические углеводороды, которые включают в себя по меньшей мере один гетероатомный кольцевой член, такой как сера, кислород или азот. Гетероарильные группы включают в себя без ограничения пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, фурил, хинолил, изохинолил, тиенил, имидазол, тиазол, индолил, пирроил, оксазол, бензофурил, бензотиенил, бензтиазол, изоксазол, пиразол, триазол, тетразол, индазол, 1,2,4-тиадиазол, изотиазол, пуринил, карбазол, бензимидазол, индолинил, бензодиоксоланил и бензодиоксан. Гетероарильные группы являются замещенными или незамещенными. Атом азота является замещенным или незамещенным (т.е. N или NR, где R представляет собой H или другой заместитель, если определено). Азотные и серные гетероатомы необязательно могут быть окислены (т.е., N→O и S(O)_p, где p равно 0, 1 или 2).

Кольца с мостиковыми связями также включены в определение гетероцикла. Кольцо с мостиковыми связями возникает, если один или несколько атомов (т.е. C, O, N или S) связывают два не смежных атома углерода или азота. Примеры колец с мостиковыми связями включают в себя без ограничения один атом углерода, два атома углерода, один атом азота, два атома азота и группу углерод-азот. Отмечено, что мостиковые связи всегда превращают моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо.

Если кольцо с мостиковыми связями, перечисленные для кольца заместители также могут присутствовать в мостиковой связи.

Термин "противоион" использовали для обозначения отрицательно заряженных частиц, таких как хлорид, бромид, гидроксид, ацетат и сульфат.

Использование внутри кольцевой структуры пунктирного кольца означает, что кольцевая структура может быть насыщенной, частично насыщенной или ненасыщенной.

Используемый в настоящем описании термин "замещенный" означает, что по меньшей мере один атом водорода заменен неводородной группой, при условии, что сохранялись нормальные валентности и что замещение приводит к стабильному соединению. Если заместителем является кето (т.е. =O), тогда два атома водорода при атоме заменены. Кетозаместители не находятся на ароматических фрагментах. Если указано, что кольцевая система (например, карбоциклическая или гетероциклическая) замещена карбонильной группой или двойной связью, предполагается, что карбонильная группа или двойная связь являются частью (т.е., находится внутри) кольца. Используемые в настоящем описании кольцевые двойные связи означают двойные связи, которые образованы между двумя смежными кольцевыми атомами (например, C=C, C=N или N=N).

В случаях, если соединения по настоящему изобретению содержат атомы азота (например, амины), они могут быть превращены в N-оксиды при помощи обработки окислителем (например, mCPBA и/или пероксидами водорода) с получением других соединений по настоящему изобретению. Таким образом, полагают, что все представленные и заявленные атомы азота охватывают как представленный азот, так и его N-оксидное (N→O) производное.

Если любая переменная встречается более одного раза в любой составляющей или формуле для соединения, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Таким образом, например, если показано, что группа замещена 0-3 R группами, тогда указанная группа необязательно может быть замещенной вплоть до трех R групп, и в каждом случае R независимо выбрана из определения R. Также комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

Если показано, что связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, тогда такой заместитель может быть связан с любым атомом кольца. Если заместитель представлен без обозначения атома, при котором такой заместитель связан с остатком соединения представленной формулы, тогда такой заместитель может быть связан через любой атом в таком заместителе. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

Выражение "фармацевтически приемлемый" в настоящем описании использовали по отношению к таким соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые в пределах объема

медицинской точки зрения подходят для применения при контакте с тканями людей и животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции и/или других проблем или осложнений в соответствии с приемлемым соотношением польза/риск.

Используемые в настоящем описании "фармацевтически приемлемые соли" относятся к производным раскрытых соединений, причем исходное соединение модифицировано образованием его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включает в себя без ограничения соли неорганических или органических кислот основных групп, таких как амины; и щелочные или органические соли кислотных групп, таких как карбоновые кислоты. Фармацевтически приемлемые соли включают в себя традиционные не токсичные соли или четвертичные аммонийные соли исходного соединения, образованные, например, из не токсичных неорганических или органических кислот. Например, такие традиционные не токсичные соли включают в себя соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, сульфамовая, фосфорная и азотная; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, виннокаменная, лимонная, аскорбиновая, палмовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая и изетиновая.

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, традиционными химическими способами. Обычно такие соли могут быть получены путем осуществления взаимодействия свободных кислотных или основных форм таких соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в смеси этого; обычно предпочтительной является неводная среда, такая как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечни подходящих солей представлены в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), раскрытие которого включено посредством ссылки.

Кроме того, соединения формулы (I) могут характеризоваться пролекарственными формами. Любое соединение, которое будет превращено *in vivo* с получением биологически активного агента (т.е. формулы (I)), является пролекарством в пределах объема и сущности настоящего изобретения. Различные формы пролекарств хорошо известны из области техники. Для примеров таких производных пролекарств см.:

- a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985), and Widder, K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);
- b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", A Textbook of Drug Design and Development, pp. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991);
- c) Bundgaard, H., Adv. DrugDeliv. Rev., 8:1-38 (1992);
- d) Bundgaard, H. et al., J. Pharm. Sci., 77:285 (1988); и
- e) Kakeya, N. et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984).

Соединения, содержащие карбоксигруппу, могут образовывать физиологически гидролизуемые сложные эфиры, которые служат в качестве пролекарств, будучи гидролизованными в организме, с получением соединений формулы (I) *per se*. Такие пролекарства предпочтительно вводили перорально, поскольку гидролиз во многих случаях возникает преимущественно под влиянием пищеварительных ферментов. Парентеральное введение может быть использовано, если сложный эфир *per se* является активным, или в таких случаях, если гидролиз проходит в крови. Примеры физиологически гидролизуемых сложных эфиров соединений формулы (I) включают в себя C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкилбензил, 4-метоксибензил, инданил, фталил, метоксиметил, C₁₋₆алканоилокси-C₁₋₆алкил (например, ацетоксиметил, пивалоилоксиметил или пропионилоксиметил), C₁₋₆алкоксикарбонилокси-C₁₋₆алкил (например, метоксикарбонилоксиметил или этоксикарбонилоксиметил, глицилоксиметил, фенилглицилоксиметил (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил) и другие хорошо известные физиологически гидролизуемые сложные эфиры, используемые, например, в области пенициллинов и цефалоспоринов. Такие сложные эфиры могут быть получены традиционными способами, известными из области техники.

Получение пролекарств хорошо известно из области техники и описано, например, у King, F.D., ed., Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994); VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G., ed., The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, San Diego, CA (1999).

Предусматривается, что настоящее изобретение включает в себя все изотопы атомов, входящих в состав соединений по настоящему изобретению. Изотопы включают в себя такие атомы, которые характеризуются одинаковым атомным числом, но разными массовыми числами. В качестве общего примера и без ограничения, изотопы водорода включают в себя дейтерий и тритий. Дейтерий содержит один протон и один нейтрон в своем ядре, и он в два раза больше по массе обычного водорода. Дейтерий может быть представлен такими символами, как ²H или D. В настоящем описании термин "дейтерированный", сам по себе или используемый для модификации соединения или группы, относится к замене одного или нескольких атома(ов) водорода, который(ые) присоединен(ы) к атому(ам) углерода, атомом

дейтерия. Изотопы углерода включают в себя ^{13}C и ^{14}C .

Изотопно меченые соединения по настоящему изобретению обычно могут быть получены традиционными способами, известными специалистам настоящей области техники, или способами, аналогичными описанным в настоящем изобретении, с применением подходящего изотопно меченого реагента вместо используемого в других случаях не меченого реагента. Такие соединения обладают различными предполагаемыми применениями, например, в качестве стандартов и реагентов при определении способности предполагаемого фармацевтического соединения связываться с заданными белками или рецепторами, или для построения изображений соединений по настоящему изобретению, связанных с биологическими рецепторами *in vivo* или *in vitro*.

Подразумевается, что "стабильное соединение" и "стабильная структура" обозначают соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы сохраняться после выделения до приемлемой степени чистоты из реакционной смеси, и последующего включения в состав эффективного терапевтического агента. Предпочтительно, если соединения по настоящему изобретению не содержат N-галоген, $\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ или $\text{S}(\text{O})\text{H}$ группу.

Термин "сольват" означает физическую связь соединения по настоящему изобретению с одной или несколькими молекулами растворителя, или органического, или неорганического. Эта физическая связь включает в себя водородное связывание. В некоторых случаях сольват может быть способен к выделению, например, если одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого тела. Молекулы растворителя в сольвате могут присутствовать в правильном расположении и/или в не упорядоченном расположении. Сольват может содержать или стехиометрическое, или нестехиометрическое количество молекул растворителя. "Сольват" охватывает и жидкую фазу, и отделяемые сольваты. Приводимые в качестве примера сольваты включают в себя без ограничения гидраты, этанолаты, метанолаты и изопропанолаты. Способы сольватации обычно известны из области техники.

Используемые в настоящем описании аббревиатуры определены следующим образом: "1×" - один раз, "2×" - дважды, "3×" - трижды, "°C" - градусы Цельсия, "экв." - эквивалент или эквиваленты, "г" - грамм или граммы, "мг" - миллиграмм или миллиграммы, "л" - литр или литры, "мл" - миллилитр или миллилитры, "мкл" - микролитр или микролитры, "н." - нормальность, "М" - молярный, "ммоль" - миллимоль или миллимоли, "мин" - минута или минуты, "ч" - час или часы, "к.т." - комнатная температура, "RT" - время удерживания, "атм" - атмосфер, "фунт/кв. дюйм" - фунт на квадратный дюйм, "конц." - концентрат, "водн." - водный, "нас." или "насыщ." - насыщенный, "ММ" - молекулярная масса, "т.пл." - точка плавления, "э.и." - энантиомерный избыток, "MS" или "масс-спектр." - масс-спектрометрия, "ESI" - масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением, "HR" - высокое разрешение, "HRMS" - масс-спектрометрия высокого разрешения, "LCMS" - жидкостная хромато-масс-спектрометрия, "HPLC" - высокоэффективная жидкостная хроматография, "RP HPLC" - обращенно-фазовая HPLC, "TLC" или "tlc" - тонкослойная хроматография, "ЯМР" - ядерная магнитно-резонансная спектроскопия, "nOe" - спектроскопия ядерного эффекта Оверхаузера, " ^1H " - протон, " δ " - дельта, "с" - синглет, "д" - дублет, "т" - триплет, "кв" - квартет, "м" - мультиплет, "ушир." - уширенный, "Гц" - герц и " α ", " β ", "R", "S", "E" и "Z" представляют собой стереохимические обозначения, известные специалисту в настоящей области техники.

Me	Метил
Et	Этил
Pr	Пропил
<i>i</i> -Pr	Изопропил
Bu	Бутил
<i>i</i> -Bu	Изобутил
<i>t</i> -Bu	<i>трет</i> -Бутил
Ph	Фенил
Bn	Бензил
Boc	<i>трет</i> -Бутилоксикарбонил
AcOH или HOAc	Уксусная кислота
AlCl_3	Хлорид алюминия
AIBN	Азобисизобутиронитрил
BBr_3	Трибромид бора
BCl_3	Трихлорид бора
BEMP	2- <i>трет</i> -Бутилимино-2-диэтиламино-1,3-диметилпергидро-1,3,2-диазафосфорин

Реагент BOP	Бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат
реагент Бургесса	1-Метокси-N-триэтиламмонийсульфонилметанимидат
CBz	Карбобензилокси
CH ₂ Cl ₂	Дихлорметан
CH ₃ CN или ACN	Ацетонитрил
CDCl ₃	Дейтерохлороформ
CHCl ₃	Хлороформ
mCPBA или m-CPBA	<i>мета</i> -Хлорпербензойная кислота
Cs ₂ CO ₃	Карбонат цезия
Cu(OAc) ₂	Ацетат меди (II)
Cu ₂ NMe	N-Циклогексил-N-метилциклогексанамина
DBU	1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCE	1,2-Дихлорэтан
DCM	Дихлорметан
DEA	Диэтиламин
Реагент Десса-Мартина	1,1,1-Трис(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бензидоксол-3 (1H)-он
DIC или DIPCDI	Динизопропилкарбодинимид
DI EA, DIPEA или основание Хунига	Динизопропилэтиламин
DMAP	4-Диметиламинопиридин
DME	1,2-Диметоксиэтан
DMF	Диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
cDNA	Комплементарная DNA
Dppp	(R)-(+)-1,2-бис(Дифенилфосфино)пропан
DuPhos	(+)-1,2-бис((2S,5S)-2,5-Диэтилфосфолано)бензол
EDC	N-(3-Диметиламинопропил)-N'-этилкарбодинимид
EDCI	N-(3-Диметиламинопропил)-N'-этилкарбодимида гидрохлорид
EDTA	Этилендиаминтетрауксусная кислота
(S,S)-EtDuPhosRh(I)	(+)-1,2-бис((2S,5S)-2,5-Диэтилфосфолано)бензол(1,5-циклооктадиен)родия (I) трифторметансульфонат
Et ₃ N или TEA	Триэтиламин
EtOAc	Этилацетат
Et ₂ O	Диэтиловый эфир
EtOH	Этанол
GMF	Фильтр из стекломикрофибры
Grubbs (II)	(1,3-бис(2,4,6-Триметилфенил)-2-имидазолидинилиден)дихлор(фенилметилена) (трициклогексилфосфин)рутений
HCl	Хлористоводородная кислота

HATU	O-(7-Азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат
HEPES	4-(2-Гидроксиэтил)пипераксин-1-этансульфоновая кислота
Hex	Гексан
HOBT или HOBT	1-Гидроксibenзотриазол
H ₂ SO ₄	Серная кислота
K ₂ CO ₃	Карбонат калия
KOAc	Ацетат калия
K ₃ PO ₄	Фосфат калия
LAN	Литийалюминийгидрид
LG	Уходящая группа
LiOH	Гидроксид лития
MeOH	Метанол
MgSO ₄	Сульфат магния
MsOH или MSA	Метилсульфоновая кислота
NaCl	Хлорид натрия
NaNH	Гидрид натрия
NaHCO ₃	Бикарбонат натрия
Na ₂ CO ₃	Карбонат натрия
NaOH	Гидроксид натрия
Na ₂ SO ₃	Сульфит натрия
Na ₂ SO ₄	Сульфат натрия
NBS	N-Бромсукцинимид
NCS	N-Хлорсукцинимид
NH ₃	Аммиак
NH ₄ Cl	Хлорид аммония
NH ₄ OH	Гидроксид аммония
OTf	Трифлат или трифторметансульфонат
Pd ₂ (dba) ₃	трис(Дибензилиденацетон)дипалладий(0)
Pd(OAc) ₂	Ацетат палладия (II)
Pd/C	Палладиевый катализатор на углеродном носителе
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-бис(Дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)
Ph ₃ PCl ₂	Трифенилфосфиндихлорид
PG	Защитная группа
POCl ₃	Оксихлорид фосфора
i-PrOH или IPA	Изопропанол
PS	Полистирол
SEM-Cl	2-(Триметилсилил)этоксиметилхлорид
SiO ₂	Оксид кремния
SnCl ₂	Хлорид олова (II)
TBAI	тетра- <i>n</i> -Бутиламмония йодид
TEA	Триэтиламин
TFA	Трифторуксусная кислота
THF	Тетрагидрофуран
TMSCHN ₂	Триметилсилилдиазометан
T ₃ P®	Пропанфосфоновой кислоты ангидрид
TRIS	трис(Гидроксиметил)аминометан

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены различными способами, известными специалисту в области органического синтеза.

IV. Биология.

In vitro анализы.

Эффективность соединений в соответствии с настоящим изобретением как ингибиторов ROCK может быть определена в 30 мкл аналитической смеси, содержащей 20 mM HEPES, pH 7,5, 20 mM MgCl₂, 0,015% Brij-35, 4 mM DTT, 5 мкМ АТФ и 1,5 мкМ пептидный субстрат (FITC-АНА-AKRRRLSSLRA-OH). (SEQ ID NO.: 1). Соединения растворяли в DMSO так, что конечная концентрация DMSO составляла <2%, и реакцию инициировали с вариантами Rho-киназы. После инкубации реакцию останавливали путем добавления EDTA, а фосфорилированные и нефосфорилированные

пептиды отделяли с использованием LABCHIP® 3000 Reader (Caliper Life Sciences). Контроли состояли из аналитических смесей, не содержащих соединения, а фоны состояли из аналитических смесей, которые содержали фермент и субстрат, но имели EDTA с начала реакции для ингибирования киназной активности. Соединения тестировали в формате "доза-эффект", а ингибирование киназной активности вычисляли при каждой концентрации соединения. Данные ингибирования подгоняли с использованием программы вычерчивания кривых для определения IC_{50} , т.е. концентрации соединения, необходимой для ингибирования 50% киназной активности.

Типичные соединения примеров тестировали в анализе ROCK2, описываемом выше, и обнаружили наличие ингибиторной активности в отношении ROCK2. Их ингибиторную активность в отношении ROCK2 (значение IC_{50}) ≤ 3 мкМ (3000 нМ) наблюдали и представили табл. А. Диапазоны значений IC_{50} ROCK2 являются следующими: IC_{50} ROCK2: ++++ (<5 нМ), +++ (5-50 нМ), ++ (50-250 нМ), + (250-2500 нМ).

Таблица А

№ примера	Активность в отношении ROCK2
1	++
2	++
3	+++
4	+++
5	++
6	++++
7	+
8	++
9	+++
10	+++
11	+++
12	++
13	++
14	+
15	++++
16	++++
17	++
18	++++
19	++++
20	+++
21	+++
22	+++
23	++++
24	+++
25	++++
26	+++
27	+++
28	++++
29	+++
30	++++
31	+++
32	++++
33	++++
34	+++

35	++++
36	+++
37	++
38	+++
39	++
40	++
41	++
42	++++
43	++++
44	+
45	++
46	++++
47	+++
48	++
49	++++
50	+++
51	+++
52	+++
53	+++
54	++
55	++
56	+++
57	++
58	++
59	+
60	+
61	++
62	+
63	+
64	+++
65	++++
66	+++

67	+++
68	++
69	++
70	++
71	+
72	+++
73	+++
74	+
75	+
76	+
77	+++
78	++
79	++
80	+++
81	+++
82	++++
83	+
84	++
85	++
86	++
87	++
88	+
89	+
90	++
91	++
92	++
93	+++
94	+++
95	++
96	++
97	+++
98	+++

99	+++
100	+++
101	+++
102	+++
103	++++
104	++++
105	++++
106	++++
107	+++
108	++++
109	++
110	+++
111	++++
112	++++
113	+
114	+
115	+++
116	+++
117	+++
118	+++
119	+++
120	+++
121	+++
122	+++
123	+++
124	+++
125	+++
126	++++
127	+++
128	+++
129	+
130	+

131	+++
132	+++
133	+++
134	++
135	+
136	+
138	+
139	+
140	+
141	+
142	++
143	+
144	+
145	+
146	++
147	+
148	++
149	++
150	+++
151	+
152	+++
153	+
154	++
155	+
156	++
157	++
158	++
159	++
160	++
161	+++
162	+++
163	+

164	+
165	++
166	+++
167	++++
168	++++
169	+++
170	++
171	+++
172	+++
173	+++
174	+++
175	++++
176	+
177	+++
178	
179	+++
180	++++
181	++++
182	++++
183	+++
184	+++
185	++++
186	++++
187	++++
188	+
189	++++
190	+++
191	+++
192	+++
193	+++
194	+++
195	++++

196	++++
197	+++
198	++++
199	+++
200	+++
203	+++
208	+
209	+
210	+++
211	++++
212	+
213	+++
214	+
215	+++
216	+++
217	++++
218	+
219	+++
220	+++
221	++
222	+++
223	+++
224	+++
225	+++
226	++
227	+++
228	++
229	+++
230	++
231	++++
232	+++
233	+++

234	++
235	+++
236	+++
237	+++
238	++
239	+++
240	+++
241	+++
242	+++
243	++
244	++++
245	+++
246	+++
247	++++
248	+++
249	++++
250	++
251	+++
252	+++
253	+++
254	+++
255	+++
256	+++
257	+++
258	++++
259	+++
260	+++
261	++++
262	+++
263	+++
264	++
265	+++

266	++
267	+++
268	+
269	++
270	++
271	+++
272	++++
273	+++
274	++++
275	+++
276	+++
277	+++
278	+++
279	+++
280	+++
281	+++
282	+++
283	++
284	++++
285	+++
286	+++
287	+++
288	+++
289	++++
290	+++
291	+++
292	++++
293	+++
294	+++
295	+++
296	+++
297	++++

298	++++
299	+++
300	++++
301	+++
302	++++
303	++
304	+++
305	++++
306	++
307	+++
308	++++
309	++++
310	++++
311	++
312	+++
313	+++
314	++++
315	+++
316	++++
317	+++
318	++++
319	+++
320	+++
321	+++
322	++++
323	++++
324	++++
325	+++
326	+++
327	++
328	++
329	++++

330	+++
331	+++
332	+++
333	+++
334	++
335	+++
336	+++
337	+++
338	+++
339	+++
340	+++
341	++++
342	++++
343	+++
344	+++
345	+
346	++
347	+++
348	++
349	+++
350	+++
351	++++
352	+++
353	++
354	++
355	++
356	+++
357	++++
358	+++
359	++
360	+++
361	++

362	++
363	++++
364	++++
365	+++
366	+++
367	++++
368	+++
369	+
370	++++
371	+++
372	++++
373	+
374	++
375	++
376	+++
377	+++
378	++
379	++
380	+++
381	+
382	+++
383	+++
384	+++
385	+++
386	+++
387	+++
388	++
389	++
390	+
391	++
392	++
393	+++

394	+++
395	+++
396	+++
397	+++
398	+++
399	++
400	+++
401	++++
402	+++
403	+++
404	+++
405	++++
406	++++
407	++++
408	+++
409	++++
410	+++
411	+++
412	+++
413	+++
415	++++
416	+++
417	+++
418	+++
419	++
420	+++
421	+++
422	+++
423	+++
424	+++
425	+++
426	+++

427	+++
428	++++
429	+++
430	+++
431	+++
432	+++
433	++++
434	+++
435	++++
436	++++
437	+++
438	+++
439	++++
440	++++
441	++++
442	+
443	+
444	++++
445	++++
446	++++
447	+++
448	++++
449	+++
450	+++
451	+++
452	+++
453	+++
454	++++
455	+++
456	++++
457	++
458	+++
459	+++
460	+++
461	++
462	++++
463	++
464	+

V. Фармацевтические композиции, составы и комбинации.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть введены в таких пероральных дозированных формах, как таблетки, капсулы (каждая из которых включает в себя составы замедленного высвобождения или высвобождения в установленное время), пилюли, порошки, гранулы, эликсиры, настойки, суспензии, сиропы и эмульсии. Они также могут быть введены во внутривенной (болюс или инфузия), внутривентральной, подкожной или внутримышечной форме, при этом все используемые дозированные формы хорошо известны рядовым специалистам в области фармацевтики. Они могут быть введены отдельно, но, как правило, подлежат введению с фармацевтическим носителем, выбранным на основании выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики.

Термин "фармацевтическая композиция" означает композицию, содержащую соединение в соответствии с настоящим изобретением в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным фармацевти-

чески приемлемым носителем.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к средам, как правило, признанным в уровне техники, для доставки биологически активных средств животным, в частности млекопитающим, включающим в себя вспомогательное вещество, вспомогательное средство или носитель, такой как разбавители, консерваторы, наполнители, средство регулирования сыпучести, разрыхлители, увлажняющие средства, эмульгаторы, суспендирующие средства, подсластители, ароматизирующие средства, отдушки, противобактериальные средства, противогрибковые средства, смазывающие средства и диспергаторы, в зависимости от природы способа введения и дозированных форм. Фармацевтически приемлемые носители составляют согласно ряду факторов, хорошо известных рядовым специалистам в данной области. Они включают в себя без ограничения тип и природу активного средства, подлежащего составлению; субъ-ект, которому вводят содержащую средство композицию; назначенный путь введения композиции и терапевтическое назначение, являющееся целевым. Фармацевтически приемлемые носители включают в себя как водные, так и неводные жидкие среды, а также ряд твердых и полутвердых дозированных форм. Такие носители могут включать в себя ряд различных ингредиентов и добавок помимо активного средства, при этом такие дополнительные ингредиенты подлежат включению в состав по ряду причин, например, стабилизация активного средства, связующие и т.д., хорошо известных рядовым специалистам в данной области. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, включенных в их подбор, находятся во многих легкодоступных источниках, таких как, например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (1990).

Режим дозировки для соединений в соответствии с настоящим изобретением, конечно, будет варьировать в зависимости от известных факторов, таких как фармакодинамические характеристики конкретного средства и его способ и путь введения, вид, возраст, пол, состояние здоровья, медицинское состояние и масса реципиента, природа и степень симптомов, вид сопутствующего лечения, частота лечения, путь введения, почечная и печеночная функция больного, а также желаемый эффект. Врач или ветеринар сможет определить и назначить эффективные количество лекарственного средства, необходимое для предупреждения, прекращения или подавления прогрессирования нарушения.

В качестве общего руководства суточная пероральная дозировка каждого активного ингредиента при использовании для указанных эффектов будет варьировать от приблизительно 0,001 до приблизительно 1000 мг/кг массы тела, предпочтительно от приблизительно 0,01 до приблизительно 100 мг/кг массы тела в сутки и наиболее предпочтительно от приблизительно 0,1 до приблизительно 20 мг/кг/сутки. Наиболее предпочтительные внутривенные дозы будут варьировать от приблизительно 0,001 до приблизительно 10 мг/кг/мин при постоянной скорости инфузии. Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть введены в одной суточной дозе, или суммарная суточная дозировка может быть введена поделенной на дозы два, три или четыре раза в сутки.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением также могут быть введены парентеральным введением (например, внутривенным, внутриартериальным, внутримышечным или подкожным). При внутривенном или внутриартериальном введении доза может доставляться непрерывно или периодически. Кроме того, состав может быть разработан для внутримышечной и подкожной доставки, которая гарантирует постепенное высвобождение активного фармацевтического ингредиента.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть введены в интраназальной форме путем местного применения подходящих интраназальных носителей или чрескожными путями с использованием трансдермальных кожных пластырей. При введении в форме системы чрескожной доставки введение дозировки, конечно, будет непрерывным, а не периодическим на всем протяжении режима дозирования.

Соединения, как правило, вводят в смеси с подходящими фармацевтическими разбавителями, вспомогательными средствами или носителями (совместно называемыми в настоящем документе фармацевтическими носителями), соответствующим образом выбранными в соответствии с предполагаемой формой введения, например пероральные таблетки, капсулы, эликсиры и сиропы, и согласно традиционной фармацевтической практике.

Например, для перорального введения в форме таблетки или капсулы активный лекарственный компонент может быть объединен с пероральным, нетоксическим, фармацевтически приемлемым, инертным носителем, таким как лактоза, крахмал, сахароза, глюкоза, метилцеллюлоза, магния стеарат, дикальция фосфат, кальция сульфат, маннит, сорбит и т.п.; для перорального введения в жидкой форме пероральные лекарственные компоненты могут быть объединены с любым пероральным, нетоксическим, фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как этанол, глицерин, вода и т.п. Более того, при желании или необходимости, в смесь также могут быть включены подходящие связующие, скользящие средства, разрыхлители и красители. Подходящие связующие включают в себя крахмал, желатин, натуральные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, натуральные и синтетические камеди, такие как акациевая, трагакантовая, или натрия альгинат, карбоксиметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, воски и т.п. Скользящие средства, используемые в таких дозированных формах, включают в себя натрия олеат, натрия стеарат, магния стеарат, натрия бензоат, натрия ацетат, натрия хлорид и т.п. Разрыхлители включают в себя без ограничения крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит,

ксантановую камедь и т.п.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением также могут быть введены в форме липосомных систем доставки, таких как небольшие однослойные везикулы, крупные однослойные везикулы и многослойные везикулы. Липосомы могут быть образованы из ряда фосфолипидов, таких как холестерин, стеариламин или фосфатидилхолины.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением также могут быть сопряжены с растворимыми полимерами в качестве нацеливаемых носителей лекарственных средств. Такие полимеры могут включать в себя поливинилпирролидон, пирановый сополимер, полигидроксипропилметакриламидфенол, полигидроксиэтиласпартамидфенол или полиэтиленоксид-полилизин, замещенный пальмитоиловыми остатками. Кроме того, соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть сопряжены с классом биоразрушаемых полимеров, применимых в достижении контролируемого высвобождения лекарственного средства, например, с полимолочной кислотой, полигликолевой кислотой, сополимерами полимолочной и полигликолевой кислот, полиэpsilon-карболоктоном, полигидроксимасляной кислотой, сложными полиортоэфирами, полиацеталами, полидигидропиранами, полицианоацилатами и поперечно сшитыми или амфипатическими блок-сополимерами гидрогелей.

Дозированные формы (фармацевтические композиции), подходящие для введения, могут содержать от приблизительно 1 до приблизительно 1000 мг активного ингредиента на единицу дозирования. В таких фармацевтических композициях активный ингредиент обычно будет присутствовать в количестве приблизительно 0,1-95 мас.% от суммарной массы композиции.

Желатиновые капсулы могут содержать активный ингредиент и порошковые носители, такие как лактоза, крахмал, производные целлюлозы, магния стеарат, стеариновая кислота и т.п. Подобные разбавители могут быть использованы для получения прессованных таблеток. И таблетки, и капсулы могут быть изготовлены в виде продуктов замедленного высвобождения для обеспечения непрерывного высвобождения медикамента в течение нескольких часов. Прессованные таблетки могут быть покрыты сахаром или покрыты пленкой для маскировки любого неприятного вкуса и защиты таблетки от атмосферного воздействия, или покрыты энтеросолюбильной оболочкой для селективного распада в желудочно-кишечном тракте.

Жидкие дозированные формы для перорального введения могут содержать краситель и ароматизатор для повышения приемлемости для больного.

В целом, вода, подходящее масло, солевой раствор, водная декстроза (глюкоза) и растворы родственных сахаров, а также гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоли, являются подходящими носителями для парентеральных растворов. Растворы для парентерального введения предпочтительно содержат растворимую в воде соль активного ингредиента, подходящие стабилизирующие средства и, при необходимости, буферные вещества. Антиоксиданты, такие как натрия бисульфит, натрия сульфит или аскорбиновая кислота, либо отдельно, либо в комбинации, являются подходящими стабилизирующими средствами. Также используют лимонную кислоту и ее соли, а также натрия EDTA. Кроме того, парентеральные растворы могут содержать консерванты, такие как бензалкония хлорид, метил- или пропил-парабен и хлорбутанол.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть введены отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. Термин "введенный в комбинации" или "комбинированная терапия" означает, что соединение в соответствии с настоящим изобретением и одно или несколько дополнительных терапевтических средств вводят одновременно млекопитающему, подлежащему лечению. При введении в комбинации каждый компонент может быть введен в одно и то же время или последовательно в любом порядке в разные моменты времени. Таким образом, каждый компонент может быть введен отдельно, но в достаточно короткий промежуток времени так, чтобы обеспечить желаемый терапевтический эффект.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением также применимы в качестве стандартных или эталонных соединений, например в качестве стандарта качества или контроля, в тестах или анализах, предусматривающих ингибирование ROCK. Такие соединения могут быть обеспечены в коммерческих наборах, например, для использования в фармацевтическом исследовании, касающемся ROCK. Например, соединение в соответствии с настоящим изобретением может быть использовано в качестве эталона в анализе сравнения его известной активности с соединением с неизвестной активностью. Это подтвердит экспериментатору, что анализ выполнен правильно и обеспечит основу для сравнения, особенно если тестируемое соединение было производным эталонного соединения. При разработке новых анализов или протоколов соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы для тестирования их эффективности.

Настоящее изобретение также охватывает изделие. Используемое в настоящем документе изделие предусматривает без ограничения наборы и упаковки. Изделие в соответствии с настоящим изобретением содержит (a) первый контейнер; (b) фармацевтическую композицию, помещенную внутрь первого контейнера, при этом такая композиция содержит первое терапевтическое средство, содержащее соединение в соответствии с настоящим изобретением или его форму фармацевтически приемлемой соли; и (c) листок-вкладыш, в котором указано, что эта фармацевтическая композиция может быть использована

для лечения сердечно-сосудистого и/или воспалительного нарушения (определенного ранее). Согласно другому варианту осуществления в листке-вкладыше указано, что фармацевтическая композиция может применяться в комбинации (определенной ранее) со вторым терапевтическим средством для лечения сердечно-сосудистого и/или воспалительного нарушения. Изделие также может содержать (d) второй контейнер, при этом компоненты (a) и (b) помещены внутрь второго контейнера и компонент (c) помещен внутри или снаружи второго контейнера. "Помещенный внутри первого и второго контейнеров" означает, что соответствующий контейнер содержит препарат в своих пределах.

Первый контейнер является вместилищем для хранения фармацевтической композиции. Этот контейнер может быть предназначен для производства, хранения, транспортировки и/или розничной/оптовой продажи. Первый контейнер предназначен для содержания бутылки, сосуда, пузырька, флакона, шприца, тюбика (например, для препарата в форме крема) или любого другого контейнера, используемого для производства, хранения или распространения фармацевтического продукта.

Второй контейнер является контейнером для хранения первого контейнера и необязательно листка-вкладыша. Примеры второго контейнера включают в себя без ограничения коробки (например, картонные или пластиковые), ящики, картонные упаковки, мешки (например, бумажные или пластиковые мешки), мешочки и сумки. Листок-вкладыш может быть физически прикреплен к внешней стороне первого контейнера с помощью клейкой ленты, клея, скобки или другого способа прикрепления или же может оставаться внутри второго контейнера без какого-либо физического средства крепления к первому контейнеру. В качестве альтернативы, листок-вкладыш расположен на внешней стороне второго контейнера. В случаях размещения на внешней стороне второго контейнера предпочтительно, чтобы листок-вкладыш был физически прикреплен с помощью клейкой ленты, клея, скобки или другого способа прикрепления. В качестве альтернативы, он может прилегать к внешней стороне второго контейнера или касаться ее, не будучи физически прикрепленным.

Листок-вкладыш представляет собой этикетку, бирку, ярлык и т.п., в которых приведена информация, относящаяся к фармацевтической композиции, размещенной внутри первого контейнера. Приведенная информация обычно определяется контрольным органом, управляющим территорией, на которой изготовитель изделия их собираются продавать (например, Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств Соединенных Штатов Америки). Предпочтительно в листке-вкладыше, в частности, излагаются показания, для применения по которым данная фармацевтическая композиция одобрена. Листок-вкладыш может быть изготовлен из любого материала, с которого человек может прочитать информацию, содержащуюся в нем или на нем. Предпочтительно листок-вкладыш является подходящим для печати материалом (например, бумагой, пластиком, картоном, фольгой, самоклеющейся бумагой или пластиком и т.п.), на котором приведена необходимая информация (например, напечатана или нанесена).

Другие признаки настоящего изобретения станут очевидными из следующих описаний типичных вариантов осуществления, которые приведены с целью иллюстрации настоящего изобретения и не предназначены для его ограничения. Следующие соединения примеров были получены, выделены и охарактеризованы с использованием способов, раскрываемых в настоящем документе.

VI. Общий синтез, включая схемы.

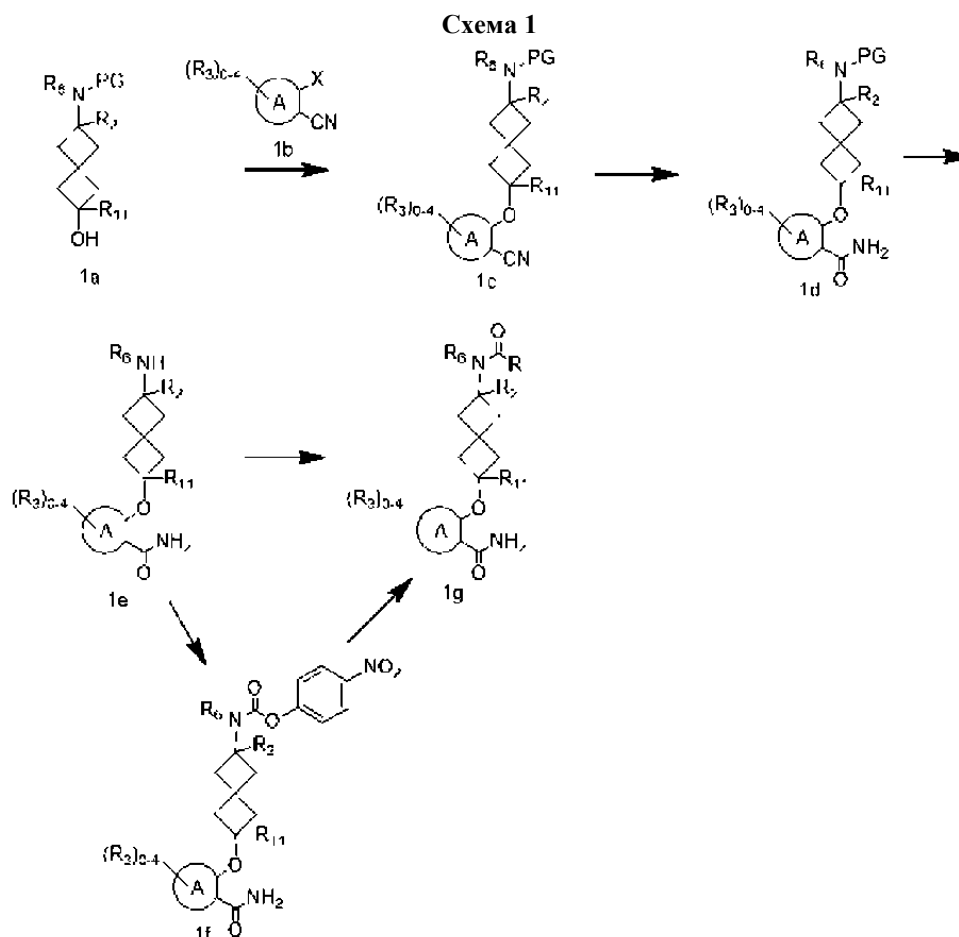
Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы способами, доступными для специалистов в области органической химии (Maffrand, J.P. et al., *Heterocycles*, 16(1):35-37 (1981)). Общие схемы синтеза для получения соединений по настоящему изобретению описаны ниже. Эти схемы являются иллюстративными и не направлены на ограничение возможных способов, которые специалист настоящей области техники может использовать для получения раскрытых в настоящем изобретении соединений. Различные способы получения соединений по настоящему изобретению будут понятны специалисту в настоящей области техники. Кроме того, различные стадии при синтезе могут быть выполнены в чередующейся последовательности с получением требуемого соединения или соединений.

Примеры соединений по настоящему изобретению, полученных способами, описанными на общих схемах, представлены в разделе промежуточных соединений и примеров, который представлен далее. Получение гомохиральных примеров может быть выполнено способами, известными специалисту настоящей области техники. Например, гомохиральные соединения могут быть получены разделением рацемических продуктов при помощи препаративной HPLC с хиральной фазой. Альтернативно, приводимые в качестве примера соединения могут быть получены способами, которые известны для получения энантимерно обогащенных продуктов. Они включают в себя без ограничения включение функциональных групп хирального вспомогательного элемента в рацемические промежуточные соединения, что служит для контроля диастереоселективности превращений, с обеспечением энантимерно обогащенных продуктов после отщепления хирального вспомогательного элемента.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены различными способами, известными специалисту в области органического синтеза. Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с применением способов, описанных ниже, вместе со способами синтеза, известными в области синтеза органической химии, или путем их вариаций, как определено специалистами настоящей области техники. Предпочтительные способы включают в себя без ограничения такие способы, которые

описаны ниже. Реакции проводили в растворителе или в смеси растворителей, соответствующих используемым реагентам и веществам и подходящих для осуществляемых превращений. Специалистам в области органического синтеза будет понятно, что функциональная группа, находящаяся на молекуле, должна соответствовать предполагаемым превращениям. Иногда будет необходима модификация порядка стадий синтеза или выбор одной конкретной схемы процесса над другой для получения требуемого соединения по настоящему изобретению.

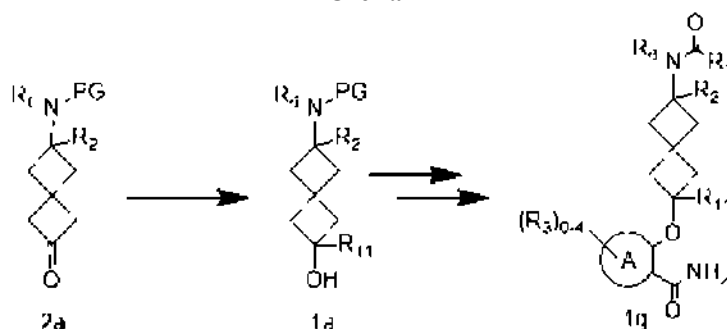
Также будет выявлено, что другой главной причиной составления любого пути синтеза в этой области является рациональный выбор защитной группы, используемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в настоящем изобретении. Авторитетным источником, в котором описано много альтернатив для квалифицированного специалиста-практика, является Greene et al., (Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley-Interscience (2006)).



На схеме 1 показан синтез соединения 1g из спирогептанового спирта 1a и арильного/гетероарильного нитрила 1b. Спирогептановый спирт 1a и арильный/гетероарильный нитрил 1b являются или коммерчески доступными, или могут быть получены известными способами. Спирт 1a обрабатывали основанием, таким как NaNH, а затем добавляли к арильному/гетероарильному нитрилу 1b, где X представляет собой уходящую группу, такую как F, Cl, Br или мезилат. Альтернативно, реакция сочетания между соединением 1a и соединением 1b (где X = OH) может быть выполнена при помощи реакции Мицунобу. Если R⁶ = H, реакцией с электрофильным реагентом в присутствии основания получали продукт 1c, где R⁶ представляет собой алкильную или замещенную алкильную группу. R⁶ может быть дополнительно дериватизирован после введения в соединение 1c или в последующие соединения. Нитрильное промежуточное соединение 1c может быть превращено в первичный амид 1d обработкой K₂CO₃/MgO и H₂O₂. Удалением защитной группы (PG) с соединения 1d соответствующими способами на основе конкретной защитной группы получали амин 1e. Если R⁶ = H, восстановительным аминированием с соответствующим кетоном или альдегидом с применением реагента, такого как NaBH₃CN или Na(OAc)₃BH, получали продукт 1e, если R⁶ представляет собой алкильную или замещенную алкильную группу. R⁶ может быть дополнительно дериватизирован после введения в соединение 1e или в последующие соединения. Амин 1e превращали сразу в соединение 1g (амид, карбамат или мочевины) обработкой соответствующими реагентами. Амиды могут быть образованы реакцией сочетания карбоновых кислот с применением связующего реагента, такого как BOP, T3P или HATU, или реакцией с хлорангидрида. Карбаматы могут быть получены осуществлением взаимодействия с хлорформилным реагентом и

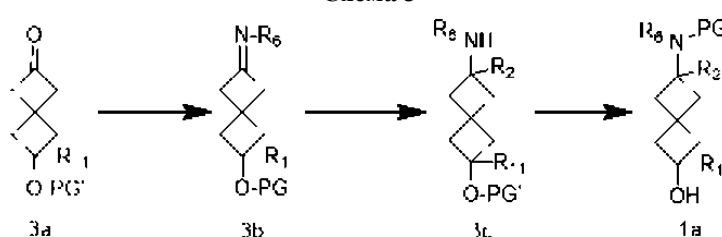
основанием, таким как TEA или DIEA. Мочевины могут быть образованы обработкой изоцианатом. Альтернативно, осуществлением взаимодействия амина 1e с 4-нитрофенилхлорформиаом получали карбамат 1f. Обработкой соединения 1f спиртом в присутствии основания получали карбаматный продукт 1g. Обработкой соединения 1f амином в присутствии основания получали мочевинный продукт 1g.

Схема 2



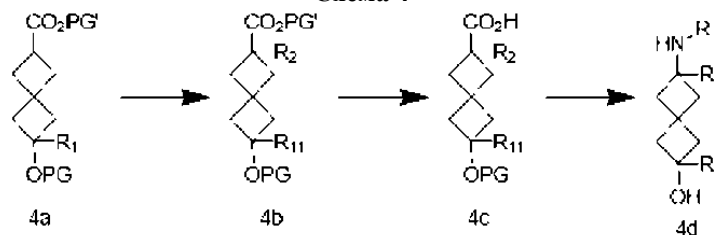
На схеме 2 показана вставка R^{11} в спирте 1a. Кетон 2a является или коммерчески доступным, или может быть получен известными способами. Осуществлением взаимодействия соединения 2a с органометаллическим реагентом, несущим группу R^{11} , таким как реактив Гриньяра (R^{11} -MgBr), или литийорганическими компонентами (R^{11} -Li), получали спирт 1a. R^{11} может быть дополнительно дериватизирован после введения в соединение 1a или последующие соединения. Соединение 1a может быть превращено в соединение 1g, как описано выше.

Схема 3



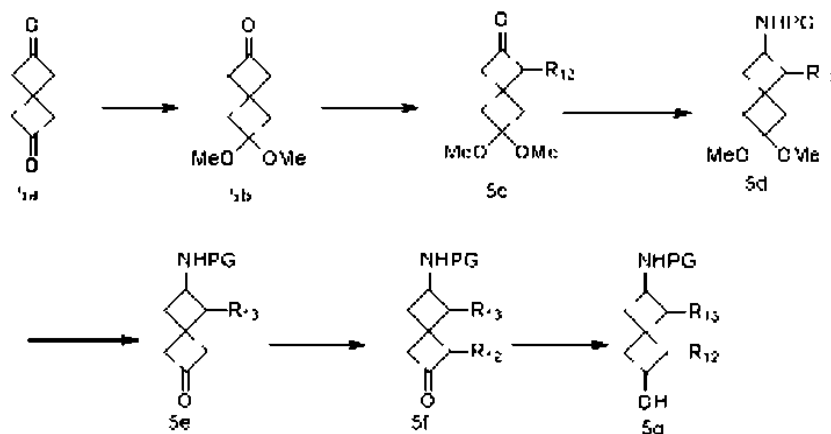
На схеме 3 показан синтез спирогептанового спирта 1a из кетона 3a, который является или коммерчески доступным, или может быть получен известными способами. Осуществление взаимодействия с R^6 -NH₂ при условиях дегидратации, т.е., ловушка Дина-Старка, молекулярные сита или триметилортоформат, получали имин 3b. Восстановлением соединения 3b реагентом, таким как NaBH₄, получали соединение 3c, где $R^2 = H$. Альтернативно, осуществлением взаимодействия соединения 3b с органометаллическим реагентом, несущим группу R^2 , таким как реактив Гриньяра (R^2 -MgBr), или литийорганическими компонентами (R^2 -Li), получали амин 3c. Защитой аминной функциональной группы и удалением защитной группы PG' при соответствующих условиях (т.е. TBAF, если PG' = TBS) получали соединение 1a, которое может быть обработано до заданных молекул (1g).

Схема 4



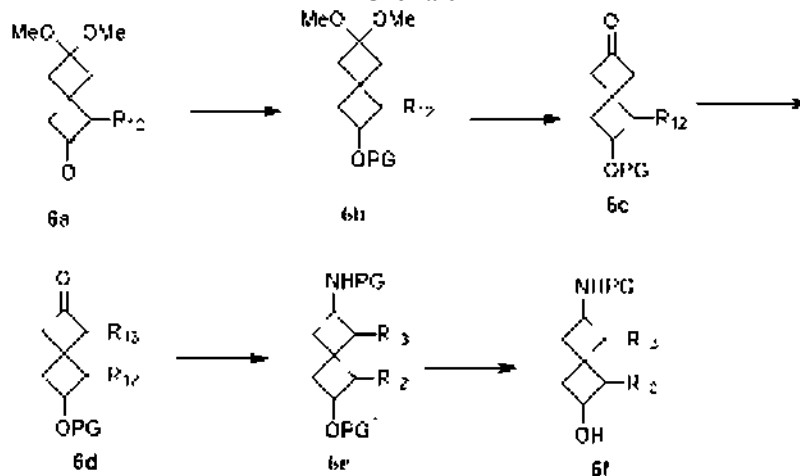
На схеме 4 показан синтез спирта 4d из сложного эфира 4a, который является или коммерчески доступным, или может быть получен известными способами. Депротонированием сложного эфира 4a основанием, таким как NaHMDS или LDA, с последующим добавлением электрофила R^2 -X, где X представляет собой уходящую группу, такую как галоген или мезилат, получали соединение 4b. R^2 может быть дополнительно дериватизирован после введения в соединение 4b или последующие соединения. Сапонификацией соединения 4b получали кислоту 4c. Перегруппировкой Курциуса соединения 4c (возможные реагенты включают в себя DPPA и спирт, такой как t-BuOH или BnOH) получали после удаления PG производное амина 4d. Соединение 4d может быть обработано до соединения 1g, как изложено выше.

Схема 5



На схеме 5 показан путь к замещенному спирогептану 5g. Коммерчески доступный (или полученный известными способами) дикетон 5a превращали в монокеталь 5b, и впоследствии функционализировали депротонированием при помощи основания, такого как LiHMDS, LDA и т. п., и электрофила, такого как R¹²X, с получением соединения 5c. Эта процедура может быть повторена, чтобы обеспечивать несколько групп R¹³ на том же кольце. Восстановительным аминированием при соответствующих условиях (таких как амин/NaBH₄/метанол) получали аналог 5d. Последующим отщеплением кетальной группы при кислотных условиях, таких как TsOH или HCl, получали кетон 5e. Необязательно, соединение 5e может быть функционализировано депротонированием при помощи основания, такого как LiHMDS, LDA и т. п., и обработкой электрофилом, таким как R¹²X, с получением соединения 5f. Эта процедура может быть повторена, чтобы обеспечивать несколько групп R¹² на том же кольце соединения 5f. Восстановлением кетонной функциональной группы в соединении 5f получали соединение 5g. Соединение 5g может быть превращено в соединения, связанные с соединением 1g, как описано выше.

Схема 6



На схеме 6 показан синтез замещенного спирогептана 6f. Промежуточное соединение 6a может быть получено подобно соединению 5c на схеме 5, но с применением электрофила R¹²-X. Эта процедура алкилирования может быть повторена, чтобы обеспечивать несколько групп R¹² на том же кольце. Соединение 6a может быть восстановлено реагентом, таким как NaBH₄, и полученным защищенным спиртом с получением соединения 6b. Кетальным отщеплением и восстановительным аминированием получали соединение 6c. Необязательно, соединение 6c может быть функционализировано депротонированием при помощи основания, такого как LiHMDS, LDA и т. п., и обработкой электрофилом, таким как R¹³X, с получением 6d. Эта процедура может быть повторена, чтобы обеспечивать несколько групп R¹³ на том же кольце соединения 6d. Восстановительным аминированием при соответствующих условиях (таких как амин/NaBH₄/метанол) получали аналог 6e. Селективным снятием защитных групп получали спирт 6f. Соединение 6f может быть превращено в соединения, связанные с соединением 1g, как описано выше.

Очистку промежуточных продуктов и конечных продуктов проводили методами хроматографии с прямой или обращенной фазами. Если не указано иное, то хроматографию с прямой фазой проводили с использованием заранее заполненных SiO₂ картриджей с элюированием градиентами гексана и EtOAc, DCM и MeOH. Препаративную HPLC с обращенной фазой проводили с использованием колонок C18 с элюированием градиентами растворителя А (90% воды, 10% MeOH, 0,1% TFA) и растворителя В (10% воды, 90% MeOH, 0,1% TFA, УФ 220 нм), или градиентами растворителя А (90% воды, 10% CH₃CN, 0,1% TFA) и растворителя В (10% воды, 90% CH₃CN, 0,1% TFA, УФ 220 нм), или градиентами раствори-

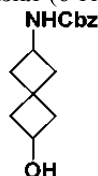
теля А (98% воды, 2% CH₃CN, 0,05% TFA) и Растворителя В (98% CH₃CN, 2% воды, 0,05% TFA, УФ 220 нм); или колонки Sunfire Prep C18 OBD 5 мкм 30×100 мм, в течение 25 мин градиентом 0-100% В (А = H₂O/CH₃CN/TFA 90:10:0,1, В = CH₃CN/H₂O/TFA 90:10:0,1).

Если не указано иное, то анализ конечных продуктов проводили методом аналитической HPLC с обращенной фазой.

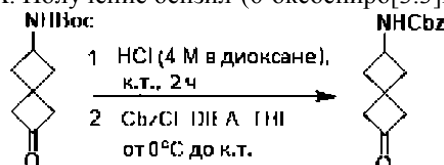
Способ А: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 = ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 = ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем выдерживание в течение 0,75 мин при 100% В; скорость потока: 1,11 мл/мин.

Способ В: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 = ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5 = ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем выдерживание в течение 0,75 мин при 100% В; скорость потока: 1,11 мл/мин.

Промежуточный продукт 1. Получение бензил-(6-гидроксиспиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата



Промежуточный продукт 1А. Получение бензил-(6-оксоспиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата

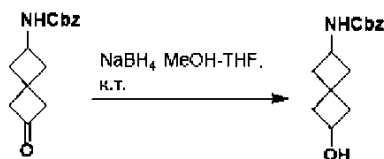


Коммерчески доступный трет-бутил-(6-оксоспиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат (0,150 г, 0,666 ммоль) растворяли в HCl (4 М в диоксане) (5,0 мл, 20 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали и упаривали совместно с Et₂O (4×10 мл) и дополнительно сушили в условиях высокого вакуума. Аминоспирокетона гидрохлорид со снятой защитой суспендировали в безводном THF (5 мл) и охлаждали до 0°C. После этого по каплям добавляли Cbz-Cl (0,105 мл, 0,732 ммоль), а затем сразу добавляли DIEA (0,291 мл, 1,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем удаляли баню со льдом и перемешивали реакционную смесь при к.т. Спустя 1 ч реакционную смесь гасили добавлением MeOH (0,5 мл), концентрировали и очищали остаток методом хроматографии с прямой фазой с получением бензил-(6-оксоспиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата (0,153 г, выход 89%) в виде бесцветного сиропа.

MS (ESI) m/z: 260,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,36 (с, 5H), 5,10 (с, 2H), 4,95 (ушир. с, 1H), 4,31-4,15 (м, 1H), 3,14 (ушир. д, J=2,9 Гц, 2H), 3,09-3,04 (м, 2H), 2,71-2,50 (м, 2H), 2,27-2,13 (м, 2H).

Промежуточный продукт 1

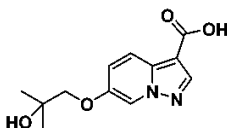


Бензил-(6-оксоспиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат (0,153 г, 0,590 ммоль) растворяли в безводном THF (3 мл)/MeOH (3 мл) и охлаждали до 0°C. Одной порцией добавляли NaBH₄ (0,033 г, 0,885 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего оставляли реакционную смесь нагреваться до к.т. Спустя еще 30 мин реакционную смесь гасили добавлением насыщенного NH₄Cl (1 мл). Органические фазы удаляли путем концентрирования в условиях пониженного давления. Полученный остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и обрабатывали насыщенным NH₄Cl (25 мл). Спустя 5 мин органическую фазу разделяли, промывали солевым раствором (25 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением бензил-(6-гидроксиспиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата (0,154 г, 0,589 ммоль, выход 100%) в виде белого твердого вещества. Вещество использовали в полученном виде на следующей стадии.

MS (ESI) m/z: 262,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,27 (с, 5H), 5,10-4,95 (м, 2H), 4,08-3,95 (м, 1H), 3,74 (ушир. с, 3H), 2,47-2,13 (м, 4H), 1,94-1,70 (м, 4H).

Промежуточный продукт 2. Получение 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты

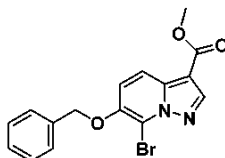


Этил-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат (0,250 г, 1,21 ммоль) суспендировали в MeCN (10 мл), а затем добавляли 2,2-диметилоксиран (1,62 мл, 18,2 ммоль), K_2CO_3 (0,67 г, 4,85 ммоль) и воду (0,667 мл). Реакционную смесь перемешивали в условиях микроволновой обработки при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, остаток растворяли в MeOH (4,5 мл)/THF (4,5 мл) и добавляли LiOH (1 М водн.) (3,64 мл, 3,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в условиях микроволновой обработки при 120°C в течение 15 мин. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления и очищали остаток методом HPLC с обращенной фазой с получением Промежуточного продукта 2 (0,185 г, выход 61%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 251,0. $(M+H)^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 8,55 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,96 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,38 (дд, $J=9,6, 2,2$ Гц, 1H), 3,82 (с, 2H), 1,22 (с, 6H).

Промежуточный продукт 3. Получение метил-6-(бензилокси)-7-бромпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата

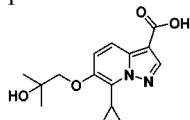


В круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой, помещали TFA (30 мл) и охлаждали реакционную смесь до 0°C в атмосфере Ar. Затем порциями в течение 5 мин добавляли трет-бутил-(мезитилсульфонил)оксикарбамат (6,34 г, 20,0 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 1 ч в атмосфере Ar. После этого реакционную смесь гасили добавлением воды со льдом (100 мл) с получением белого твердого вещества. Реакционную смесь разбавляли холодной водой (150 мл), твердое вещество отфильтровывали и промывали холодной водой до pH~7,0. Полученное твердое вещество растворяли в DCM (75 мл) и перемешивали с Na_2SO_4 при 0°C в течение 15 мин для удаления воды. После этого Na_2SO_4 удаляли путем фильтрования и добавляли раствор в DCM к охлажденному (баня со льдом) раствору 3-(бензилокси)-2-бромпиридина (4,41 г, 16,1 ммоль) в DCM (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Затем баню со льдом удаляли, оставляли реакционную смесь нагреться до к.т. и перемешивали при указанной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления, остаток растворяли в DMF (100 мл), а затем последовательно добавляли метилпропионат (2,86 мл, 32,1 ммоль) и K_2CO_3 (6,66 г, 48,2 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (500 мл), промывали водой (3×250 мл), соевым раствором (250 мл), сушили (Na_2SO_4) и фильтровали. Остаток очищали методом хроматографии с прямой фазой с получением Промежуточного продукта 3 (0,88 г, выход 15%) в виде не совсем белого твердого вещества.

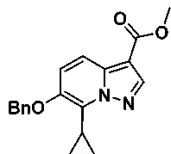
MS (ESI) m/z : 360,8 $(M+H)^+$.

1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,45 (с, 1H), 8,15 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,48-7,16 (м, 6H), 5,24 (с, 2H), 3,91 (с, 3H).

Промежуточный продукт 4. Получение 7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты



Промежуточный продукт 4A. Получение метил-6-(бензилокси)-7-циклопропилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата



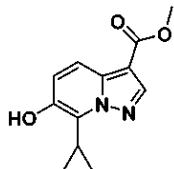
Промежуточный продукт 3 (350 мг, 0,969 ммоль), циклопропилбороновую кислоту (333 мг, 3,88 ммоль), ацетат палладия(II) (10,98 мг, 0,048 ммоль), тетрафторборат трициклогексилфосфония (35,7 мг, 0,097 ммоль) и калиевую соль фосфорной кислоты (617 мг, 2,91 ммоль) помещали в толстостенный флакон и дегазировали смесь (3×, Ar/вакуум). Затем добавляли PhMe (10 мл) и воду (0,2 мл) и снова

дегазировали реакционную смесь. После этого флакон закрывали крышкой, реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления и очищали остаток методом хроматографии с прямой фазой с получением Промежуточного продукта 4А (279 мг, выход 89%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 323,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,38 (с, 1H), 7,98 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,46-7,38 (м, 4H), 7,37-7,33 (м, 1H), 7,30 (д, J=9,6 Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 2,49 (тт, J=8,7, 5,6 Гц, 1H), 1,46-1,41 (м, 2H), 1,17-1,11 (м, 2H).

Промежуточный продукт 4В. Получение метил-7-циклопропил-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата



Промежуточный продукт 4А (150 мг, 0,465 ммоль) растворяли в THF (4 мл)/MeOH (4 мл) и добавляли TEA (0,324 мл, 2,33 ммоль). Реакционную смесь дегазировали (3×, вакуум/Аг), а затем добавляли палладированный уголь (10 мас.%) (49,5 мг, 0,047 ммоль). Реакционную смесь снова дегазировали и перемешивали ее в атмосфере водорода (1 атм; баллон) в течение 1 ч. Отфильтровывали Pd-C с использованием мембранного фильтра и концентрировали фильтрат с получением Промежуточного продукта 4В (103 мг, выход 95%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 233,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,74 (ушир. с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,81 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,30 (д, J=9,4 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,48-2,44 (м, 1H), 1,44-1,37 (м, 2H), 1,06-0,98 (м, 2H).

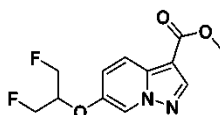
Промежуточный продукт 4.

Промежуточный продукт 4В (0,050 г, 0,215 ммоль) суспендировали в MeCN (2,0 мл), а затем добавляли 2,2-диметилоксиран (0,288 мл, 3,23 ммоль), K₂CO₃ (0,119 г, 0,861 ммоль) и воду (0,133 мл). Реакционную смесь перемешивали в условиях микроволновой обработки при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, остаток растворяли в MeOH (1 мл)/THF (1 мл) и добавляли LiOH (1 М водн.) (0,646 мл, 0,646 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в условиях микроволновой обработки при 120°C в течение 15 мин. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления, остаток очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением Промежуточного продукта 4 (0,037 г, выход 59%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 291,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,34 (с, 1H), 7,90 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,57 (д, J=9,6 Гц, 1H), 3,81 (с, 2H), 2,63 (тт, J=8,8, 5,6 Гц, 1H), 1,55-1,49 (м, 2H), 1,25 (с, 6H), 1,11-1,02 (м, 2H).

Промежуточный продукт 5. Получение метил-6-((1,3-дифторпропан-2-ил)окси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата



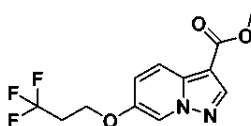
Метил-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат (0,100 г, 0,520 ммоль), 1,3-дифторпропан-2-ол (0,090 мл, 1,04 ммоль) и 1,1'-(азодикарбонил)дипиридин (0,394 г, 1,56 ммоль) помещали в толстостенный флакон. Затем добавляли безводный PhMe (5 мл) и три-N-бутилфосфин (0,390 мл, 1,56 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 140°C в условиях микроволновой обработки в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (1 мл), разбавляли EtOAc (50 мл), добавляли Celite® и удаляли растворитель в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии с получением Промежуточного продукта 5 (0,124 г, выход 88%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 271,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,83 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,01 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=9,5, 2,3 Гц, 1H), 5,11-4,96 (м, 1H), 4,90-4,84 (м, 1H), 4,80-4,72 (м, 2H), 4,67 (дд, J=10,6, 5,1 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H);

¹⁹F-ЯМР (471 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. -231,76 (с, 2F).

Промежуточный продукт 6. Получение метил-6-(3,3,3-трифторпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата



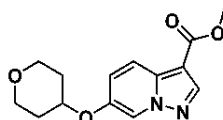
Промежуточный продукт 6 получали, следуя методике, аналогичной описанной для получения Промежуточного продукта 5, с использованием соответствующего спирта.

MS (ESI) m/z : 289,0 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,70 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,98 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,40 (дд, J=9,6, 2,2 Гц, 1H), 4,33 (т, J=5,9 Гц, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,85 (кв. т, J=11,3, 5,8 Гц, 2H);

¹⁹F-ЯМР (471 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. -63,03 (с, 3F).

Промежуточный продукт 7. Получение метил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксилата

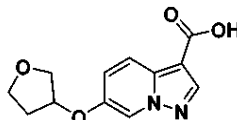


Промежуточный продукт 7 получали, следуя методике, аналогичной описанной для получения Промежуточного продукта 5, с использованием соответствующего спирта.

MS (ESI) m/z : 277,0 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,75 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,98 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=9,6, 2,2 Гц, 1H), 4,67 (тт, J=8,7, 4,1 Гц, 1H), 3,87 (дт, J=11,7, 4,3 Гц, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,49 (ддд, J=11,8, 9,4, 2,8 Гц, 2H), 2,07-1,99 (м, 2H), 1,68-1,56 (м, 2H).

Промежуточный продукт 8. Получение 6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоновой кислоты

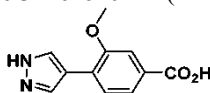


Метил-6-гидроксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксилат (0,200 г, 1,04 ммоль) суспендировали в MeCN (10 мл), а затем добавляли 3-бромтетрагидрофуран (0,131 мл, 1,35 ммоль), K₂CO₃ (0,575 г, 4,16 ммоль) и H₂O (0,667 мл). Реакционную смесь перемешивали в условиях микроволновой обработки при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, остаток растворяли в MeOH (4 мл)/THF (4 мл) и добавляли 1 М LiOH (4,16 мл, 4,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в условиях микроволновой обработки при 150°C в течение 15 мин. Реакционную смесь подкисляли добавлением TFA, фильтровали и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением 6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоновой кислоты (0,155 г, выход 60%) в виде не совсем белого твердого вещества.

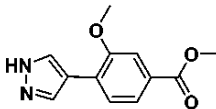
MS (ESI) m/z : 249,0 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 12,36 (ушир. с, 1H), 8,58 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,96 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=9,6, 2,2 Гц, 1H), 5,12 (ддт, J=6,1, 4,0, 1,7 Гц, 1H), 3,93-3,83 (м, 3H), 3,77 (тд, J=8,4, 4,4 Гц, 1H), 2,32-2,20 (м, 1H), 2,09-1,98 (м, 1H).

Промежуточный продукт 9. Получение 3-метокс-4-(1H-пиразол-4-ил)бензойной кислоты



Промежуточный продукт 9A. Получение метил-3-метокс-4-(1H-пиразол-4-ил)бензоата



К раствору метил-4-бром-3-метоксибензоата (1,32 г, 5,39 ммоль) в диоксане (30 мл) и воде (5 мл) при к.т. добавляли трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (1,90 г, 6,46 ммоль), фосфат калия (2,86 г, 13,47 ммоль) и PdCl₂(dppf) (0,197 г, 0,269 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали H₂O. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в DCM (10 мл) и добавляли TFA (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1,5 ч. Растворитель удаляли. Остаток поглощали EtOAc, который промывали NaHCO₃ (3×) и соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии с прямой фазой. Целевой продукт выделяли в виде белого твердого вещества (0,86 г, выход 69%).

MS (ESI) m/z : 233,0 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,13 (с, 2H), 7,73-7,66 (м, 1H), 7,66-7,56 (м, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,94 (с, 3H).

Промежуточный продукт 9B.

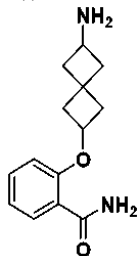
К раствору Промежуточного продукта 9A (860 мг, 3,70 ммоль) в THF (10 мл) и воде (5 мл) при к.т. добавляли LiOH (133 мг, 5,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при к.т. в

течение 5 ч. Реакционную смесь нейтрализовали добавлением 1н. раствора HCl. Растворитель удаляли с получением бледного твердого Промежуточного продукта 143 (810 мг, выход 100%), который использовали без дополнительной очистки.

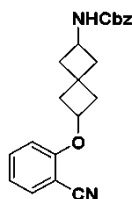
MS (ESI) m/z: 219,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7,91 (ушир. с, 2H), 7,54 (ушир. с, 1H), 7,43 (ушир. с, 2H), 3,84 (с, 3H).

Промежуточный продукт 10. Получение 2-((6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)окси)бензамида



Промежуточный продукт 10А. Получение бензил-(6-(2-цианофенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата

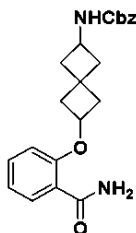


К раствору бензил-(6-гидроксиспиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата (Промежуточный продукт 1) (100 мг, 0,383 ммоль), растворенного в безводном THF (3,0 мл), при 0°C одной порцией добавляли NaN (60 мас.% в минеральном масле) (33,7 мг, 0,842 ммоль). Спустя 30 мин одной порцией добавляли 2-фторбензонитрил (0,104 мл, 0,957 ммоль) и оставляли реакционную смесь постепенно нагреваться до к.т. Спустя 16 ч реакционную смесь гасили добавлением NH₄Cl (2 мл), разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой (2×50 мл), соевым раствором (25 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали методом хроматографии с прямой фазой с получением бензил-(6-(2-цианофенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата (78 мг, выход 56%) в виде бесцветного сиропа, который отверждался при отстаивании.

MS (ESI) m/z: 363,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,55 (дд, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,48 (ддд, J=8,7, 7,3, 1,7 Гц, 1H), 7,41-7,30 (м, 5H), 6,99 (тд, J=7,6, 1,0 Гц, 1H), 6,77 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,84 (ушир. д, J=6,3 Гц, 1H), 4,67 (квинт, J=6,8 Гц, 1H), 4,21-4,08 (м, 1H), 2,66 (дт, J=11,3, 5,6 Гц, 1H), 2,56-2,43 (м, 3H), 2,36-2,26 (м, 2H), 2,03-1,93 (м, 2H).

Промежуточный продукт 10В. Получение бензил-(6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата



Бензил-(6-(2-цианофенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат (78 мг, 0,215 ммоль) растворяли в DMSO (2,0 мл) и обрабатывали K₂CO₃ (89 мг, 0,646 ммоль), а затем MgO (43,4 мг, 1,08 ммоль). После этого по каплям в течение 5 мин добавляли водн. пероксид водорода (30 мас.%) (0,242 мл, 2,37 ммоль) (небольшое выделение тепла). Спустя 5 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и 1 М HCl (25 мл). Органическую фазу разделяли, промывали соевым раствором (25 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали с получением бензил-(6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата (80 мг, выход 98%) в виде бесцветной пленки. Это вещество переносил на следующую реакционную стадию без дополнительной очистки.

MS (ESI) m/z: 381,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,21 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,75 (ушир. с, 1H), 7,45-7,41 (м, 1H), 7,36 (с, 5H), 7,10-7,04 (м, 1H), 6,77 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,85 (ушир. с, 1H), 4,20-4,11 (м, 1H), 2,72 (ушир. дд, J=11,0, 5,8 Гц, 1H), 2,59-2,51 (м, 2H), 2,50-2,41 (м, 1H), 2,34-2,22 (м, 2H), 2,04-1,95 (м, 2H).

Промежуточный продукт 10.

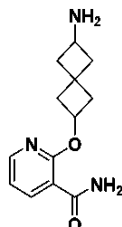
К дегазированному раствору бензил-(6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата

(80 мг, 0,210 ммоль) и TEA (0,147 мл, 1,051 ммоль) в THF (4 мл)/MeOH (4 мл) добавляли Pd/C (10 мас.%) (22,38 мг, 0,021 ммоль). Реакционную смесь снова дегазировали и помещали в атмосферу водорода (1 атм; баллон) на 1 ч. Суспензию фильтровали через слой Celite® и концентрировали фильтрат с получением 2-((6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)окси)бензамида (50 мг, выход 97%) в виде бесцветной пленки.

MS (ESI) m/z: 247,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д. 7,96 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,46 (ддд, J=8,3, 7,4, 1,9 Гц, 1H), 7,07-7,01 (м, 1H), 6,96-6,91 (м, 1H), 4,79 (т, J=6,9 Гц, 1H), 3,42-3,33 (м, 1H), 2,73-2,66 (м, 1H), 2,55 (дт, J=11,8, 5,9 Гц, 1H), 2,49-2,42 (м, 1H), 2,33 (ддд, J=11,7, 6,7, 5,5 Гц, 1H), 2,27-2,17 (м, 2H), 1,92 (ддд, J=11,3, 8,5, 3,0 Гц, 2H).

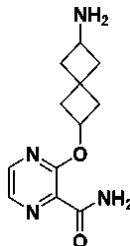
Промежуточный продукт 11. Получение 2-((6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамида



Промежуточный продукт 11 получали, следуя методике, аналогичной описанной для получения Промежуточного продукта 10, заменяя 2-фторбензонитрил 2-хлорникотиннитрилом.

MS (ESI) m/z: 248,1 (M+H)⁺.

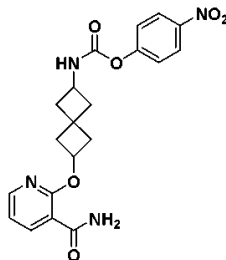
Промежуточный продукт 12. Получение 3-((6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиразин-2-карбоксамид



Промежуточный продукт 12 получали, следуя методике, аналогичной описанной для получения Промежуточного продукта 10, заменяя 2-фторбензонитрил 3-хлорпиразин-2-карбонитрилом.

MS (ESI) m/z: 249,1 (M+H)⁺.

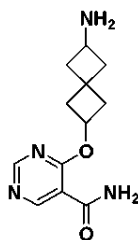
Промежуточный продукт 13. Получение 4-нитрофенил-(6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата



К 4-нитрофенилхороформату (0,065 г, 0,324 ммоль) и содержащему примеси Промежуточному продукту 11 (0,08 г, 0,324 ммоль) в DCM при 0°C медленно добавляли пиридин (0,105 мл, 1,294 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешиваться в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали и распределяли остаток между EtOAc/водой. Органический слой промывали 1,0н. раствором HCl, водой, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением Промежуточного продукта 13 (115 мг, 52%, чистота 60%) в виде прозрачного масла, который использовали без дополнительной очистки.

MS (ESI) m/z: 413,1 (M+H)⁺.

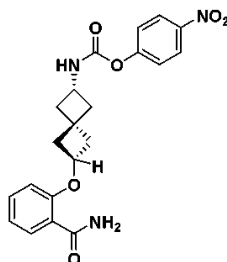
Промежуточный продукт 14. Получение 4-((6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиримидин-5-карбоксамид



Промежуточный продукт 14 получали, следуя методике, аналогичной описанной для получения Промежуточного продукта 10, заменяя 2-фторбензонитрил 4-хлорпиримидин-5-карбонитрилом.

MS (ESI) m/z : 249,0 ($M+H$)⁺.

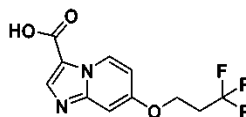
Промежуточный продукт 15. Получение 4-нитрофенил-((aR)-6-(2-карбамоилфенокси)-спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата



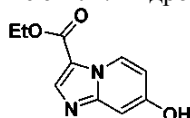
2-((6-Аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)окси)бензамид (Пример 15A) (50 мг, 0,20 ммоль) растворяли в безводном THF (5 мл) и добавляли DIEA (0,089 мл, 0,508 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, и одной порцией добавляли 4-нитрофенилкарбонхлоридат (49 мг, 0,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали через мембранный фильтр и использовали продукт в виде раствора в THF.

MS (ESI) m/z : 412,1 ($M+H$)⁺.

Промежуточный продукт 16. Получение 7-(3,3,3-трифторпропокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты



Промежуточный продукт 16A. Получение этил-7-гидроксиимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата

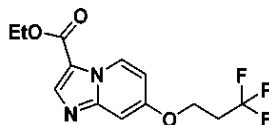


К суспензии 2-аминопиридин-4-ола (1,00 г, 9,08 ммоль) в EtOH (10 мл) при к.т. по каплям добавляли (Е)-этил-2-хлор-3-гидроксиакрилат (2,05 г, 13,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 60°C в течение ночи. Растворитель удаляли. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (градиент 0-15% MeOH в DCM) с получением этил-7-гидроксиимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (1,18 г, выход 63%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 9,37 (дд, J=7,7, 0,4 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,23-7,13 (м, 2H), 4,50 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,45 (т, J=7,0 Гц, 3H).

MS (ESI) m/z : 207,0 ($M+H$)⁺.

Промежуточный продукт 16B. Получение этил-7-(3,3,3-трифторпропокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата



В толстостенный флакон с этил-7-гидроксиимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилатом (50 мг, 0,242 ммоль), 3,3,3-трифторпропан-1-олом (55,3 мг, 0,485 ммоль) и 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидином (184 мг, 0,727 ммоль) добавляли толуол (3 мл) и три-н-бутилфосфин (0,179 мл, 0,727 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 150°C в течение 15 мин. Растворитель удаляли. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (градиент 0-100% EtOAc в гексанах) с получением этил-7-(3,3,3-трифторпропокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (25 мг, выход 34%) в виде белого твердого вещества.

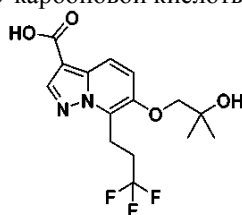
MS (ESI) m/z : 303,0 ($M+H$)⁺.

Промежуточный продукт 16.

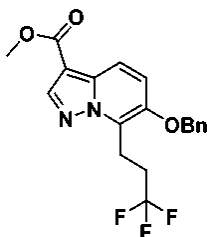
К раствору этил-7-(3,3,3-трифторпропокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (10 мг, 0,033 ммоль) в THF (2 мл) при к.т. добавляли LiOH (7,92 мг, 0,331 ммоль) и H₂O (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Растворитель удаляли. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии с обращенной фазой с получением Промежуточного продукта 16 (7 мг, выход 77%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 275,1 ($M+H$)⁺.

Промежуточный продукт 17. Получение 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-7-(3,3,3-трифторпропил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты



Промежуточный продукт 17A. Получение метил-6-(бензилокси)-7-(3,3,3-трифторпропил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата



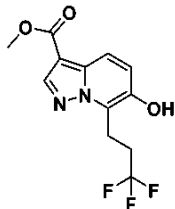
Метил-6-(бензилокси)-7-бромпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат (0,400 г, 1,107 ммоль), (3,3,3-трифторпропил)трифторборат калия (0,248 г, 1,22 ммоль), карбонат калия (0,459 г, 3,32 ммоль) и Pd-RuPhos G2 (0,043 г, 0,055 ммоль) помещали в толстостенный флакон. Затем добавляли PhMe (5,0 мл) и воду (0,5 мл) и дегазировали реакционную смесь (3×, вакуум/Ar). Толстостенный флакон закрывали крышкой и перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 84 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл), добавляли Celite® и удаляли растворитель в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (0-35% EtOAc в гексанах) с получением метил-6-(бензилокси)-7-(3,3,3-трифторпропил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата (0,262 г, выход 63%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 379,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,37 (с, 1H), 8,07 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,40 (д, J=4,7 Гц, 5H), 7,37-7,33 (м, 1H), 5,17 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,52-3,46 (м, 2H), 2,54-2,42 (м, 2H);

¹⁹F-ЯМР (471 МГц, CDC13) δ м.д. -66,64 (с, 3F).

Промежуточный продукт 17B. Получение метил-6-гидрокси-7-(3,3,3-трифторпропил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата



Метил-6-(бензилокси)-7-(3,3,3-трифторпропил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат (0,240 г, 0,634 ммоль) растворяли в THF (4 мл) и MeOH (4 мл) и добавляли TEA (0,442 мл, 3,17 ммоль). Реакционную смесь дегазировали (3×, вакуум/Ar), а затем добавляли Pd-C (10 мас.%) (0,068 г, 0,063 ммоль). Реакционную смесь снова дегазировали и перемешивали в атмосфере H₂ (1 атм; баллон) в течение 1 ч. Смесь фильтровали и концентрировали фильтрат с получением метил-6-гидрокси-7-(3,3,3-трифторпропил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата (0,183 г, выход 100%) в виде не совсем белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 289,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10,12 (ушир. с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,91 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,39 (д, J=9,6 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,44-3,35 (м, 2H), 2,74-2,60 (м, 2H).

¹⁹F-ЯМР (471 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. -65,22 (с, 3F).

Промежуточный продукт 17.

Метил-6-гидрокси-7-(3,3,3-трифторпропил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат (0,100 г, 0,347 ммоль) суспендировали в MeCN (3,00 мл), а затем добавляли 2,2-диметилоксиран (0,232 мл, 2,60 ммоль), K₂CO₃ (0,192 г, 1,39 ммоль) и воду (0,200 мл). Реакционную смесь перемешивали в условиях микроволновой обработки при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, остаток растворяли в MeOH (1,5 мл)/THF (1,5 мл) и добавляли LiOH (1 М водн.) (1,041 мл, 1,041 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в условиях микроволновой обработки при 120°C в течение 15 мин. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления, остаток растворяли в DMF/MeCN/H₂O/TFA и очищали методом препаративной HPLC с получением 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-7-(3,3,3-трифторпропил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (37 мг, выход

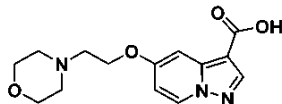
31%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 370,0 ($M+H$)⁺.

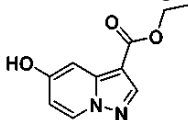
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 12,38 (ушир. с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,00 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,67 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,71 (ушир. с, 1H), 3,87 (с, 2H), 3,52-3,44 (м, 2H), 2,77-2,64 (м, 2H), 1,25 (с, 6H).

¹⁹F-ЯМР (471 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. -65,28 (с, 3F).

Промежуточный продукт 18. Получение 5-(2-морфолиноэтоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты



Промежуточный продукт 18А. Получение этил-5-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилаты

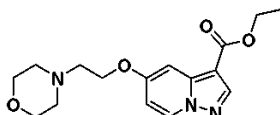


Этил-5-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат (580 мг, 2,63 ммоль) смешивали с трибромидом алюминия (3,51 мг, 13,2 ммоль) в EtSH (5 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь охлаждали до 0°C, затем разбавляли DCM. По каплям добавляли MeOH, а затем воду. Смесь экстрагировали EtOAc. Органическую фазу концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (градиент 0-40% EtOAc в гексанах) с получением 5-(2-морфолиноэтоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (180 мг, выход 33%).

MS (ESI) m/z : 207,2 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,42 (дд, J=7,5, 0,4 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,41-7,27 (м, 1H), 6,67 (дд, J=7,5, 2,6 Гц, 1H), 4,32 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 1,39 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Промежуточный продукт 18В. Получение этил-5-(2-морфолиноэтоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата



Во флакон с этил-5-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилатом (40 мг, 0,194 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли 4-(2-бромэтил)морфолина гидробромид (80 мг, 0,291 ммоль) и Cs₂CO₃ (190 мг, 0,582 ммоль). Флакон герметизировали и перемешивали смесь при 70°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали и концентрировали фильтрат. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (градиент 0-20% MeOH в DCM) с получением этил-5-(2-морфолиноэтоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата (51 мг, выход 82%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 320,3 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,30 (дд, J=7,5, 0,7 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,40 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,60 (дд, J=7,5, 2,6 Гц, 1H), 4,33 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 4,19 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,78-3,67 (м, 4H), 2,83 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,61-2,53 (м, 4H), 1,37 (т, J=7,2 Гц, 3H).

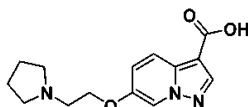
Промежуточный продукт 18.

К этил-5-(2-морфолиноэтоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилату (51 мг, 0,16 ммоль) в MeOH (1 мл) и THF (1 мл) добавляли 1 М LiOH (2 мл, 2,000 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, а затем концентрировали. Смесь подкисляли добавлением TFA, а затем очищали методом препаративной HPLC с получением Промежуточного продукта 18 (60 мг, выход 93%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 292,3 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,53 (дд, J=7,6, 0,5 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,50 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,83 (дд, J=7,5, 2,6 Гц, 1H), 4,58-4,51 (м, 2H), 4,05 (ушир. с, 2H), 3,88 (ушир. с, 2H), 3,78-3,70 (м, 2H), 3,65-3,48 (м, 2H), 3,45-3,34 (м, 2H).

Промежуточный продукт 19. 6-(2-(Пирролидин-1-ил)этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты трифторацетат



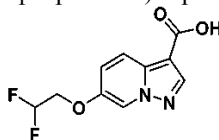
Этил-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат (0,025 г, 0,12 ммоль) растворяли в MeCN (1,0 мл)/THF (1,0 мл), а затем добавляли 1-(2-бромэтил)пирролидина гидробромид (0,035 г, 0,133 ммоль) и карбонат цезия (0,079 г, 0,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в условиях микроволновой обработки при 120°C в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, остаток растворяли в MeOH (1 мл)/THF (1 мл) и добавляли LiOH (1 М водн.) (0,364 мл,

0,364 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в условиях микроволновой обработки при 120°C в течение 15 мин. Реакционную смесь подкисляли добавлением TFA, добавляли DMF и очищали полученный раствор методом препаративной HPLC с получением 6-(2-(пирролидин-1-ил)этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты трифторацетата (0,029 г, выход 61%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 276,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,96 (ушир. с, 1H), 8,78 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,08 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=9,6, 2,2 Гц, 1H), 4,50-4,45 (м, 2H), 3,71 (ушир. д, J=4,1 Гц, 2H), 2,16-2,03 (м, 4H), 2,00-1,88 (м, 4H).

Промежуточный продукт 20. 6-(2,2-Дифторэтоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновая кислота



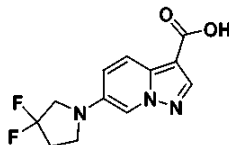
Этил-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат (0,080 г, 0,389 ммоль) суспендировали в MeCN (3,0 мл), а затем добавляли 2,2-дифторэтилтриформетан-сульфонат (0,062 мл, 0,47 ммоль) и карбонат цезия (0,379 г, 1,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в условиях микроволновой обработки при 120°C в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, остаток растворяли в MeOH (1,5 мл)/THF (1,5 мл) и добавляли LiOH (1 М водн.) (1,94 мл, 1,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в условиях микроволновой обработки при 120°C в течение 15 мин. Реакционную смесь очищали методом препаративной HPLC с получением 6-(2,2-дифторэтоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (0,064 г, выход 68%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 243,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 12,41 (с, 1H), 8,72 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,99 (д, J=10,2 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=9,6, 2,5 Гц, 1H), 6,45 (тт, J=54,3, 3,5 Гц, 1H), 4,44 (тд, J=14,6, 3,4 Гц, 2H).

¹⁹F-ЯМР (471 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. -125,92 (с, 2F).

Промежуточный продукт 21. 6-(3,3-Дифторпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновая кислота



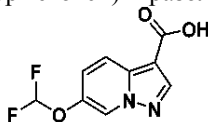
Метил-6-бромпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат (0,050 г, 0,196 ммоль), 3,3-дифторпирролидина гидрохлорид (0,056 г, 0,39 ммоль), BINAP (11 мг, 0,018 ммоль), Pd(OAc)₂ (2,6 мг, 0,012 ммоль) и карбонат цезия (0,224 г, 0,686 ммоль) помещали в толстостенный флакон. Реакционную смесь дегазировали (3×, вакуум/Ar), а затем добавляли толуол (1 мл). Реакционную смесь снова дегазировали и перемешивали при 100°C на 1 сутки. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Полученный остаток растворяли в MeOH (1,0 мл)/THF (1,0 мл) и добавляли LiOH (1 М водн.) (0,588 мл, 0,588 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в условиях микроволновой обработки при 120°C в течение 15 мин. Смесь подкисляли добавлением TFA, удаляли растворитель в условиях пониженного давления и очищали остаток методом препаративной HPLC с получением 6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (23 мг, выход 44%) в виде не совсем белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 268,0 (M+H)⁺.

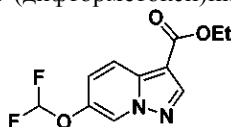
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 12,24 (ушир. с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,10 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,93 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=9,5, 2,1 Гц, 1H), 3,75 (т, J=13,3 Гц, 2H), 3,53 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,63-2,51 (м, 2H).

¹⁹F-ЯМР (471 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. -96,75 (с, 2F).

Промежуточный продукт 22. 6-(Дифторметоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновая кислота



Промежуточный продукт 22А. Этил-6-(дифторметоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат



Этил-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат (0,100 г, 0,485 ммоль), K₂CO₃ (0,134 г, 0,970 ммоль), и хлордифторацетат натрия (0,148 г, 0,970 ммоль) растворяли в DMF (2,2 мл) и воде (0,22 мл). Реакционную смесь нагревали до 130°C в течение 20 мин. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и EtOAc (100 мл). Органическую фазу разделяли, промывали водой (3×25 мл) и соевым рас-

твором (25 мл), и сушили (Na_2SO_4). В условиях пониженного давления удаляли EtOAc и очищали остаток методом флэш-хроматографии (градиент 0-40% EtOAc в гексанах) с получением этил-6-(дифторметокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата (74 мг, выход 60%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 257,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,03 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,11 (дд, $J=9,6, 0,8$ Гц, 1H), 7,61 (дд, $J=9,6, 1,9$ Гц, 1H), 7,30 (т, $J=73,3$ Гц, 1H), 4,31 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,34 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

¹H-ЯМР (471 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. -82,68 (с, 2F).

Промежуточный продукт 22.

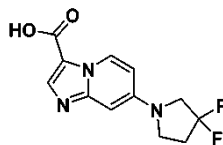
Этил-6-(дифторметокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат (0,050 г, 0,195 ммоль) растворяли в MeOH (1,5 мл)/THF (1,500 мл) и добавляли LiOH (1 М водн.) (0,585 мл, 0,585 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в условиях микроволновой обработки при 150°C в течение 15 мин. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления и очищали остаток методом препаративной HPLC с получением 6-(дифторметокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (0,035 г, выход 79%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 229,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

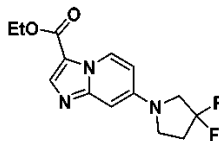
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,99 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,11 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,56 (дд, $J=9,5, 2,1$ Гц, 1H), 7,28 (т, $J=73,2$ Гц, 1H).

¹⁹F-ЯМР (471 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. -82,58 (с, 2F).

Промежуточный продукт 23. 7-(3,3-Дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты трифторацетат



Промежуточный продукт 23А. Этил-7-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат



Этил-7-бромимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат (0,100 г, 0,372 ммоль), 3,3-дифторпирролидина гидрохлорид (0,069 г, 0,48 ммоль), BINAP (0,021 г, 0,033 ммоль) и карбонат цезия (0,303 г, 0,929 ммоль) помещали в толстостенный флакон. Реакционную смесь дегазировали (3×, вакуум/Ar), а затем добавляли толуол (2 мл). Реакционную смесь снова дегазировали и перемешивали при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. Растворитель удаляли. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (градиент 0-15% MeOH в DCM) с получением этил-7-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (102 мг, выход 93%) в виде не совсем белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 296,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 9,07 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 6,55 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,46 (дд, $J=7,6, 2,5$ Гц, 1H), 4,37 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,76 (т, $J=12,9$ Гц, 2H), 3,64 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,67-2,45 (м, 2H), 1,39 (т, $J=7,0$ Гц, 3H);

¹⁹F-ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -99,91 (с, 2F).

Промежуточный продукт 23.

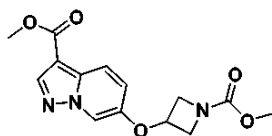
К раствору этил-7-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (102 мг, 0,345 ммоль) в THF (4 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (41,4 мг, 1,727 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли и очищали остаток методом препаративной HPLC с получением 7-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты трифторацетата (89 мг, выход 68%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 268,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,09 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,05 (дд, $J=7,8, 2,5$ Гц, 1H), 6,62 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,97 (т, $J=13,0$ Гц, 2H), 3,72 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,63 (тт, $J=14,3, 7,4$ Гц, 2H).

¹⁹F-ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6) δ -73,75 (с, 3F), -99,89 (с, 2F).

Промежуточный продукт 24. Метил-6-((1-(метоксикарбонил)азетидин-3-ил)окси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат

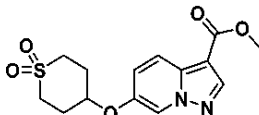


Метил-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат (0,100 г, 0,520 ммоль), метил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат (0,136 г, 1,04 ммоль) и 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин (0,394 г, 1,56 ммоль) помещали в толстостенный флакон. Добавляли толуол (5 мл) и три-н-бутилфосфин (0,39 мл, 1,56 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 140°C в условиях микроволновой обработки в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (5 мл), разбавляли MeOH/DCM (20 мл) и удаляли растворитель в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (0-100% EtOAc в DCM) с получением метил-6-((1-(метоксикарбонил)азетидин-3-ил)окси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата (0,109 г, выход 69%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z: 306,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,47 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,01 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=9,6, 2,2 Гц, 1H), 5,15-5,09 (м, 1H), 4,46-4,39 (м, 2H), 3,97-3,89 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,58 (с, 3H).

Промежуточный продукт 25. Метил-6-((1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)окси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат

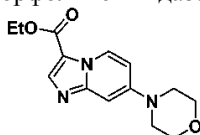


Метил-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат (0,100 г, 0,520 ммоль), 4-гидрокситетрагидро-2H-тиопиран-1,1-диоксид (0,094 г, 0,62 ммоль) и 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин (0,328 г, 1,30 ммоль) помещали в толстостенный флакон. Затем добавляли безводный PhMe (4 мл) и три-N-бутилфосфин (0,325 мл, 1,30 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 120°C в условиях микроволновой обработки в течение 45 мин. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (1 мл), разбавляли EtOAc (50 мл), добавляли Celite® и удаляли растворитель в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (сухое нанесение, градиент 0-100% EtOAc в DCM) с получением метил-6-((1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)окси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата (0,110 г, выход 65%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z: 325,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,84 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,00 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=9,6, 1,9 Гц, 1H), 4,78 (квинт, J=4,6 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,30-3,23 (м, 2H), 3,19-3,12 (м, 2H), 2,26 (кв, J=5,4 Гц, 4H).

Промежуточный продукт 26. Этил-7-морфолиноимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат

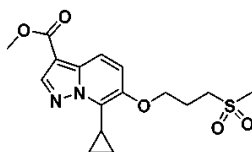


Этил-7-бромимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат (0,100 г, 0,372 ммоль), Pd(OAc)₂ (5,0 мг, 0,022 ммоль), BINAP (0,021 г, 0,033 ммоль) и карбонат цезия (0,182 г, 0,557 ммоль) помещали в толстостенный флакон. Реакционную смесь дегазировали (3×, вакуум/Ar), а затем добавляли толуол (2 мл) и морфолин (0,042 мл, 0,48 ммоль). Реакционную смесь снова дегазировали, а затем перемешивали при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (градиент 0-15% MeOH в DCM) с получением этил-7-морфолино-имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (89 мг, выход 87%) в виде светло-рыжеватого твердого вещества.

MS (ESI) m/z: 276,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,04 (д, J=7,7 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 6,86 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,74 (дд, J=7,7, 2,6 Гц, 1H), 4,36 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,93-3,75 (м, 4H), 3,33-3,16 (м, 4H), 1,39 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Промежуточный продукт 27. Метил-7-циклопропил-6-(3-(метилсульфонил)-пропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат



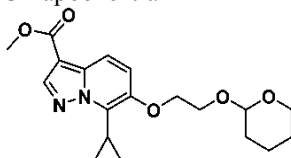
Метил-7-циклопропил-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат (0,075 г, 0,32 ммоль), 3-(метилсульфонил)пропан-1-ол (0,089 г, 0,65 ммоль) и 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин (0,244 г,

0,969 ммоль) помещали в толстостенный флакон. Затем добавляли PhMe (4 мл) и три-N-бутилфосфин (0,242 мл, 0,969 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 140°C в условиях микроволновой обработки в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (5 мл), разбавляли MeOH/DCM (20 мл) и удаляли растворитель в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (градиент 0-75% EtOAc в DCM) с получением метил-7-циклопропил-6-(3-(метилсульфонил)пропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата (0,094 г, выход 83%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z: 353,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,40 (с, 1H), 8,02 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,29-7,24 (м, 1H), 4,21 (т, J=5,9 Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,34-3,25 (м, 2H), 3,00 (с, 3H), 2,49-2,43 (м, 1H), 2,43-2,36 (м, 2H), 1,41-1,35 (м, 2H), 1,22-1,17 (м, 2H).

Промежуточный продукт 28. Метил-7-циклопропил-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат

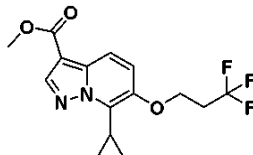


Метил-7-циклопропил-6-гидрокси-пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат (0,100 г, 0,431 ммоль), 2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этанол (0,117 мл, 0,861 ммоль) и 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин (0,326 г, 1,29 ммоль) помещали в толстостенный флакон. Затем добавляли безводный PhMe (4 мл) и три-N-бутилфосфин (0,323 мл, 1,29 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 140°C в условиях микроволновой обработки в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (5 мл), разбавляли MeOH/DCM (20 мл) и удаляли растворитель в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (градиент 0-50% EtOAc в DCM) с получением метил-7-циклопропил-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата (0,145 г, выход 93%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z: 361,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,39 (с, 1H), 7,99 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,34 (д, J=9,4 Гц, 1H), 4,72 (т, J=3,3 Гц, 1H), 4,22 (т, J=4,7 Гц, 2H), 4,07 (дт, J=11,3, 4,4 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,79 (дт, J=11,0, 5,2 Гц, 1H), 3,59-3,48 (м, 2H), 2,62-2,52 (м, 1H), 1,92-1,81 (м, 2H), 1,80-1,68 (м, 2H), 1,67-1,62 (м, 2H), 1,52-1,47 (м, 2H), 1,20-1,12 (м, 2H).

Промежуточный продукт 29. Метил-7-циклопропил-6-(3,3,3-трифторпропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат



Метил-7-циклопропил-6-гидрокси-пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат (0,050 г, 0,215 ммоль), 3,3,3-трифторпропан-1-ол (0,037 мл, 0,43 ммоль) и 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин (0,163 г, 0,646 ммоль) помещали в толстостенный флакон. Затем добавляли безводный PhMe (4 мл) и три-N-бутилфосфин (0,161 мл, 0,646 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 140°C в условиях микроволновой обработки в течение 15 мин.

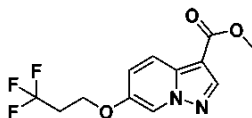
Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (5 мл), разбавляли MeOH/DCM (20 мл) и удаляли растворитель в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (градиент 0-50% EtOAc в DCM) с получением метил-7-циклопропил-6-(3,3,3-трифторпропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата (44 мг, выход 62%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z: 329,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,40 (с, 1H), 8,03 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,26 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,27 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 2,67 (кв. т, J=10,5, 6,5 Гц, 2H), 2,46 (тт, J=8,7, 5,6 Гц, 1H), 1,43-1,38 (м, 2H), 1,22-1,16 (м, 2H).

¹⁹F-ЯМР (471 МГц, CDCl₃) δ м.д. -64,60 (с, 3F).

Промежуточный продукт 30. Метил-6-(3,3,3-трифторпропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат



Метил-6-гидрокси-пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат (0,100 г, 0,520 ммоль), 3,3,3-трифторпропан-1-ол (0,096 мл, 1,041 ммоль) и 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин (0,394 г, 1,561 ммоль) помещали

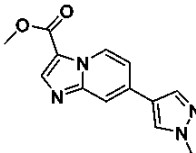
в толстостенный флакон. Затем добавляли безводный PhMe (5 мл) и три-N-бутилфосфин (0,390 мл, 1,561 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 140°C в условиях микроволновой обработки в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (1 мл), разбавляли EtOAc (50 мл), добавляли Celite® и удаляли растворитель в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом ISCO (сухое нанесение на Celite®, градиент 0-60% EtOAc в DCM) с получением метил-6-(3,3,3-трифторпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксилата (0,064 г, выход 42%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z: 289,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,70 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,98 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,40 (дд, J=9,6, 2,2 Гц, 1H), 4,33 (т, J=5,9 Гц, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,85 (кв. т, J=11,3, 5,8 Гц, 2H).

¹⁹F-ЯМР (471 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. -63,03 (с, 3F).

Промежуточный продукт 31. Этил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксилат

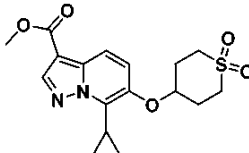


К раствору этил-7-бромимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксилата (100 мг, 0,372 ммоль) в диоксане (3 мл) и воде (0,5 мл) при к.т. добавляли 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (93 мг, 0,45 ммоль), K₃PO₄ (197 мг, 0,929 ммоль) и XPhos-Pd-G2 (14,6 мг, 0,019 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. Растворитель удаляли и очищали неочищенный продукт методом флэш-хроматографии (градиент 0-15% MeOH в DCM) с получением этил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксилата (98 мг, выход 98%) в виде белого твердого вещества.

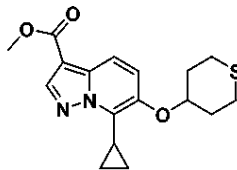
MS (ESI) m/z: 271,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,21 (дд, J=7,3, 0,7 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,74 (с, 2H), 7,13 (дд, J=7,3, 1,8 Гц, 1H), 4,40 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,97 (с, 3H), 1,41 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Промежуточный продукт 32. Метил-7-циклопропил-6-((1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)окси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксилат



Промежуточный продукт 32A. Метил-7-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)окси)-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксилат



Метил-7-циклопропил-6-гидроксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксилат (0,100 г, 0,431 ммоль), тетрагидро-2H-тиопиран-4-ол (0,102 г, 0,861 ммоль) и 1,1'-(азодикарбонил)дипиридин (0,326 г, 1,29 ммоль) помещали в толстостенный флакон. Затем добавляли безводный PhMe (4 мл) и три-N-бутилфосфин (0,323 мл, 1,29 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 140°C в условиях микроволновой обработки в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (5 мл), разбавляли MeOH/DCM (20 мл) и удаляли растворитель в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (градиент 0-50% EtOAc в DCM) с получением метил-7-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)окси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксилата (0,134 г, выход 94%) в виде бесцветного сиропа.

MS (ESI) m/z: 333,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,38 (с, 1H), 7,99 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,22 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,31-4,22 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 2,97-2,88 (м, 2H), 2,65-2,55 (м, 2H), 2,44-2,36 (м, 1H), 2,30-2,20 (м, 2H), 2,08-1,98 (м, 2H), 1,46-1,39 (м, 2H), 1,21-1,15 (м, 2H).

Промежуточный продукт 32.

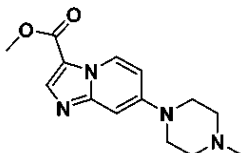
Метил-7-циклопропил-6-((тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)окси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксилат (0,100 г, 0,301 ммоль) растворяли в безводном DCM (5 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли m-CPBA (77 мас.%) (0,148 г, 0,662 ммоль), перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 15 мин, затем удаляли охлаждающую баню и перемешивали реакционную смесь при к.т. в те-

чение 1 ч. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления и очищали остаток методом флэш-хроматографии (градиент 0-65% EtOAc в DCM) с получением метил-7-циклопропил-6-((1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)окси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксилата (0,094 г, выход 86%) в виде бесцветной пены.

MS (ESI) m/z : 365,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,41 (с, 1H), 8,06 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,23 (д, J=9,4 Гц, 1H), 4,62-4,56 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,52-3,43 (м, 2H), 3,03 (ушир. д, J=13,2 Гц, 2H), 2,52-2,45 (м, 2H), 2,45-2,36 (м, 2H), 2,32-2,23 (м, 1H), 1,37-1,32 (м, 2H), 1,29-1,23 (м, 2H).

Промежуточный продукт 33. Метил-7-(4-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксилат

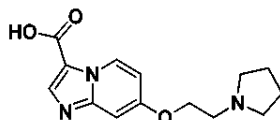


Этил-7-бромимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксилат (0,100 г, 0,372 ммоль), 1-метилпиперазин (0,048 г, 0,483 ммоль), BINAP (0,021 г, 0,033 ммоль) и карбонат цезия (0,182 г, 0,557 ммоль) помещали в толстостенный флакон. Реакционную смесь дегазировали (3×, вакуум/Ar), а затем добавляли толуол (2 мл). Реакционную смесь снова дегазировали и перемешивали при 120°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и удаляли растворитель. Твердое вещество растворяли в MeOH и упаривали на Celite®. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии (сухое нанесение на Celite®, градиент 0-15% MeOH в DCM) с получением метил-7-(4-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксилата (0,083 г, выход 81%) в виде светло-рыжеватого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 275,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,01 (д, J=7,7 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 6,87 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,76 (дд, J=7,8, 2,3 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,42-3,27 (м, 4H), 2,63-2,52 (м, 4H), 2,36 (с, 3H).

Промежуточный продукт 34. 7-(2-(Пирролидин-1-ил)этокси)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоновая кислота



Этил-7-бромимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксилат (0,100 г, 0,372 ммоль), димер хлорида аллилпалладия (2,0 мг, 5,6 мкмоль), ROCKPHOS (5,2 мг, 0,011 ммоль) и карбонат цезия (0,182 г, 0,557 ммоль) помещали в толстостенный флакон. Реакционную смесь дегазировали (3×, вакуум/Ar), затем добавляли толуол (2 мл), а затем добавляли 2-(пирролидин-1-ил)этанол (0,064 г, 0,56 ммоль). Реакционную смесь снова дегазировали и перемешивали при 120°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. К реакционной смеси добавляли воду (1 мл) и LiOH (50 мг). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение ночи. Растворители удаляли. Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC с получением Промежуточного продукта 34 (55 мг, выход 54%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 276,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,17 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,33 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,07 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=7,6, 2,5 Гц, 1H), 4,54-4,36 (м, 2H), 3,86-2,93 (м, 6H), 2,06 (д, J=9,0 Гц, 2H), 1,95-1,75 (м, 2H).

Промежуточный продукт 35. Получение бензил-((aR)-6-гидроксиспиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата

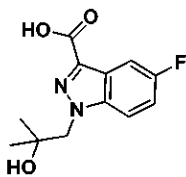


Промежуточный продукт 1 (100 мг, 0,383 ммоль) подвергали хиральной препаративной HPLC (прибор: PIC Solution Prep SFC (колонок: Chiralpak IF, 30×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% MeOH+0,1% DEA/85% CO₂; условия потока: 85 мл/мин, 150 бар, 40°C; длина волны детектора: 220 нм; детали инъекции: 0,5 мл каждой фракции) и собирали первый пик с получением Примера 35 (48 мг, выход 48%) в виде не совсем белого твердого вещества.

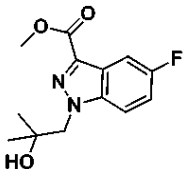
MS (ESI) m/z : 262,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,35 (с, 5H), 5,08 (ушир. с, 2H), 4,82 (ушир. с, 1H), 4,20 (квint, J=7,2 Гц, 1H), 4,10 (ушир. д, J=7,4 Гц, 1H), 2,47 (ушир. д, J=4,4 Гц, 1H), 2,44-2,33 (м, 2H), 2,31-2,24 (м, 1H), 1,99-1,80 (м, 4H).

Промежуточный продукт 36. Получение 5-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты



Промежуточный продукт 36A. Получение метил-5-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-3-карбоксилата



Во флакон с метил-5-фтор-1H-индазол-3-карбоксилатом (200 мг, 1,030 ммоль) в CH_3CN (3 мл) добавляли 2,2-диметилоксиран (0,458 мл, 5,15 ммоль) и Cs_2CO_3 (403 мг, 1,236 ммоль). Флакон герметизировали и перемешивали смесь при 80°C в течение 3 ч. После этого суспензию фильтровали, концентрировали и очищали неочищенный остаток методом хроматографии с прямой фазой с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (47,4%).

MS (ESI) m/z : 267,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,81-7,76 (м, 1H), 7,58-7,52 (м, 1H), 7,18 (тд, $J=8,9$, 2,4 Гц, 1H), 4,42 (с, 2H), 4,02-3,97 (м, 3H), 1,26 (с, 6H).

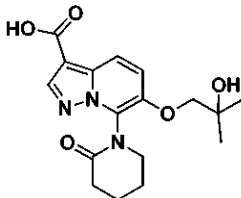
Промежуточный продукт 36.

Сложный эфир (130 мг, 0,488 ммоль) растворяли в THF (2 мл), добавляли гидроксид лития (0,976 мл, 0,976 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 16 ч. После этого добавляли воду, подкисляли добавлением 1н. HCl, экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением 5-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты (115 мг, выход 93%) в виде белого твердого вещества.

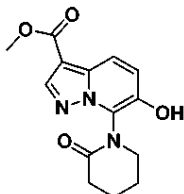
MS (ESI) m/z : 253,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 7,77-7,68 (м, 2H), 7,32-7,20 (м, 1H), 4,43 (с, 2H), 1,30-1,21 (м, 6H).

Промежуточный продукт 37. Получение 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-7-(2-оксопиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты



Промежуточный продукт 37A. Получение метил-6-гидрокси-7-(2-оксопиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата



Метил-6-(бензилокси)-7-бромпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат (0,200 г, 0,554 ммоль), пиперидин-2-он (0,110 г, 1,107 ммоль), N,N'-диметилендиамин (0,012 мл, 0,111 ммоль) и ортофосфат калия (0,235 г, 1,107 ммоль) в диоксане (3,34 мл) дегазировали в N_2 . Спустя 10 мин добавляли CuI (0,021 г, 0,111 ммоль), герметизировали и нагревали до 100°C. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали методом хроматографии с прямой фазой с получением белого твердого вещества. Остаток растворяли в MeOH (20 мл) и обрабатывали 10% Pd-C (тип Degussa, влажный) (0,024 г, 0,111 ммоль) в атмосфере водорода (55 фунт./кв.дюйм). Спустя 2 ч реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и концентрировали фильтрат с получением целевого продукта (48 мг, 30%).

MS (ESI) m/z : 290,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Промежуточный продукт 37.

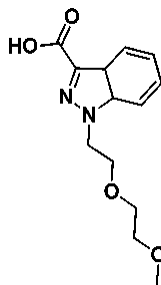
Взвесь метил-6-гидрокси-7-(2-оксопиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата (0,048 г, 0,166 ммоль), 2,2-диметилоксирана (0,074 мл, 0,830 ммоль) и K_2CO_3 (0,092 г, 0,664 ммоль) в ацетонитриле (3,67 мл)/воде (0,184 мл) подвергали воздействию микроволнового излучения при 120°C в

течение 60 мин. После этого реакционную смесь концентрировали, обрабатывали 1,0 М LiOH (0,498 мл, 0,498 ммоль) в MeOH/THF (1:1; 3 мл) и подвергали воздействию микроволнового излучения при 120°C в течение 30 мин. Смесь концентрировали досуха и очищали методом хроматографии с обращенной фазой с получением 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-7-(2-оксопиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (0,0289 г, выход 50,1%) в виде белого твердого вещества.

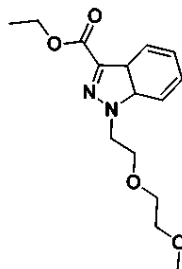
MS (ESI) m/z: 348,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,44 (ушир. с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,05 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,73 (д, J=9,7 Гц, 1H), 4,66 (ушир. с, 1H), 3,93-3,81 (м, 2H), 3,74-3,65 (м, 1H), 3,62-3,50 (м, 1H), 2,07-1,85 (м, 4H), 1,33-1,16 (м, 6H).

Промежуточный продукт 38. Получение 1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-3а,7а-дигидро-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты



Промежуточный продукт 38А. Получение этил-1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-3а,7а-дигидро-1Н-индазол-3-карбоксилата



Во флакон с этил-1Н-индазол-3-карбоксилатом (150 мг, 0,789 ммоль) в CH₃CN (3 мл) добавляли 1-бром-2-(2-метоксиэтокси)этан (217 мг, 1,183 ммоль) и Cs₂CO₃ (385 мг, 1,183 ммоль). Флакон герметизировали и перемешивали смесь при 80°C в течение ночи. После этого добавляли воду, экстрагировали EtOAc, органический слой промывали 10% LiCl, солевым раствором, концентрировали и очищали остаток методом хроматографии с прямой фазой, причем элюируемый вторым с колонки пик являлся целевым продуктом (105 мг, 40,5%).

MS (ESI) m/z: 293,2 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,20 (дт, J=8,2, 1,0 Гц, 1H), 7,63-7,57 (м, 1H), 7,42 (ддд, J=8,4, 7,0, 1,1 Гц, 1H), 7,30 (ддд, J=8,1, 7,0, 0,9 Гц, 1H), 4,67 (т, J=5,6 Гц, 2H), 4,53 (кв, J=7,3 Гц, 2H), 3,97 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,56-3,48 (м, 2H), 3,43-3,37 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 1,48 (т, J=7,2 Гц, 3H).

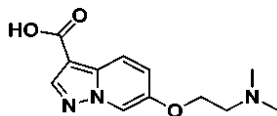
Промежуточный продукт 38.

Промежуточный продукт 38А (110 мг, 0,376 ммоль), растворенный в THF (2 мл), при к.т. обрабатывали 1,0 М LiOH (0,941 мл, 0,941 ммоль). Спустя 3 ч реакционную смесь концентрировали, добавляли воду, подкисляли добавлением 1н. HCl, экстрагировали EtOAc (3×), промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-3а,7а-дигидро-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты (93 мг, 0,352 ммоль, выход 94%) в виде бесцветного масла.

MS (ESI) m/z: 263,3 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,12 (дт, J=8,2, 0,9 Гц, 1H), 7,72-7,62 (м, 1H), 7,42 (ддд, J=8,4, 7,0, 1,1 Гц, 1H), 7,27 (ддд, J=8,1, 7,0, 0,8 Гц, 1H), 4,62 (т, J=5,4 Гц, 2H), 3,93 (т, J=5,4 Гц, 2H), 3,49-3,43 (м, 2H), 3,37-3,32 (м, 2H), 3,17 (с, 3H).

Промежуточный продукт 39. Получение 6-(2-(диметиламино)этокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты трифторацетата

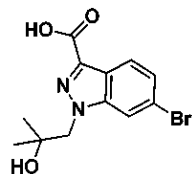


Этил-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат (0,100 г, 0,485 ммоль), 2-(диметиламино)-этанол (0,086 г, 0,970 ммоль) и 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин (0,367 г, 1,455 ммоль) помещали в толстостенный флакон. Затем добавляли безводный толуол (5 мл) и три-N-бутилфосфин (0,363 мл, 1,455 ммоль) и подвергали реакционную смесь воздействию излучения при 140°C в течение 20 мин. Ре-

акционную смесь гасили добавлением MeOH (1 мл), разбавляли EtOAc (50 мл) и удаляли растворитель в условиях пониженного давления. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в MeOH (4,0 мл)/THF (4,0 мл), обрабатывали LiOH (1,94 мл, 1,94 ммоль), подвергали воздействию микроволнового излучения при 100°C в течение 15 мин. Смесь концентрировали и очищали методом хроматографии с обращенной фазой с получением целевого продукта (10 мг, 5,7%).

MS (ESI) m/z : 250,0 ($M+H$)⁺.

Промежуточный продукт 40. Получение 6-бром-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты

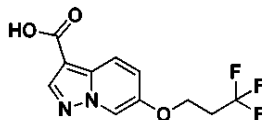


6-Бром-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-3-карбоновую кислоту получали способом, аналогичным описанному для Промежуточного продукта 36, заменяя метил-6-бром-1H-индазол-3-карбоксилат 5-фтор-1H-индазол-3-карбоксилатом.

MS (ESI) m/z : 312,9 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,06 (дд, $J=8,7, 0,6$ Гц, 1H), 8,03-8,01 (м, 1H), 7,42 (дд, $J=8,6, 1,5$ Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 1,25 (с, 6H).

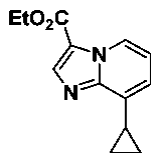
Промежуточный продукт 41. Получение 6-(3,3,3-трифторпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты



Промежуточный продукт 30 (0,675 г, 2,342 ммоль) растворяли в MeOH (24,0 мл)/THF (24,0 мл) и добавляли LiOH (7,03 мл, 7,03 ммоль). Реакционную смесь подвергали воздействию микроволнового излучения при 100°C в течение 15 мин, после чего подкисляли добавлением 1,0н. раствора HCl, экстрагировали EtOAc, промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением целевого продукта (0,6087 г, 2,220 ммоль, выход 95%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,41 (с, 1H), 8,18 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,14-8,10 (м, 1H), 7,26-7,19 (м, 1H), 4,25 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,76-2,66 (м, 2H).

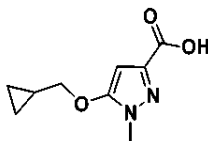
Промежуточный продукт 42. Получение этил-8-циклопропилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата



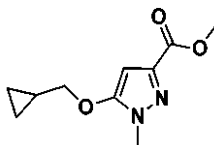
Взвесей этил-8-бромимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (0,2 г, 0,743 ммоль), циклопропилборановой кислоты (0,255 г, 2,97 ммоль), ацетата палладия(II) (8,34 мг, 0,037 ммоль), ортофосфата калия (0,473 г, 2,230 ммоль) и тетрафторборат трициклогексилфосфония (0,027 г, 0,074 ммоль) в толуоле (6)/воде (0,5 мл) защищали покрытие в атмосфере N₂ и нагревали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь экстрагировали из солевого раствора EtOAc, органический слой концентрировали и очищали остаток методом хроматографии с прямой фазой с получением этил-8-циклопропилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (0,064 г, 0,278 ммоль, выход 37,4%).

MS (ESI) m/z : 230,9 ($M+H$)⁺.

Промежуточный продукт 43. Получение 5-(циклопропилметокси)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты



Промежуточный продукт 43A. Получение метил-5-(циклопропилметокси)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилата



Метил-5-гидрокси-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилат (0,500 г, 3,20 ммоль) растворяли в безводном MeCN (15 мл), и последовательно добавляли (бромметил)-циклопропан (0,519 г, 3,84 ммоль) и Cs₂CO₃ (1,565 г, 4,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM, добавляли Celite® и удаляли растворитель в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии с прямой фазой с получением метил-5-(циклопропилметокси)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата (0,651 г, 3,10 ммоль, выход 97%) в виде бесцветного масла, которое отверждалось при отстаивании.

MS (ESI) m/z: 210,9 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 6,15 (с, 1H), 3,96 (д, J=7,0 Гц, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,64 (с, 3H), 1,30-1,17 (м, 1H), 0,61-0,54 (м, 2H), 0,38-0,32 (м, 2H).

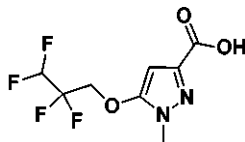
Промежуточный продукт 43.

Промежуточный продукт 43А (0,200 г, 0,951 ммоль) растворяли в THF (3,96 мл) и MeOH (0,793 мл), затем 1,0 М LiOH (2,85 мл, 2,85 ммоль) добавляли. Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением TFA (0,220 мл, 2,85 ммоль), концентрировали и очищали методом хроматографии с обращенной фазой с получением 5-(циклопропилметокси)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (0,1133 г, выход 60,7%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z: 196,9 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 6,11 (с, 1H), 3,98 (д, J=7,3 Гц, 2H), 3,71 (с, 3H), 1,38-1,26 (м, 1H), 0,70-0,63 (м, 2H), 0,44-0,38 (м, 2H).

Промежуточный продукт 44. Получение 1-метил-5-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты

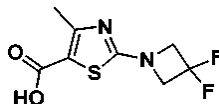


1-Метил-5-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)-1Н-пиразол-3-карбоновую кислоту получали способом, аналогичным описанному для Промежуточного продукта 43, заменяя (бромметил)циклопропан 2,2,3,3-тетрафторпропилтрифторметансульфонатом.

MS (ESI) m/z: 256,8 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 6,59-6,35 (м, 1H), 6,31 (с, 1H), 4,68 (тт, J=12,7, 1,3 Гц, 2H), 3,75 (с, 3H).

Промежуточный продукт 45. Получение 2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты

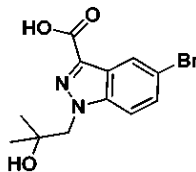


К раствору этил-2-бром-4-метилтиазол-5-карбоксилата (0,200 г, 0,800 ммоль) и 3,3-дифторазетидина (0,149 г, 1,599 ммоль) в THF (5 мл) при к.т. добавляли DIEA (0,419 мл, 2,399 ммоль) и подвергали смесь воздействию излучения при 130°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл), добавляли Celite® и удаляли растворитель в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии с прямой фазой с получением целевого промежуточного продукта в виде не совсем белого твердого вещества. Сложный эфир растворяли в THF (5 мл) и EtOH (5 мл) и обрабатывали LiOH (0,101 г, 2,399 ммоль) в H₂O (2 мл). Спустя 4 ч реакционную смесь гасили добавлением 1,0 М раствора HCl, концентрировали и очищали методом хроматографии с обращенной фазой с получением целевого продукта (67 мг, 35,8%).

MS (ESI) m/z: 234,8 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 4,49 (т, J=11,9 Гц, 4H), 2,51 (с, 3H).

Промежуточный продукт 46. Получение 5-бром-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты

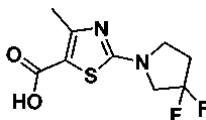


5-Бром-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-индазол-3-карбоновую кислоту (855 мг, 69,6%) получали способом, аналогичным описанному для Промежуточного продукта 36, заменяя 5-фтор-1Н-индазол-3-карбоксилат 5-бром-1Н-индазол-3-карбоксилатом.

MS (ESI) m/z: 312,9 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,06 (дд, J=8,7, 0,6 Гц, 1H), 8,03-8,01 (м, 1H), 7,42 (дд, J=8,6, 1,5 Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 1,25 (с, 6H).

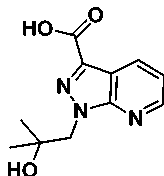
Промежуточный продукт 47. Получение 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты



2-(3,3-Дифторпирролидин-1-ил)-4-метилтиазол-5-карбоновую кислоту (138,6 мг, 69,8%) получали способом, аналогичным описанному для Промежуточного продукта 45, заменяя 3,3-дифторазетидин 3,3-дифторпирролидина гидрохлоридом.

MS (ESI) m/z : 248,8 ($M+H$)⁺.

Промежуточный продукт 48. Получение 1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-карбоновой кислоты

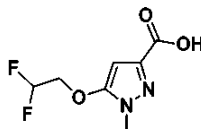


1-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-карбоновую кислоту (128 мг, 100%) получали способом, аналогичным описанному для Промежуточного продукта 36, заменяя 5-фтор-1H-индазол-3-карбоксилат метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоксилатом.

MS (ESI) m/z : 235,2 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,47 (дд, $J=7,9$, 1,5 Гц, 1H), 8,29 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,23 (дд, $J=7,9$, 4,8 Гц, 1H), 4,33 (с, 2H), 1,17 (с, 6H).

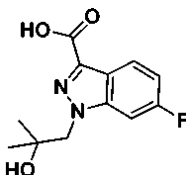
Промежуточный продукт 49. Получение 5-(2,2-дифторэтокси)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты



5-(2,2-Дифторэтокси)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоновую кислоту получали способом, аналогичным описанному для Промежуточного продукта 43, заменяя (бромметил)циклопропан 2,2,3,3-тетрафторпропилтрифторметансульфонатом.

MS (ESI) m/z : 206,9 ($M+H$)⁺.

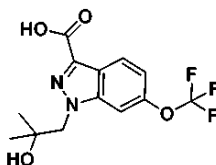
Промежуточный продукт 50. Получение 6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты



6-Фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-3-карбоновую кислоту получали способом, аналогичным описанному для Промежуточного продукта 36, заменяя метил-5-фтор-1H-индазол-3-карбоксилат 6-фтор-1H-индазол-3-карбоксилатом.

MS (ESI) m/z : 252,9 ($M+H$)⁺.

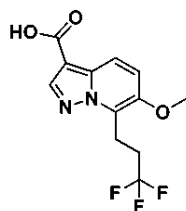
Промежуточный продукт 51. Получение 6-трифторметокси-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты



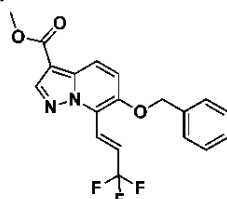
6-Трифторметокси-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-3-карбоновую кислоту получали способом, аналогичным описанному для Промежуточного продукта 36, заменяя метил-5-фтор-1H-индазол-3-карбоксилат 6-трифторметокси-1H-индазол-3-карбоксилатом.

MS (ESI) m/z : 318,8 ($M+H$)⁺.

Промежуточный продукт 52. Получение 6-метокси-7-(3,3,3-трифторпропил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты



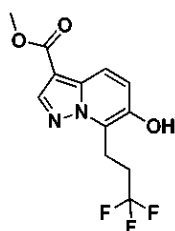
Промежуточный продукт 52A. Получение (Е)метил-6-(бензилокси)-7-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата



К раствору метил-6-(бензилокси)-7-бромпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата (0,500 г, 1,384 ммоль) в дегазированном DMF (10 мл) добавляли тетрабутиламмония бромид (0,089 г, 0,277 ммоль) и TEA (0,386 мл, 2,77 ммоль). Раствор барботировали 3,3,3-трифторпроп-1-еном (0,266 г, 2,77 ммоль), а затем добавляли дихлор-бис-(три-орто-толилфосфин)палладий(II) (0,109 г, 0,138 ммоль). Смесь продували N₂ в течение 10 мин, а затем нагревали при 110°C в течение ночи. Смесь фильтровали через Celite® и распределяли фильтрат между водой и EtOAc. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали и очищали методом хроматографии с прямой фазой с получением (Е)метил-6-(бензилокси)-7-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата (0,314 г, 0,834 ммоль, выход 60,3%).

MS (ESI) m/z: 377,0 (M+H)⁺.

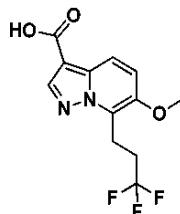
Промежуточный продукт 52B. Получение метил-6-гидрокси-7-(3,3,3-трифторпропил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата



К раствору (Е)метил-6-(бензилокси)-7-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата (0,310 г, 0,824 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли оксид платины(IV) (0,019 г, 0,082 ммоль), а затем 10% палладированный уголь (тип Degussa) (0,018 г, 0,165 ммоль) и помещали на ночь в атмосферу водорода (55 фунт./кв.дюйм). Суспензию фильтровали через слой Celite® и концентрировали фильтрат. Остаток использовали в полученном виде на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS (ESI) m/z: 388,8 (M+H)⁺.

Промежуточный продукт 52

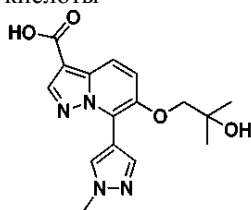


К перемешиваемой суспензии метил-6-гидрокси-7-(3,3,3-трифторпропил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата (0,115 г, 0,399 ммоль) и K₂CO₃ (0,110 г, 0,798 ммоль) в ацетоне (3,99 мл) добавляли йодметан (0,113 г, 0,798 ммоль). Сосуд герметизировали и нагревали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления, остаток растворяли в MeOH (4,0 мл)/THF (4,0 мл) и добавляли LiOH (1,596 мл, 1,596 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в условиях микроволновой обработки при 150°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали, подкисляли добавлением TFA и очищали методом хроматографии с обращенной фазой с получением целевого продукта.

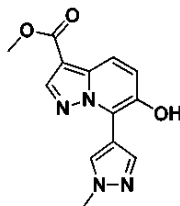
MS (ESI) m/z: 288,9 (M+H)⁺.

^1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,40 (с, 1H), 8,12 (д, $J=9,7$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=9,7$ Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,58-3,51 (м, 2H), 2,73-2,60 (м, 2H).

Промежуточный продукт 53. Получение 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты



Промежуточный продукт 53А. Получение метил-6-гидрокси-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата



Метил-6-(бензилокси)-7-бромпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат (0,100 г, 0,277 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (0,173 г, 0,831 ммоль) и Pd-XPhos G3 (0,012 г, 0,014 ммоль) помещали в толстостенный флакон. Затем добавляли THF (8,0 мл) и калиевую соль фосфорной кислоты (0,5 М водн.) (1,107 мл, 0,554 ммоль) и дегазировали реакционную смесь (3×, вакуум/Аг). Толстостенный флакон закрывали крышкой и перемешивали реакционную смесь при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл), промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали методом хроматографии с прямой фазой. Полученное вещество растворяли в EtOH (15 мл), обрабатывали 10% Pd/C (тип Degussa; влажный) (0,059 г, 0,055 ммоль) и помещали в атмосферу водорода (55 фунт./кв.дюйм). Спустя 3 ч реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и концентрировали с получением белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS (ESI) m/z : 272,8 ($M+H$) $^+$.

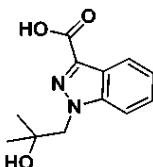
Промежуточный продукт 53 К раствору метил-6-гидрокси-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата (0,075 г, 0,275 ммоль) в CH_3CN (3,40 мл) и H_2O (0,227 мл) добавляли K_2CO_3 (0,152 г, 1,102 ммоль) и 2,2-диметилоксиран (0,367 мл, 4,13 ммоль). Реакционную смесь подвергали воздействию микроволнового излучения при 120°C в течение 30 мин, концентрировали и очищали методом хроматографии с прямой фазой. Сложный эфир подвергали гидролизу путем растворения вещества в MeOH (4 мл)/THF (4 мл), обработки LiOH (2,75 мл, 2,75 ммоль) и воздействия излучения при 150°C в течение 30 мин.

Органические фазы концентрировали и очищали неочищенное вещество методом хроматографии с обращенной фазой с получением 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (0,025 г, 0,076 ммоль, выход 27,5%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 330,9 ($M+H$) $^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,94 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,00 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J=9,7$ Гц, 1H), 3,99 (с, 5H), 1,28 (с, 6H).

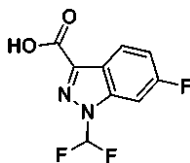
Промежуточный продукт 54. Получение 1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты



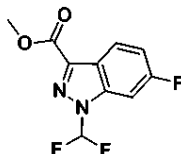
1-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-3-карбоновую кислоту (314 мг, 98%) получали способом, аналогичным описанному для Промежуточного продукта 36, заменяя метил-5-фтор-1H-индазол-3-карбоксилат 1H-индазол-3-карбоксилатом.

MS (ESI) m/z : 235,1 ($M+H$) $^+$.

Промежуточный продукт 55. Получение 1-(диформетил)-6-фтор-1H-индазол-3-карбоновой кислоты



Промежуточный продукт 55A. Получение метил-1-(диформетил)-6-фтор-1H-индазол-3-карбоксилата



Метил-6-фтор-1H-индазол-3-карбоксилат (0,2 г, 1,030 ммоль) в THF (2 мл) по каплям добавляли к суспензии NaH (0,049 г, 1,236 ммоль) в THF (6 мл), и поддерживали при к.т. в течение 30 мин. После этого реакционную смесь барботировали хлордиформетаном, флакон герметизировали и нагревали смесь до 70°C в течение ночи. После этого реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали на Celite®. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии с прямой фазой с получением метил-1-(диформетил)-6-фтор-1H-индазол-3-карбоксилата (0,121 г, 0,496 ммоль, выход 48,1%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z: 244,9 (M+H)⁺.

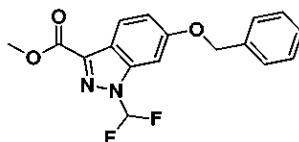
Промежуточный продукт 55

Метил-1-(диформетил)-6-фтор-1H-индазол-3-карбоксилат (0,115 г, 0,471 ммоль) растворяли в MeOH (4,0 мл)/THF (4,0 мл) и добавляли LiOH (1 М водн.) (2,355 мл, 2,355 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в условиях микроволновой обработки при 100°C в течение 15 мин, а затем подкисляли добавлением TFA (внимание: выделение газа) и очищали методом хроматографии с обращенной фазой с получением 1-(диформетил)-6-фтор-1H-индазол-3-карбоновой кислоты (0,0736 г, 0,320 ммоль, выход 67,9%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z: 230,8 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,84 (ушир. с, 1H), 8,48-8,28 (м, 1H), 8,22 (дд, J=9,0, 5,1 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=9,2, 2,2 Гц, 1H), 7,41 (тд, J=9,1, 2,2 Гц, 1H).

Промежуточный продукт 56. Получение метил-6-(бензилокси)-1-(диформетил)-1H-индазол-3-карбоксилата

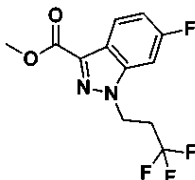


Метил-6-(бензилокси)-1-(диформетил)-1H-индазол-3-карбоксилат (176 мг, 74,8%) получали способом, аналогичным описанному для Промежуточного продукта 55A, заменяя метил-6-фтор-1H-индазол-3-карбоксилат метил-6-бензилоху-1H-индазол-3-карбоксилатом.

MS (ESI) m/z: 333,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,46-8,15 (м, 1H), 8,05 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,55-7,51 (м, 3H), 7,47-7,41 (м, 2H), 7,41-7,36 (м, 1H), 7,22 (дд, J=9,0, 2,0 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,98 (с, 3H).

Промежуточный продукт 57. Получение метил-6-фтор-1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-индазол-3-карбоксилата

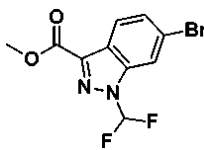


Метил-6-фтор-1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-индазол-3-карбоксилат (176 мг, 74,8%) получали способом, аналогичным описанному для Промежуточного продукта 55A, заменяя хлордиформетан 3-бром-1,1,1-трифторпропаном.

MS (ESI) m/z: 290,9 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,19-8,14 (м, 1H), 7,49 (дд, J=9,2, 2,1 Гц, 1H), 7,18 (тд, J=9,1, 2,2 Гц, 1H), 4,75 (т, J=6,9 Гц, 2H), 4,04 (с, 3H), 2,94 (кв. т, J=10,7, 6,9 Гц, 2H).

Промежуточный продукт 58. Получение метил-6-бром-1-(дифторметил)-1H-индазол-3-карбоксилата

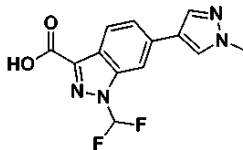


Метил-6-бром-1-(дифторметил)-1H-индазол-3-карбоксилат (255 мг, 45%) получали способом, аналогичным описанному для Промежуточного продукта 55A, заменяя метил-6-фтор-1H-индазол-3-карбоксилат метил-6-бром-1H-индазол-3-карбоксилатом.

MS (ESI) m/z : 304,8 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,53-8,21 (м, 2H), 8,12 (дд, J=8,7, 0,6 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=8,6, 1,5 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H).

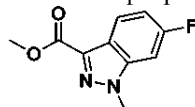
Промежуточный продукт 59. Получение 1-(дифторметил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты



Метил-6-бром-1-(дифторметил)-1H-индазол-3-карбоксилат (0,050 г, 0,164 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (0,034 г, 0,164 ммоль) и Na₂CO₃ (0,052 г, 0,492 ммоль) в H₂O (0,3 мл) добавляли к диоксану (3 мл) и дегазировали струей N₂. После продувки в течение 5 мин, добавляли тетракис-(трифенилфосфин)палладий(0) (0,019 г, 0,016 ммоль) и подвергали смесь воздействию излучения при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в MeOH/THF (4 мл, 1:1), обрабатывали LiOH (21 мг, 0,492 ммоль) и подвергали воздействию микроволнового излучения при 100°C в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили добавлением TFA и очищали методом хроматографии с обращенной фазой с получением целевого продукта (13,2 мг, 27,6%).

MS (ESI) m/z : 292,9 (M+H)⁺.

Промежуточный продукт 60. Получение метил-6-фтор-1-метил-1H-индазол-3-карбоксилата

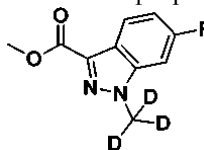


Метил-6-фтор-1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-индазол-3-карбоксилат (105,1 мг, 39,2%) получали способом, аналогичным описанному для Промежуточного продукта 55A, заменяя хлордифторметан йодметаном. Пик целевого продукта элюировали вторым (более полярным) при проведении хроматографии с прямой фазой.

MS (ESI) m/z : 209,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,19 (дд, J=9,5, 5,1 Гц, 1H), 7,14-7,08 (м, 2H), 4,13 (с, 3H), 4,04 (с, 3H).

Промежуточный продукт 61. Получение метил-6-фтор-1-(²H₃)метил-1H-индазол-3-карбоксилата

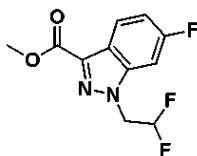


Метил-6-фтор-1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-индазол-3-карбоксилат (106 мг, 39%) получали способом, аналогичным описанному для Промежуточного продукта 55A, заменяя хлордифторметан дейтерированным йодметаном. Пик целевого продукта элюировали вторым (более полярным) при проведении хроматографии с прямой фазой.

MS (ESI) m/z : 212,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,00 (ддд, J=9,1, 5,3, 0,7 Гц, 1H), 7,37 (ддд, J=9,4, 2,3, 0,7 Гц, 1H), 7,09 (тд, J=9,1, 2,3 Гц, 1H), 4,05 (с, 3H).

Промежуточный продукт 62. Получение метил-1-(2,2-дифторэтил)-6-фтор-1H-индазол-3-карбоксилата



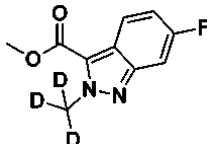
Метил-6-фтор-1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-индазол-3-карбоксилат (105,1 мг, 39,2%) получали способом, аналогичным описанному для Промежуточного продукта 55A, заменяя хлордифторметан

1,1-дифтор-2-йодэтаном. Пик целевого продукта элюировали вторым (более полярным) при проведении хроматографии с прямой фазой.

MS (ESI) m/z : 258,9 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,24-8,19 (м, 1H), 7,20-7,11 (м, 2H), 6,33-6,07 (м, 1H), 4,76 (тд, J=13,3, 4,1 Гц, 2H), 4,06 (с, 3H).

Промежуточный продукт 63. Получение метил-6-фтор-2-(²H₃)метил-2H-индазол-3-карбоксилата

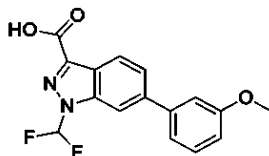


Метил-6-фтор-1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-индазол-3-карбоксилат (106 мг, 39%) получали способом, аналогичным описанному для Промежуточного продукта 55A, заменяя хлордиформетан дейтерированным йодметаном. Пик целевого продукта элюировали первым (менее полярным) при проведении хроматографии с прямой фазой.

MS (ESI) m/z : 212,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,00 (ддд, J=9,1, 5,3, 0,7 Гц, 1H), 7,37 (ддд, J=9,4, 2,3, 0,7 Гц, 1H), 7,09 (тд, J=9,1, 2,3 Гц, 1H), 4,05 (с, 3H).

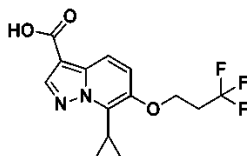
Промежуточный продукт 64. Получение 1-(диформетил)-6-(3-метоксифенил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты



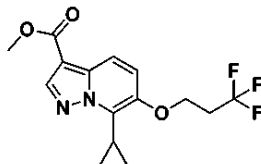
Метил-6-бром-1-(диформетил)-1H-индазол-3-карбоксилат (0,050 г, 0,164 ммоль), (3-метоксифенил)бороновую кислоту (0,025 г, 0,164 ммоль) и Na₂CO₃ (0,052 г, 0,492 ммоль) в H₂O (0,3 мл) добавляли к диоксану (3 мл) и дегазировали под струей N₂. После продувки в течение 5 мин, добавляли тетраakis-(трифенилфосфин)палладий(0) (0,019 г, 0,016 ммоль) и подвергали смесь воздействию излучения при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в MeOH/THF (4 мл, 1:1), обрабатывали LiOH (21 мг, 0,492 ммоль) и подвергали воздействию микроволнового излучения при 100°C в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили добавлением TFA и очищали методом хроматографии с обращенной фазой с получением целевого продукта (13,6 мг, 26,1%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 319,0 (M+H)⁺.

Промежуточный продукт 65. Получение 7-циклопропил-6-(3,3,3-трифторпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоновой кислоты



Промежуточный продукт 65A. Получение метил-7-циклопропил-6-(3,3,3-трифторпропокси)-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксилата



Метил-7-циклопропил-6-гидрокси-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксилат (0,05 г, 0,215 ммоль), 3,3,3-трифторпропан-1-ол (0,040 мл, 0,431 ммоль) и 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин (0,163 г, 0,646 ммоль) помещали в толстостенный флакон. Затем добавляли безводный толуол (2,153 мл) и три-N-бутилфосфин (0,161 мл, 0,646 ммоль) и подвергали реакционную смесь воздействию излучения при 140°C в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (1 мл), разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой, соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали методом хроматографии с прямой фазой с получением метил-7-циклопропил-6-(3,3,3-трифторпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксилата (0,032 г, выход 45,3%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 329,0 (M+H)⁺.

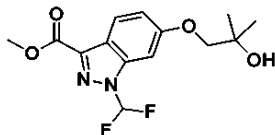
Промежуточный продукт 65.

Метил-7-циклопропил-6-(3,3,3-трифторпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксилат (0,032 г, 0,097 ммоль) растворяли в MeOH (4,0 мл)/THF (4,0 мл), добавляли 1,0 M LiOH (0,292 мл, 0,292 ммоль) и

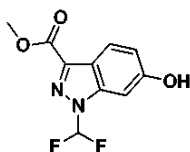
подвергали реакционную смесь воздействию излучения при 100°C в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли водой, подкисляли добавлением 1,0н. раствора HCl, экстрагировали EtOAc, промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 7-циклопропил-6-(3,3,3-трифторпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоновой кислоты (0,030 г, 0,095 ммоль, выход 98%).

MS (ESI) m/z: 315,0 (M+H)⁺.

Промежуточный продукт 66. Получение метил-1-(диформетил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1H-индазол-3-карбоксилата



Промежуточный продукт 66A. Получение метил-1-(диформетил)-6-гидрокси-1H-индазол-3-карбоксилата



К Промежуточному продукту 56 (0,176 г, 0,530 ммоль) в MeOH (15 мл)/EtOAc (5 мл) добавляли Pd-C (0,056 г, 0,053 ммоль) и помещали на ночь в атмосферу водорода (50 фунт./кв.дюйм). Суспензию фильтровали через слой Celite® и концентрировали фильтрат. Полученное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

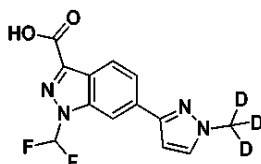
MS (ESI) m/z: 242,9 (M+H)⁺.

Промежуточный продукт 66.

Раствор Промежуточного продукта 66A (0,128 г, 0,529 ммоль) в CH₃CN (3 мл)/воде (0,2 мл) обрабатывали K₂CO₃ (0,292 г, 2,114 ммоль) и 2,2-диметилоксираном (1,408 мл, 15,86 ммоль) и подвергали воздействию микроволнового излучения при 120°C в течение 35 мин. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Органический слой отбрасывали. Оставшийся водный слой подкисляли добавлением 1,0н раствора HCl и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 1-(диформетил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты (0,063 г, 0,210 ммоль, выход 39,7%).

MS (ESI) m/z: 300,9 (M+H)⁺.

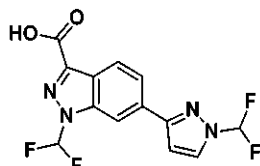
Промежуточный продукт 67. Получение 1-(диформетил)-6-[1-(²H₃)метил-1H-пиразол-3-ил]-1H-индазол-3-карбоновой кислоты



1-(Диформетил)-6-[1-(²H₃)метил-1H-пиразол-3-ил]-1H-индазол-3-карбоновой кислоты карбоксилат (15 мг, 31%) получали способом, аналогичным описанному для Промежуточного продукта 59, заменяя 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-(²H₃)метил-4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолом.

MS (ESI) m/z: 296,0 (M+H)⁺.

Промежуточный продукт 68. Получение 1-(диформетил)-6-(1-(диформетил)-1H-пиразол-3-ил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты

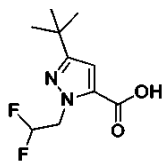


1-(Диформетил)-6-(1-(диформетил)-1H-пиразол-3-ил)-1H-индазол-3-карбоновую кислоту (17 мг, 31,6%) получали способом, аналогичным описанному для Промежуточного продукта 59, заменяя 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-(диформетил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолом.

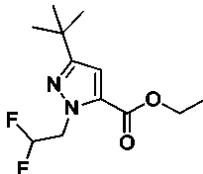
MS (ESI) m/z: 328,9 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,64-8,63 (м, 1H), 8,29-8,23 (м, 2H), 8,11-7,76 (м, 3H), 7,68-7,42 (м, 1H).

Промежуточный продукт 69. Получение 3-(трет-бутил)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты



Промежуточный продукт 69А. Получение этил-3-(трет-бутил)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-5-карбоксилата



К раствору трет-бутоксид калия (0,286 г, 2,55 ммоль) в DMSO (5 мл) в атмосфере азота малыми порциями добавляли этил-3-(трет-бутил)-1H-пиразол-5-карбоксилат (0,500 г, 2,55 ммоль). Спустя 15 мин по каплям добавляли 2,2-дифторэтилтрифторметан-сульфонат (0,546 г, 2,55 ммоль) и перемешивали смесь в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl , экстрагировали EtOAc (2×50 мл), органические фазы объединяли, промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и подвергали хроматографии с прямой фазой с получением этил-3-(трет-бутил)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (0,5052 г, 1,941 ммоль, выход 76%) в виде прозрачного бесцветного масла.

MS (ESI) m/z : 261,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6,74 (с, 1H), 6,25-6,01 (м, 1H), 4,94-4,88 (м, 2H), 4,35 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,41-1,37 (м, 3H), 1,31 (с, 9H).

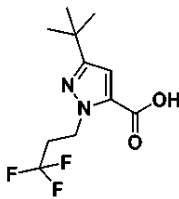
Промежуточный продукт 69.

Этил-3-(трет-бутил)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-5-карбоксилат (0,300 г, 1,15 ммоль) растворяли в MeOH (6,0 мл)/ THF (6,0 мл), добавляли 1,0 М LiOH (3,46 мл, 3,46 ммоль) и подвергали реакцию смеси воздействию излучения при 100°C в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли водой, подкисляли добавлением 1,0н. раствора HCl , экстрагировали EtOAc , промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 3-(трет-бутил)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты в виде масла, которое легко отверждалось во времени.

MS (ESI) m/z : 233,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9,05 (ушир. с, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,26-6,01 (м, 1H), 4,95 (тд, $J=13,0$, 4,3 Гц, 2H), 1,33 (с, 9H).

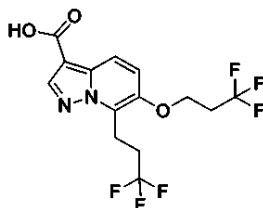
Промежуточный продукт 70. Получение 3-(трет-бутил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты



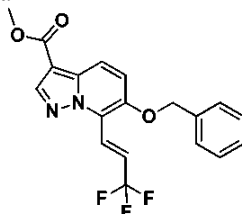
3-(трет-Бутил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (84 мг, 93%) получали способом, аналогичным описанному для Промежуточного продукта 69, заменяя 2,2-дифторэтилтрифторметансульфонат 3-бром-1,1,1-трифторпропаном.

MS (ESI) m/z : 293,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Промежуточный продукт 71. Получение 6-(3,3,3-трифторпропокси)-7-(3,3,3-трифторпропил)-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоновой кислоты



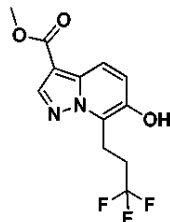
Промежуточный продукт 71А. Получение (Е)метил-6-(бензилокси)-7-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата



К раствору метил-6-(бензилокси)-7-бромпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата (0,500 г, 1,384 ммоль) в дегазированном DMF (10 мл) добавляли тетрабутиламмония бромид (0,089 г, 0,277 ммоль) и TEA (0,386 мл, 2,77 ммоль). Раствор барботировали 3,3,3-трифторпроп-1-еном (0,266 г, 2,77 ммоль), а затем добавляли дихлор-бис-(три-орто-толилфосфин)палладий(II) (0,109 г, 0,138 ммоль). Смесь продували N₂ в течение 10 мин. Затем смесь герметизировали и нагревали при 110°C в течение 2 суток. Смесь фильтровали через Celite® и распределяли фильтрат между водой и EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали и очищали методом хроматографии с прямой фазой с получением (Е)метил-6-(бензилокси)-7-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата (0,266 г, выход 51,1%) в виде светло-желтого твердого вещества.

MS (ESI) m/z: 377,0 (M+H)⁺.

Промежуточный продукт 71В. Получение метил-6-гидрокси-7-(3,3,3-трифторпропил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата



К раствору (Е)метил-6-(бензилокси)-7-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата (0,266 г, 0,707 ммоль) в EtOH (30 мл)/EtOAc (30 мл) добавляли Pd-C (10%, тип Degussa, влажный) (0,150 г, 0,141 ммоль), а затем PtO₂ (0,016 г, 0,071 ммоль) и помещали в атмосферу H₂ (55 фунт./кв.дюйм). Спустя 18 ч суспензию фильтровали через слой Celite® и концентрировали фильтрат с получением целевого промежуточного продукта.

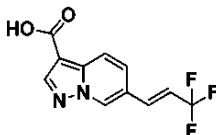
MS (ESI) m/z: 289,0 (M+H)⁺.

Промежуточный продукт 71.

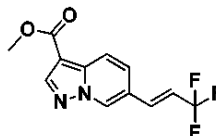
Метил-6-гидрокси-7-(3,3,3-трифторпропил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат (0,100 г, 0,347 ммоль), 3,3,3-трифторпропан-1-ол (0,059 мл, 0,694 ммоль) и 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин (0,263 г, 1,041 ммоль) помещали во флакон для микроволновой обработки. Затем добавляли безводный толуол (8 мл) и три-N-бутилфосфин (0,260 мл, 1,041 ммоль) и подвергали реакционную смесь воздействию излучения при 140°C в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (5 мл), концентрировали и очищали методом хроматографии с прямой фазой с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z: 384,0 (M+H)⁺.

Промежуточный продукт 72. Получение (Е)-6-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты



Промежуточный продукт 72А. Получение (Е)метил-6-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата



К раствору метил-6-бромпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат в дегазированном DMF (10 мл) добавляли тетрабутиламмония бромид (0,063 г, 0,196 ммоль) и TEA (0,273 мл, 1,960 ммоль). Раствор барботировали 3,3,3-трифторпроп-1-еном (0,188 г, 1,960 ммоль), а затем добавляли дихлор-бис-(три-орто-толилфосфин)палладий(II) (0,077 г, 0,098 ммоль). Смесь продували N₂ в течение 10 мин, герметизировали

ли и нагревали при 110°C в течение ночи. Смесь фильтровали через Celite®, распределяли между водой EtOAc, органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали и очищали методом хроматографии с прямой фазой с получением (Е)метил-6-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата (0,181 г, выход 68%).

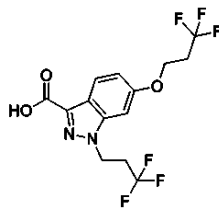
MS (ESI) m/z: 270,9 (M+H)⁺.

Промежуточный продукт 72.

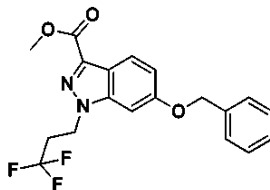
(Е)метил-6-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат (0,050 г, 0,185 ммоль) растворяли в MeOH (2,5 мл)/THF (2,5 мл) и добавляли 1,0 М раствор LiOH (0,555 мл, 0,555 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в условиях микроволновой обработки при 100°C в течение 15 мин, разбавляли водой, подкисляли добавлением 1,0н. раствора HCl, экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением (Е)-6-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (0,045 г, 0,176 ммоль, выход 95%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z: 257,9 (M+H)⁺.

Промежуточный продукт 73. Получение 6-(3,3,3-трифторпропокси)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты



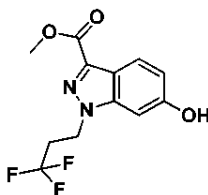
Промежуточный продукт 73А. Получение метил-6-(бензилокси)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-индазол-3-карбоксилата



Метил-6-(бензилокси)-1Н-индазол-3-карбоксилат (0,500 г, 1,771 ммоль) в THF (5 мл) по каплям добавляли к суспензии NaN (0,085 г, 2,125 ммоль) в THF (10 мл), и поддерживали при к.т. в течение 30 мин. Добавляли 3-бром-1,1,1-трифторпропан (0,313 г, 1,771 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 30 мин, после чего нагревали до 70°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH, фильтровали, фильтрат концентрировали и очищали методом хроматографии с прямой фазой (97 мг, 14,5%).

MS (ESI) m/z: 379,0 (M+H)⁺.

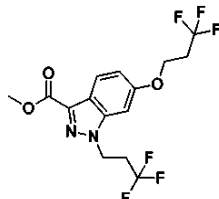
Промежуточный продукт 73В. Получение метил-6-гидрокси-1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-индазол-3-карбоксилата



К раствору метил-6-(бензилокси)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-индазол-3-карбоксилата (0,097 г, 0,256 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd-C (10%, тип Degussa, влажный) (0,055 г, 0,051 ммоль) и помещали в атмосферу H₂ (55 фунт./кв.дюйм). Спустя 2 ч суспензию фильтровали через слой Celite® и концентрировали фильтрат с получением целевого продукта (47 мг, 63,6%).

MS (ESI) m/z: 289,0 (M+H)⁺.

Промежуточный продукт 73С. Получение метил-6-(3,3,3-трифторпропокси)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-индазол-3-карбоксилата



Метил-6-гидрокси-1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-индазол-3-карбоксилат (0,047 г, 0,163 ммоль), 3,3,3-трифторпропан-1-ол (0,028 мл, 0,326 ммоль) и 1,1'-(азодикарбонил)дипиридин (0,123 г,

0,489 ммоль) помещали в толстостенный флакон. Затем добавляли безводный толуол (4 мл) и три-N-бутилфосфин (0,122 мл, 0,489 ммоль) и подвергали реакционную смесь воздействию излучения при 140°C в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (5 мл), концентрировали и очищали методом хроматографии с прямой фазой с получением метил-6-(3,3,3-трифторпропокси)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-индазол-3-карбоксилата (0,035 г, 0,091 ммоль, выход 55,9%) в виде белого твердого вещества.

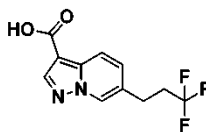
MS (ESI) m/z: 385,0 (M+H)⁺.

Промежуточный продукт 73.

Метил-6-(3,3,3-трифторпропокси)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-индазол-3-карбоксилат (0,035 г, 0,091 ммоль) растворяли в MeOH (2,0 мл)/THF (2,0 мл), обрабатывали 1,0 M LiOH (0,273 мл, 0,273 ммоль) и подвергали воздействию микроволнового излучения при 100°C в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли водой, подкисляли добавлением 1,0н. раствора HCl, экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 6-(3,3,3-трифторпропокси)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты (0,0328 г, 0,089 ммоль, выход 97%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z: 371,0 (M+H)⁺.

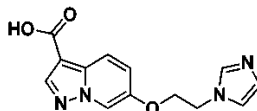
Промежуточный продукт 74. Получение 6-(3,3,3-трифторпропил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоновой кислоты



К суспензии Промежуточного продукта LS37 (0,130 г, 0,481 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли оксид платины (IV) (0,022 г, 0,096 ммоль), и помещали в атмосферу водорода (55 фунт./кв.дюйм). Спустя 4 ч суспензию фильтровали через слой Celite® и концентрировали фильтрат. Остаток растворяли в THF/MeOH (1:1, 8 мл), обрабатывали 1,0 M LiOH (1,443 мл, 1,443 ммоль) в воде и подвергали воздействию микроволнового излучения при 90°C в микроволновом реакторе в течение 15 мин. Раствор концентрировали, полученный остаток суспендировали в воде, подкисляли добавлением 1,0н. раствора HCl, экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением целевого продукта (103,4 мг, 83%).

MS (ESI) m/z: 259,0 (M+H)⁺.

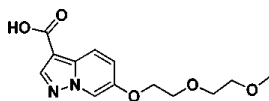
Промежуточный продукт 75. Получение 6-(2-(1H-имидазол-1-ил)этокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоновой кислоты



6-(2-(1H-Имидазол-1-ил)этокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоновую кислоту получали способом, аналогичным описанному для Промежуточного продукта 39, заменяя 2-(диметиламино)этанол 1-(2-гидроксиэтил)имидазолом.

MS (ESI) m/z: 273,0 (M+H)⁺.

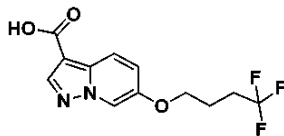
Промежуточный продукт 76. Получение 6-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоновой кислоты



6-(2-(2-Метоксиэтокси)этокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоновую кислоту (92 мг, 77%) получали способом, аналогичным описанному для Промежуточного продукта 39, заменяя 2-(диметиламино)этанол 2-(2-метоксиэтокси)этанолом.

MS (ESI) m/z: 281,0 (M+H)⁺.

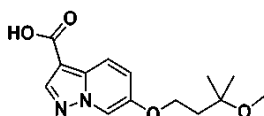
Промежуточный продукт 77. Получение 6-(4,4,4-трифторбутоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоновой кислоты



6-(4,4,4-Трифторбутоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоновую кислоту (117 мг, 98%) получали способом, аналогичным описанному для Промежуточного продукта 39, заменяя 2-(диметиламино)этанол 4,4,4-трифторбутан-1-олом.

MS (ESI) m/z: 289,0 (M+H)⁺.

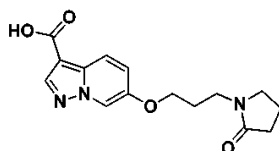
Промежуточный продукт 78. Получение 6-(3-метокси-3-метилбутокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты



6-(3-Метокси-3-метилбутокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновую кислоту (110 мг, 96%) получали способом, аналогичным описанному для Промежуточного продукта 39, заменяя 2-(диметиламино)-этанол 3-метокси-3-метилбутан-1-олом.

MS (ESI) m/z : 279,0 ($M+H$)⁺.

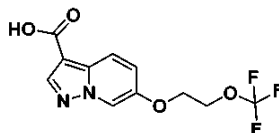
Промежуточный продукт 79. Получение 6-(3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты



6-(3-(2-Оксопирролидин-1-ил)пропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновую кислоту (43,5 мг, 32,5%) получали способом, аналогичным описанному для Промежуточного продукта 39, заменяя 2-(диметиламино)этанол 1-(3-гидроксипропил)пирролидин-2-оном.

MS (ESI) m/z : 304,1 ($M+H$)⁺.

Промежуточный продукт 80. Получение 6-(2-(трифторметокси)этокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты

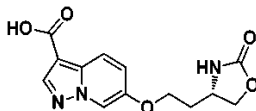


6-(2-(Трифторметокси)этокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновую кислоту (105 мг, 69,5%) получали способом, аналогичным описанному для Промежуточного продукта 39, заменяя 2-(диметиламино)-этанол 2-(трифторметокси)этанолом.

MS (ESI) m/z : 290,9 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,38 (ушир. с, 1H), 8,65 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,98 (д, $J=9,7$ Гц, 1H), 7,39 (дд, $J=9,5, 2,2$ Гц, 1H), 4,46-4,44 (м, 2H), 4,38-4,35 (м, 2H).

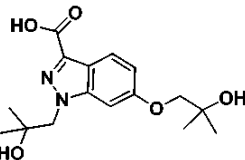
Промежуточный продукт 81. Получение (S)-6-(2-(2-оксооксазолидин-4-ил)этокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты



(S)-6-(2-(2-оксооксазолидин-4-ил)этокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновую кислоту (20 мг, 26,4%) получали способом, аналогичным описанному для Промежуточного продукта 39, заменяя 2-(диметиламино)этанол (S)-4-(2-гидроксиэтил)-оксазолидин-2-оном.

MS (ESI) m/z : 292,0 ($M+H$)⁺.

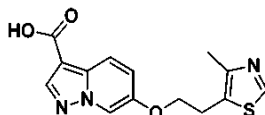
Промежуточный продукт 82. Получение 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты



6-(2-Гидрокси-2-метилпропокси)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-3-карбоновую кислоту получали способом, аналогичным описанному для Промежуточного продукта 36, заменяя метил-5-фтор-1H-индазол-3-карбоксилат метил-6-(бензилокси)-1H-индазол-3-карбоксилатом.

MS (ESI) m/z : 323,0 ($M+H$)⁺.

Промежуточный продукт 83. Получение 6-(2-(4-метилтиазол-5-ил)этокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты

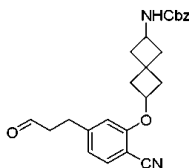


6-(2-(4-Метилтиазол-5-ил)этокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновую кислоту (10 мг, 12,7%) получали способом, аналогичным описанному для Промежуточного продукта 39, заменяя 2-(диметил-

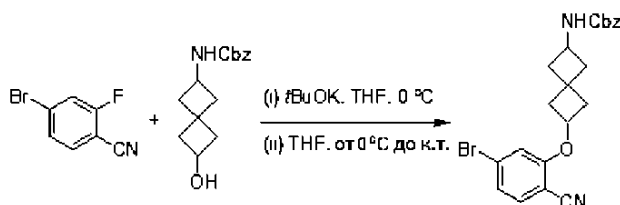
амино)этанол (S)-4-(2-гидроксиэтил)оксазолидин-2-оном.

MS (ESI) m/z : 304,0 ($M+H$)⁺.

Промежуточный продукт 84. Получение бензил-(6-(2-циано-5-(3-оксопропил)фенокси)-спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата



Промежуточный продукт 84А. Получение бензил-(6-(5-бром-2-цианофенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата

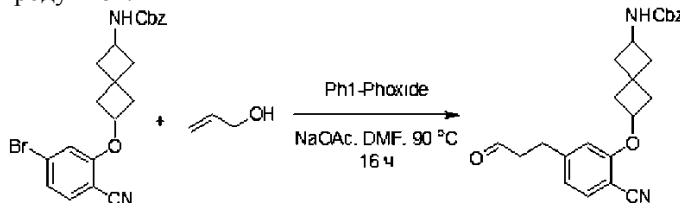


Бензил-(6-гидроксиспиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат (Промежуточный продукт 1, 500 мг, 1,913 ммоль) растворяли в безводном THF (12,0 мл) и охлаждали реакционную смесь до 0°C. Одной порцией добавляли трет-бутоксид калия (225 мг, 2,009 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 30 мин. После этого добавляли 4-бром-2-фторбензонитрил (957 мг, 4,78 ммоль), охлаждающую баню удаляли и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (1,0 мл) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии с прямой фазой (градиент 0-75% EtOAc в гексанах; элюирование при ~45% EtOAc). Фракции объединяли и концентрировали в условиях пониженного давления с получением Промежуточного продукта 84А (614 мг, выход 72%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 441,0 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7,67 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,52 (ушир. д, J=7,7 Гц, 1H), 7,40-7,27 (м, 7H), 4,99 (с, 2H), 4,84 (квинт, J=6,9 Гц, 1H), 3,90 (секст, J=8,0 Гц, 1H), 2,67 (дт, J=11,1, 5,7 Гц, 1H), 2,49-2,45 (м, 1H), 2,42-2,34 (м, 1H), 2,29-2,21 (м, 1H), 2,13-2,03 (м, 2H), 2,03-1,94 (м, 2H).

Промежуточный продукт 84.

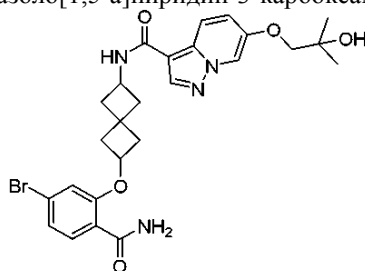


Раствор Промежуточного продукта 84А (300 мг, 0,680 ммоль), проп-2-ен-1-ола (0,111 мл, 1,631 ммоль), дигидроди-μ-хлор-тетракис-(дифенилфосфинато)дипалладата (2-) (37,1 мг, 0,034 ммоль) и ацетата натрия (145 мг, 1,767 ммоль) в безводном DMF (6,5 мл) дегазировали (3×, вакуум/Ar) при к.т., а затем перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере Ar. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой (3×50 мл), соевым раствором (1×25 мл) и сушили (Na₂SO₄). EtOAc удаляли в условиях пониженного давления, и подвергали остаток хроматографии с прямой фазой (градиент 50-100% EtOAc в гексанах, элюирование при ~68% EtOAc). Фракции объединяли и концентрировали в условиях пониженного давления с получением Промежуточного продукта 84 (153 мг, выход 54%) в виде бесцветной пленки.

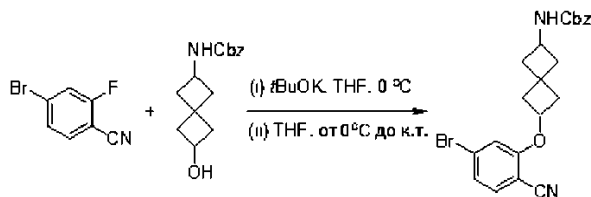
MS (ESI) m/z : 419,1 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) 9,74 (т, J=1,0 Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,32-7,21 (м, 5H), 6,73 (дт, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 6,53 (с, 1H), 5,01 (ушир. с, 2H), 4,78 (ушир. д, J=5,8 Гц, 1H), 4,58 (квинт, J=6,8 Гц, 1H), 4,13-4,00 (м, 1H), 2,92-2,84 (м, 2H), 2,77-2,69 (м, 2H), 2,63-2,53 (м, 1H), 2,49-2,32 (м, 3H), 2,22 (тд, J=12,0, 6,9 Гц, 2H), 1,95-1,86 (м, 2H).

Промежуточный продукт 85. Получение N-(6-(5-бром-2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамида



Промежуточный продукт 85А. Получение бензил-(6-(5-бром-2-цианофенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата

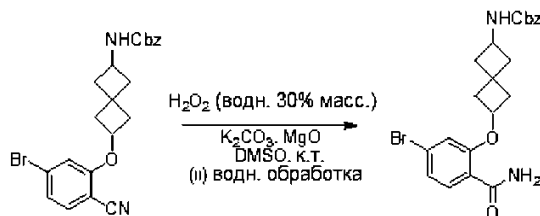


Промежуточный продукт 1 (500 мг, 1,913 ммоль) растворяли в безводном THF (12,0 мл) и охлажда-ли реакционную смесь до 0 °С. Одной порцией добавляли трет-бутоксид калия (225 мг, 2,009 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0 °С в течение 30 мин. После этого добавляли 4-бром-2-фторбензонитрил (957 мг, 4,78 ммоль), охлаждающую баню удаляли и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (1,0 мл) и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии с прямой фазой (сухое нанесение на Celite®); градиент 0-75% EtOAc в гексанах; элюирование при ~45% EtOAc). Фракции объединяли и концентрировали в условиях пониженного давления с получением Промежуточного продукта 85А (614 мг, выход 73%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 441,0 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7,67 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,52 (ушир. д, J=7,7 Гц, 1H), 7,40-7,27 (м, 7H), 4,99 (с, 2H), 4,84 (квинт, J=6,9 Гц, 1H), 3,90 (секст, J=8,0 Гц, 1H), 2,67 (дт, J=11,1, 5,7 Гц, 1H), 2,49-2,45 (м, 1H), 2,42-2,34 (м, 1H), 2,29-2,21 (м, 1H), 2,13-2,03 (м, 2H), 2,03-1,94 (м, 2H).

Промежуточный продукт 85В. Получение бензил-(6-(5-бром-2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]-гептан-2-ил)карбамата

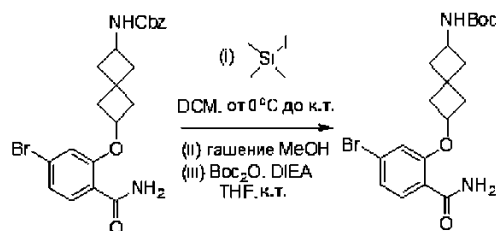


Промежуточный продукт 85А (500 мг, 1,133 ммоль) растворяли в DMSO (25,0 мл), а затем при к.т. добавляли K₂CO₃ (470 мг, 3,40 ммоль) и оксид магния (228 мг, 5,66 ммоль). К реакционной смеси по каплям в течение 5 мин добавляли пероксид водорода (водн. 30 мас.%) (3,82 мл, 37,4 ммоль) (небольшое выделение тепла) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (200 мл), а затем гасили добавлением HCl (1 М водн.) (18,1 мл, 18,13 ммоль). Органиче-скую фазу разделяли, промывали солевым раствором (3×100 мл), сушили (Na₂SO₄) и фильтровали. Рас-творитель удаляли в условиях пониженного давления с получением Промежуточного продукта 85В (453 мг, выход 87%) в виде белой пены.

MS (ESI) m/z : 459,0 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7,68 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,58 (ушир. с, 1H), 7,51 (ушир. д, J=7,7 Гц, 1H), 7,46 (ушир. с, 1H), 7,40-7,27 (м, 5H), 7,20 (дт, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,11 (д, J=1,7 Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,79 (квинт, J=6,8 Гц, 1H), 3,95-3,85 (м, 1H), 2,65 (дт, J=11,1, 5,7 Гц, 1H), 2,46 (дт, J=11,5, 5,9 Гц, 1H), 2,42-2,33 (м, 1H), 2,28-2,20 (м, 1H), 2,19-2,12 (м, 2H), 2,03-1,97 (м, 2H).

Промежуточный продукт 85C. Получение трет-бутил-(6-(5-бром-2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата

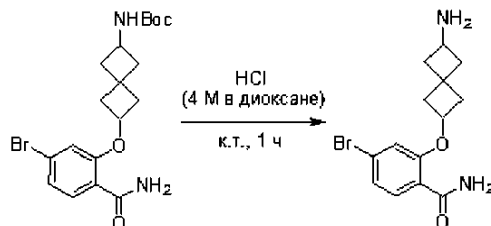


Промежуточный продукт 85B (700 мг, 1,524 ммоль) растворяли в DCM (20 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, и по каплям в атмосфере азота добавляли йодтриметилсилан (0,62 мл, 4,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем охлаждающую баню удаляли и дополнительно перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, осторожно гасили добавлением MeOH (5 мл), летучие вещества удаляли в условиях пониженного давления, и создавали для остатка условия высокого вакуума в течение 30 мин. Остаток растворяли в безводном THF (20 мл), затем добавляли Boc_2O (1,42 мл, 6,10 ммоль), а затем DIEA (1,33 мл, 7,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (1 мл), концентрировали и очищали методом хроматографии с прямой фазой (градиент 20-100% EtOAc в гексанах; элюирование при ~88% EtOAc). Фракции объединяли и концентрировали в условиях пониженного давления с получением Промежуточного продукта 85C (647 мг, 1,521 ммоль, выход 100%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 424,8 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 7,68 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,57 (ушир. с, 1H), 7,46 (ушир. с, 1H), 7,20 (дд, $J=8,3, 1,7$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,06 (ушир. д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,78 (квинт, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,90-3,80 (м, 1H), 2,66-2,60 (м, 1H), 2,47-2,41 (м, 1H), 2,37-2,30 (м, 1H), 2,24-2,17 (м, 1H), 2,13 (ддд, $J=18,0, 11,3, 7,0$ Гц, 2H), 1,98-1,91 (м, 2H), 1,36 (с, 9H).

Промежуточный продукт 85D. Получение 2-(((6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-4-бромбенз-амида

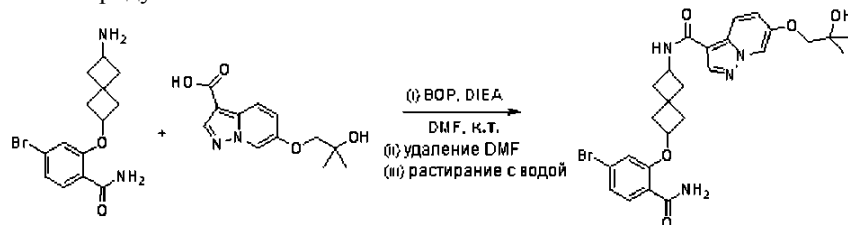


Промежуточный продукт 85C (300 мг, 0,705 ммоль) растворяли в HCl (4 М в диоксане, 6 мл, 24 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1 ч. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления и упаривали совместно с Et_2O (2×5 мл) с получением гидрохлорида Промежуточного продукта 85D (256 мг, 0,708 ммоль, выход 100%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 324,8 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 8,17 (ушир. с, 3H), 7,68 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,58 (ушир. с, 1H), 7,45 (ушир. с, 1H), 7,21 (дд, $J=8,4, 1,8$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 4,80 (квинт, $J=6,8$ Гц, 1H), 2,68 (дт, $J=11,6, 5,8$ Гц, 1H), 2,57-2,52 (м, 1H), 2,42 (ддд, $J=11,7, 7,4, 4,8$ Гц, 1H), 2,32-2,21 (м, 3H), 2,18 (дд, $J=11,8, 6,9$ Гц, 2H).

Промежуточный продукт 85



Гидрохлорид Промежуточного продукта 85D (256 мг, 0,708 ммоль) и Промежуточный продукт 2 (177 мг, 0,708 ммоль) растворяли в безводном DMF (5,0 мл), затем добавляли DIEA (0,618 мл, 3,54 ммоль), а затем BOP (344 мг, 0,779 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (1,0 мл) и удаляли большую часть растворителя в условиях пониженного давления. К полученному полутвердому остатку в условиях обработки ультразвуком порциями добавляли воду (общий объем ~30 мл), что приводило к формированию белого твердого вещества. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, фильтровали с использованием фильтрующего картриджа, промывали водой (3×5 мл), и сушили в условиях высокого вакуума с получением Промежуточ-

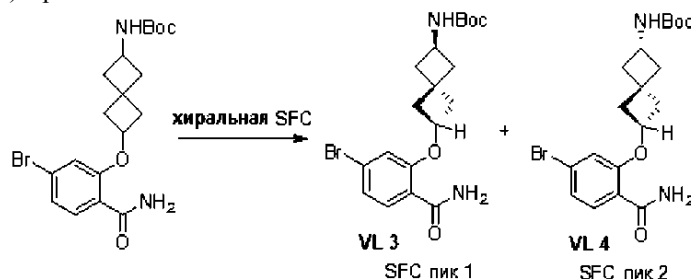
ного продукта 85 (360 мг, выход 91%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 556,9 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,43 (с, 1H), 8,43 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,23 (д, J=7,4 Гц, 1H), 8,07 (д, J=9,9 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,60 (ушир. с, 1H), 7,49 (ушир. с, 1H), 7,27 (дд, J=9,6, 2,2 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,15 (д, J=1,7 Гц, 1H), 4,84 (квинт, J=6,9 Гц, 1H), 4,37 (д.кв, J=16,1, 8,1 Гц, 1H), 3,79 (с, 2H), 2,72 (дт, J=11,2, 5,8 Гц, 1H), 2,57-2,52 (м, 1H), 2,47 (ушир. дд, J=7,2, 5,0 Гц, 1H), 2,38-2,30 (м, 1H), 2,26-2,10 (м, 4H), 1,22 (с, 6H).

Промежуточный продукт 86. Получение трет-бутил-((aS)-6-(5-бром-2-карбамоилфенокси)-спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата.

Промежуточный продукт 87. Получение трет-бутил-((aR)-6-(5-бром-2-карбамоилфенокси)-спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата.



Промежуточный продукт 85С (347 мг, 0,816 ммоль) разделяли методом хиральной SFC (прибор: PIC Solution SFC Prep-200; колонка: CHIRALPAK® IC, 30×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 35% метанол/65% CO₂; условия потока: 85 мл/мин, 150 бар, 40°C; длина волны детектора: 220 нм). Собранный на 9,94 мин первый пик концентрировали с получением Промежуточного продукта 86 (140 мг, выход 40%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 425,0 ($M+H$)⁺; э.и. > 99%;

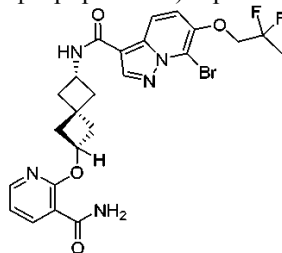
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7,68 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,57 (ушир. с, 1H), 7,46 (ушир. с, 1H), 7,20 (дд, J=8,3, 1,7 Гц, 1H), 7,11 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,05 (ушир. д, J=7,4 Гц, 1H), 4,78 (квинт, J=6,8 Гц, 1H), 3,90-3,78 (м, 1H), 2,62 (дт, J=11,1, 5,7 Гц, 1H), 2,45 (дт, J=11,4, 5,8 Гц, 1H), 2,39-2,29 (м, 1H), 2,24-2,17 (м, 1H), 2,13 (ддд, J=18,1, 11,3, 6,9 Гц, 2H), 2,01-1,90 (м, 2H), 1,36 (с, 9H).

Собранный на 14,56 мин второй пик концентрировали с получением Промежуточного продукта 87 (143 мг, выход 41%) в виде белого твердого вещества.

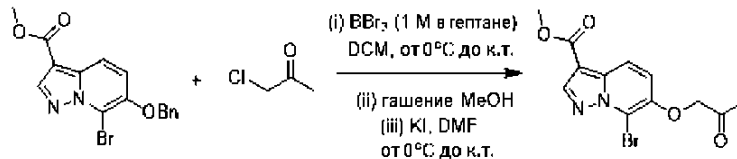
MS (ESI) m/z : 425,0 ($M+H$)⁺; э.и. > 99%;

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7,68 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,57 (ушир. с, 1H), 7,46 (ушир. с, 1H), 7,20 (дд, J=8,3, 1,4 Гц, 1H), 7,11 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,05 (ушир. д, J=7,4 Гц, 1H), 4,78 (квинт, J=6,8 Гц, 1H), 3,90-3,78 (м, 1H), 2,62 (дт, J=11,0, 5,8 Гц, 1H), 2,45 (дт, J=11,4, 5,8 Гц, 1H), 2,38-2,30 (м, 1H), 2,24-2,17 (м, 1H), 2,13 (ддд, J=18,1, 11,3, 6,9 Гц, 2H), 2,01-1,91 (м, 2H), 1,36 (с, 9H).

Промежуточный продукт 88. Получение 7-бром-N-((aR)-6-((3-карбамоил-пиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2,2-дифторпропокси)пиазоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамида



Промежуточный продукт 88А. Получение метил-7-бром-6-(2-оксипропокси)пиазоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксилата



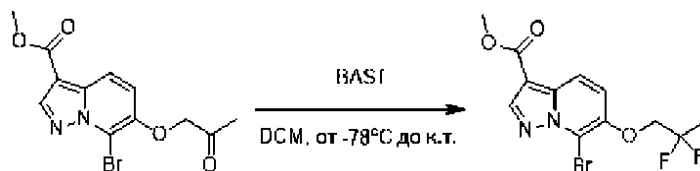
Метил-6-(бензилокси)-7-бромпиазоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксилат (1,00 г, 2,77 ммоль) растворяли в DCM (55 мл) и охлаждали реакционную смесь до 0°C. При перемешивании при 0°C по каплям шприцем добавляли раствор BBr₃ (1 М в гептане) (3,60 мл, 3,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, а затем в течение 30 мин при к.т. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (~5 мл) и концентрировали в условиях пониженного давления и в условиях вакуума с получением неочищенного фенола в виде белого твердого вещества. Остаток растворяли в безводном DMF (25 мл) и

добавляли 1-хлорпропан-2-он (0,24 мл, 3,05 ммоль) и KI (115 мг, 0,692 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, одной порцией добавляли K₂CO₃ (497 мг, 3,60 ммоль) и оставляли реакционную смесь при к.т. на 14 ч (в течение ночи). Реакционную смесь разбавляли EtOAc (300 мл) и водой (150 мл), органические фазы разделяли, промывали водой (3×50 мл), соевым раствором (1×50 мл) и сушили (Na₂SO₄). EtOAc удаляли в условиях пониженного давления и очищали остаток методом хроматографии с прямой фазой (градиент 0-50% EtOAc в DCM; элюирование при ~23% EtOAc).

MS (ESI) m/z: 326,8 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,51 (с, 1H), 8,03 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,61 (д, J=9,9 Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 2,19 (с, 3H).

Промежуточный продукт 88B. Получение метил-7-бром-6-(2,2-дифторпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата



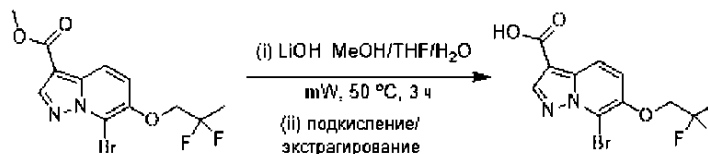
Промежуточный продукт 88A (225 мг, 0,688 ммоль) суспендировали в безводном DCM (5 мл) и охлаждали реакционную смесь до -78°C. Одной порцией добавляли BAST (50 мас.% в толуоле) (1,27 мл, 3,44 ммоль), реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. на 1 ч и перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили добавлением MeOH (5 мл), концентрировали и очищали остаток методом хроматографии с прямой фазой (градиент 0-25% EtOAc в DCM; элюирование при ~10% EtOAc). Фракции объединяли и концентрировали в условиях пониженного давления с получением Промежуточного продукта 88B (230 мг, выход 96%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z: 348,8 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,53 (с, 1H), 8,10 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,78 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,53 (т, J=12,5 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 1,80 (т, J=19,3 Гц, 3H).

¹⁹F-ЯМР (471 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. -97,27 (с, 2F).

Промежуточный продукт 88C. Получение 7-бром-6-(2,2-дифторпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты



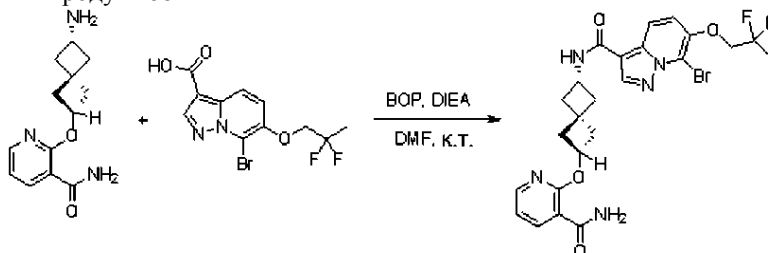
Промежуточный продукт 88B (230 мг, 0,659 ммоль) растворяли в MeOH (3,0 мл)/THF (3,0 мл) и добавляли LiOH (1 М водн.) (1,98 мл, 1,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления, остаток растворяли в воде (~10 мл) и EtOAc (10 мл) и медленно подкисляли смесь добавлением HCl (1 М водн.) (2,3 мл, 2,306 ммоль) (pH~2,0). Органическую фазу разделяли, водн. фазу экстрагировали EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические фракции промывали соевым раствором (1×50 мл), сушили (Na₂SO₄) и фильтровали. EtOAc удаляли в условиях пониженного давления с получением Промежуточного продукта 88C (216 мг, выход 98%) в виде не совсем белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z: 334,8 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 12,61 (ушир. с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,09 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,74 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,52 (т, J=12,5 Гц, 2H), 1,80 (т, J=19,3 Гц, 3H).

¹⁹F-ЯМР (471 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. -97,28 (с, 2F).

Промежуточный продукт 88



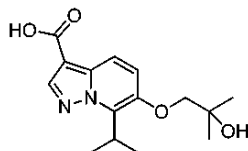
Пример 42C (125 мг, 0,505 ммоль) и Промежуточный продукт 88C (169 мг, 0,505 ммоль) растворяли в безводном DMF (3 мл), затем добавляли DIEA (0,44 мл, 2,53 ммоль), а затем BOP (291 мг, 0,657 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (1,0 мл) и удаляли большую часть растворителя в условиях пониженного давления. К полученному полутвердому остатку в условиях обработки ультразвуком добавляли воду (общий объем ~25 мл), что приво-

дило к формированию белого твердого вещества. Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, фильтровали с использованием фильтрующего картриджа, промывали водой (3×5 мл) и сушили в условиях вакуума с получением Промежуточного продукта 88 (232 мг, 0,288 ммоль, выход 56,9%) в виде не совсем белого твердого вещества.

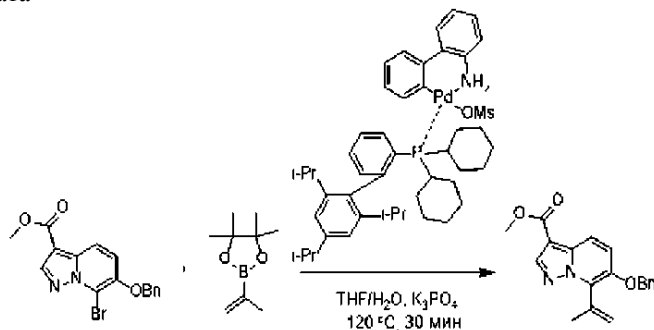
MS (ESI) m/z : 564,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,61 (с, 1H), 8,47 (ушир. д, J=7,1 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=4,7, 1,6 Гц, 1H), 8,20 (д, J=9,7 Гц, 1H), 8,18-8,13 (м, 1H), 7,74-7,58 (м, 3H), 7,11 (дд, J=7,3, 5,0 Гц, 1H), 5,22 (квинт, J=7,0 Гц, 1H), 4,48 (т, J=12,5 Гц, 2H), 4,37 (д.кв, J=16,0, 8,2 Гц, 1H), 2,66 (дт, J=11,0, 5,6 Гц, 1H), 2,49-2,42 (м, 2H), 2,38-2,29 (м, 1H), 2,26 (ушир. дд, J=11,1, 7,4 Гц, 1H), 2,23-2,19 (м, 1H), 2,19-2,11 (м, 2H), 1,78 (т, J=19,3 Гц, 3H).

Промежуточный продукт 89. Получение 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-7-изопропилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты



Промежуточный продукт 89А. Получение метил-6-(бензилокси)-7-(проп-1-ен-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата

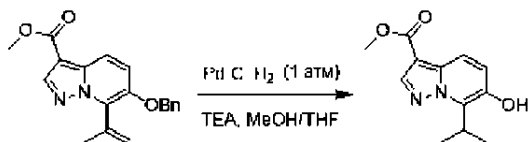


Метил-6-(бензилокси)-7-бромпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат (0,250 г, 0,692 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (0,39 мл, 2,076 ммоль) и Pd-XPhos G3 (0,029 г, 0,035 ммоль) помещали в толстостенный флакон. Затем добавляли THF (8,0 мл) и калиевую соль фосфорной кислоты (0,5 М водн.) (2,77 мл, 1,384 ммоль) и дегазировали реакционную смесь (3×, вакуум/Ar). Толстостенный флакон закрывали крышкой и перемешивали реакционную смесь при 120 °C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл), добавляли Celite® и удаляли растворитель в условиях пониженного давления. EtOAc удаляли в условиях пониженного давления и очищали остаток методом хроматографии с прямой фазой (сухое нанесение на Celite®; градиент 0-50% EtOAc в гексанах; элюирование при ~35% EtOAc). Фракции объединяли и концентрировали в условиях пониженного давления с получением Промежуточного продукта 89А (0,220 г, выход 99%) в виде янтарного масла, которое отверждалось при оттаивании.

MS (ESI) m/z : 323,2 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,37 (с, 1H), 8,05 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,41-7,38 (м, 3H), 7,38-7,35 (м, 2H), 7,35-7,30 (м, 1H), 5,68 (квинт, J=1,4 Гц, 1H), 5,34-5,32 (м, 1H), 5,12 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 2,19 (т, J=1,2 Гц, 3H).

Промежуточный продукт 89В. Получение метил-6-гидрокси-7-изопропилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата



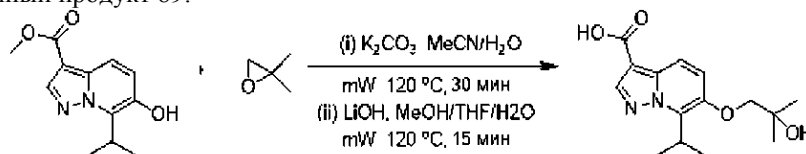
Промежуточный продукт 89А (0,220 г, 0,682 ммоль) растворяли в THF (4 мл) и MeOH (4 мл) и добавляли TEA (0,48 мл, 3,41 ммоль). Реакционную смесь дегазировали (3×, вакуум/Ar), а затем добавляли палладированный уголь (10 мас.%) (0,073 г, 0,068 ммоль). Реакционную смесь снова дегазировали и перемешивали в атмосфере водорода (1 атм; баллон) в течение 1 ч. Реакционную смесь снова дегазировали и перемешивали в атмосфере водорода (1 атм; баллон) в течение 12 ч. Добавляли дополнительное количество MeOH (4 мл), THF (4 мл) и TEA (0,476 мл, 3,41 ммоль). Реакционную смесь дегазировали (3×, вакуум/Ar), а затем добавляли палладированный уголь (10 мас.%) (0,073 г, 0,068 ммоль). Реакционную смесь снова дегазировали и перемешивали в атмосфере водорода (1 атм; баллон) в течение 3 суток. Pd-C отфильтровывали с использованием мембранного фильтра и концентрировали фильтрат с получением Промежуточного продукта 89В (0,158 г, 0,674 ммоль, выход 99%) в виде не совсем белого твердого ве-

щества.

MS (ESI) m/z : 235,2 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,79 (ушир. с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,85 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 4,14 (септ, $J=7,1$ Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 1,44 (д, $J=7,2$ Гц, 6H).

Промежуточный продукт 89.

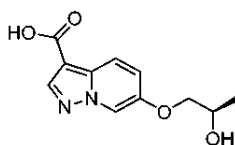


Промежуточный продукт 89В (0,080 г, 0,342 ммоль) суспендировали в MeCN (3,00 мл), а затем добавляли 2,2-диметилоксиран (0,23 мл, 2,56 ммоль), K₂CO₃ (0,189 г, 1,366 ммоль) и воду (0,20 мл). Реакционную смесь перемешивали в условиях микроволновой обработки при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, остаток растворяли в MeOH (1,5 мл)/THF (1,5 мл) и добавляли LiOH (1 М водн.) (1,03 мл, 1,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в условиях микроволновой обработки при 120°C в течение 15 мин. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления, остаток очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением Промежуточного продукта 89 (0,064 г, 0,219 ммоль, выход 64,1%) в виде белого твердого вещества.

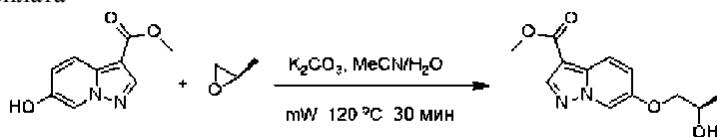
MS (ESI) m/z : 293,2 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,35 (с, 1H), 7,94 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,29-4,22 (м, 1H), 3,83 (с, 2H), 1,46 (д, $J=7,2$ Гц, 6H), 1,26 (с, 6H).

Промежуточный продукт 90. Получение (R)-6-(2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты



Промежуточный продукт 90А. Получение (R)метил-6-(2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата

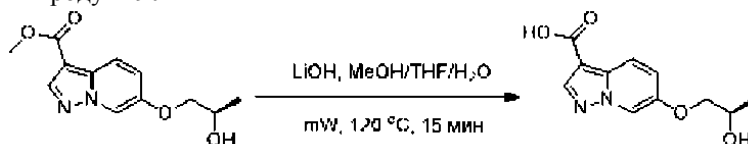


Метил-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат (0,500 г, 2,60 ммоль) суспендировали в MeCN (10,00 мл), а затем добавляли (R)-2-метилоксиран (1,83 мл, 26,0 ммоль), K₂CO₃ (1,438 г, 10,41 ммоль) и воду (0,67 мл). Реакционную смесь перемешивали в условиях микроволновой обработки при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, добавляли Celite® и концентрировали реакцию. Остаток очищали методом хроматографии с прямой фазой (сухое нанесение на Celite®; градиент 20-100% EtOAc в гексанах; элюирование при ~90% EtOAc). Фракции объединяли и концентрировали в условиях пониженного давления с получением Промежуточного продукта 90А (0,615 г, выход 94%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 251,0 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,32 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,06 (ушир. д, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,27 (квint, $J=6,6$, 3,3 Гц, 1H), 3,97 (дд, $J=9,1$, 3,0 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,86 (дд, $J=8,8$, 7,4 Гц, 1H), 1,34 (д, $J=6,3$ Гц, 3H).

Промежуточный продукт 90

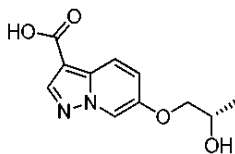


Промежуточный продукт 90А (250 мг, 0,999 ммоль) растворяли в MeOH (4,00 мл)/THF (4,00 мл) и добавляли LiOH (1 М водн.) (3,00 мл, 3,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в условиях микроволновой обработки при 120°C в течение 15 мин. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления, остаток суспендировали в воде (50 мл), подкисляли до pH~2,0 добавлением водн. HCl (1 М; ~2,7 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические фракции промывали солевым раствором (1×50 мл), сушили (Na₂SO₄) и фильтровали. EtOAc удаляли в условиях пониженного давления с получением Промежуточного продукта 90 (234 мг, выход 99%) в виде не совсем белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 237,0 ($M+H$)⁺.

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 12,34 (ушир. с, 1H), 8,55 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,96 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,36 (дд, $J=9,6, 2,2$ Гц, 1H), 4,93 (ушир. с, 1H), 4,01-3,95 (м, 1H), 3,94-3,86 (м, 2H), 1,16 (д, $J=6,3$ Гц, 3H).

Промежуточный продукт 91. Получение (S)-6-(2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты

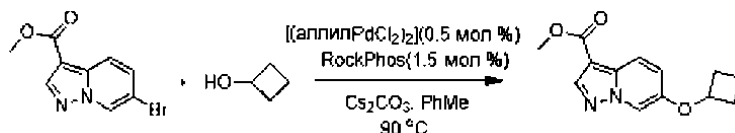


Промежуточный продукт 91 (227 мг, выход 96%) получали способом, аналогичным описанному для Промежуточного продукта 90, заменяя коммерчески доступный (R)-2-метилоксиран (S)-2-метилоксираном.

MS (ESI) m/z : 237,0 ($M+H$) $^+$.

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) 12,34 (ушир. с, 1H), 8,55 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,96 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,36 (дд, $J=9,6, 2,2$ Гц, 1H), 4,93 (ушир. с, 1H), 4,03-3,95 (м, 1H), 3,94-3,87 (м, 2H), 1,16 (д, $J=6,3$ Гц, 3H).

Промежуточный продукт 92. Получение метил-6-циклобутоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата

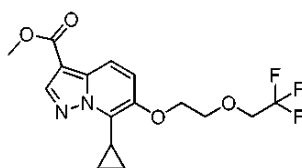


Метил-6-бромпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат (0,100 г, 0,392 ммоль), димер аллилпалладия хлорида (2,9 мг, 7,84 мкмоль), RockPhos (0,011 г, 0,024 ммоль) и карбонат цезия (0,192 г, 0,588 ммоль) помещали в толстостенный флакон. Реакционную смесь дегазировали (3×, вакуум/Ar), а затем добавляли циклобутанол (0,037 г, 0,510 ммоль) в толуоле (1 мл). Реакционную смесь снова дегазировали и перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), добавляли Celite® и удаляли растворитель в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии с прямой фазой (сухое нанесение Celite®; градиент 0-60% EtOAc в DCM; элюирование при ~24% EtOAc). Фракции объединяли и концентрировали в условиях пониженного давления с получением Промежуточного продукта 92 (40 мг, выход 41%) в виде не совсем белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 247,0 ($M+H$) $^+$.

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 8,31 (с, 1H), 8,04 (д, $J=10,1$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,17 (дд, $J=9,5, 2,2$ Гц, 1H), 4,63 (квint, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,59-2,46 (м, 2H), 2,30-2,16 (м, 2H), 1,99-1,87 (м, 1H), 1,82-1,67 (м, 1H).

Промежуточный продукт 93. Получение метил-7-циклопропил-6-(2-(2,2,2-трифторэтокси)этокси)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат



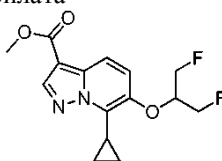
Промежуточный продукт 93 (0,109 г, выход 94%) получали способом, аналогичным описанному для Промежуточного продукта 27, с использованием коммерчески доступного 2-(2,2,2-трифторэтокси)-этанола.

MS (ESI) m/z : 359,0 ($M+H$) $^+$.

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 8,41 (с, 1H), 7,91 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,26-4,23 (м, 2H), 4,16 (кв, $J=9,4$ Гц, 2H), 3,95-3,91 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,60 (тт, $J=8,8, 5,5$ Гц, 1H), 1,52-1,47 (м, 2H), 1,10-1,02 (м, 2H).

^{19}F -ЯМР (471 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. -72,94 (с, 3F).

Промежуточный продукт 94. Получение метил-7-циклопропил-6-((1,3-дифторпропан-2-ил)окси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата



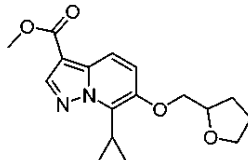
Промежуточный продукт 94 (55,4 мг, выход 83%) получали способом, аналогичным описанному для Промежуточного продукта 27, с использованием коммерчески доступного 1,3-дифторпропан-2-ола.

MS (ESI) m/z : 311,0 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,40 (с, 1H), 8,03 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,30 (д, J=9,4 Гц, 1H), 4,81-4,73 (м, 2H), 4,71-4,64 (м, 2H), 4,55 (т.квинт, J=18,8, 4,6 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,43 (тт, J=8,7, 5,6 Гц, 1H), 1,51-1,46 (м, 2H), 1,22-1,15 (м, 2H).

¹⁹F-ЯМР (471 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. -232,01 (с, 2F).

Промежуточный продукт 95. Получение метил-7-циклопропил-6-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата

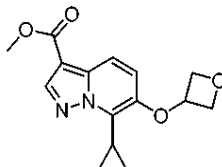


Промежуточный продукт 95 (44 мг, выход 65%) получали способом, аналогичным описанному для Промежуточного продукта 27, с использованием коммерчески доступного (тетрагидрофуран-2-ил)метанола.

MS (ESI) m/z : 317,0 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,38 (с, 1H), 7,99 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,32 (д, J=9,4 Гц, 1H), 4,28 (тдд, J=7,1, 5,4, 4,5 Гц, 1H), 4,04 (т, J=5,1 Гц, 2H), 3,95 (дт, J=8,3, 6,7 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,89-3,82 (м, 1H), 2,53 (тт, J=8,8, 5,5 Гц, 1H), 2,16-2,07 (м, 1H), 2,05-1,92 (м, 2H), 1,80 (ддт, J=12,1, 8,6, 7,2 Гц, 1H), 1,49-1,43 (м, 2H), 1,20-1,12 (м, 2H).

Промежуточный продукт 96. Получение метил-7-циклопропил-6-(оксетан-3-илокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата

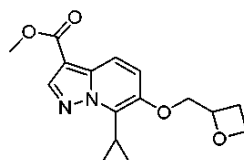


Промежуточный продукт 96 (46 мг, выход 74%) получали способом, аналогичным описанному для Промежуточного продукта 27, с использованием коммерчески доступного оксетан-3-ола.

MS (ESI) m/z : 289,0 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,39 (с, 1H), 7,99 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,91 (д, J=9,6 Гц, 1H), 5,27-5,19 (м, 1H), 4,99-4,93 (м, 2H), 4,88-4,82 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 2,54 (тт, J=8,7, 5,6 Гц, 1H), 1,51-1,45 (м, 2H), 1,23-1,17 (м, 2H).

Промежуточный продукт 97. Получение метил-7-циклопропил-6-(оксетан-2-илметокси)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата

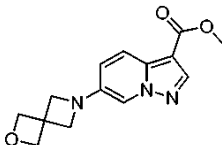


Промежуточный продукт 97 (46,5 мг, выход 71%) получали способом, аналогичным описанному для Промежуточного продукта 27, с использованием коммерчески доступного оксетан-3-ола.

MS (ESI) m/z : 303,0 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,39 (с, 1H), 8,01 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,36 (д, J=9,6 Гц, 1H), 5,18-5,12 (м, 1H), 4,76 (ддд, J=8,5, 7,3, 5,9 Гц, 1H), 4,67 (дт, J=9,1, 6,1 Гц, 1H), 4,24-4,14 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 2,86-2,69 (м, 2H), 2,56 (тт, J=8,8, 5,5 Гц, 1H), 1,51-1,45 (м, 2H), 1,22-1,15 (м, 2H).

Промежуточный продукт 98. Получение метил-6-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата

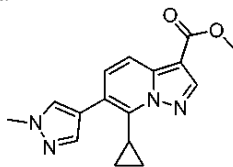


Промежуточный продукт 98 (0,195 г, выход 73%) получали способом, аналогичным описанному для Промежуточного продукта 21, с использованием коммерчески доступного 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана полуоксалата.

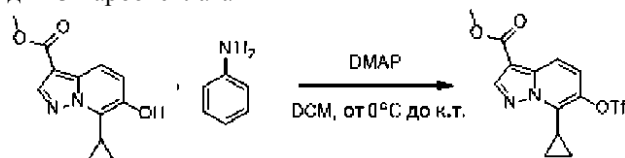
MS (ESI) m/z : 274,0 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,26 (с, 1H), 7,99 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,94-7,88 (м, 1H), 7,09 (дд, J=9,4, 2,2 Гц, 1H), 4,72 (с, 4H), 4,04 (с, 4H), 3,79 (с, 3H).

Промежуточный продукт 99. Получение метил-7-циклопропил-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата



Промежуточный продукт 99А. Получение метил-7-циклопропил-6-(((трифторметил)сульфонил)-окси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата



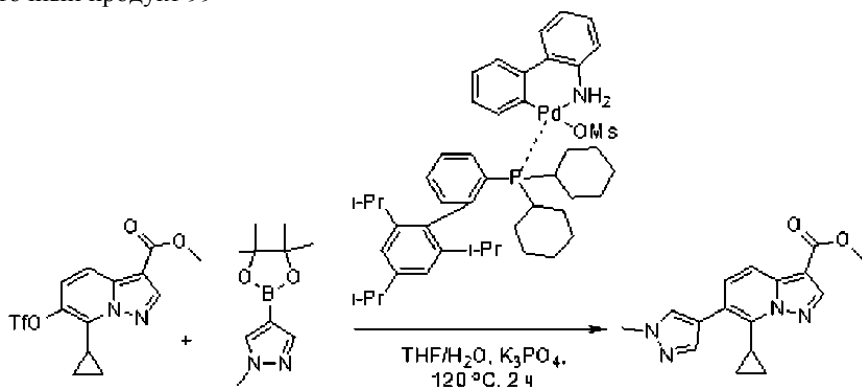
Промежуточный продукт 4В (200 мг, 0,861 ммоль) растворяли в DCM (15 мл) и THF (5 мл) и добавляли 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)-метансульфонамид (461 мг, 1,292 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли DMAP (210 мг, 1,722 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем баню со льдом удаляли и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления и очищали остаток методом хроматографии с прямой фазой (градиент 0-20% EtOAc в DCM; элюирование при ~8% EtOAc). Фракции объединяли и концентрировали в условиях пониженного давления с получением Промежуточного продукта 99А (289 мг, выход 92%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 365,0 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,50 (с, 1H), 8,15 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,33 (д, J=9,6 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,37-2,27 (м, 1H), 1,40-1,35 (м, 2H), 1,35-1,31 (м, 2H).

¹⁹F-ЯМР (471 МГц, CDCl₃) δ м.д. -73,14 (с, 3F).

Промежуточный продукт 99

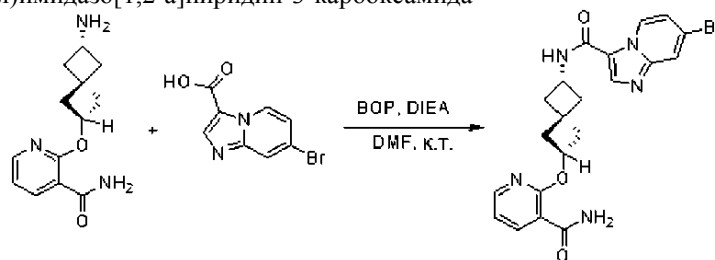


Промежуточный продукт 99А (50 мг, 0,137 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (86 мг, 0,412 ммоль) и Pd-XPhos G3 (8,7 мг, 10,29 мкмоль) помещали в толстостенный флакон. Затем добавляли THF (3 мл) и калиевую соль фосфорной кислоты (0,5 М водн.) (0,55 мл, 0,275 ммоль) и дегазировали реакционную смесь (3×, вакуум/Ar). Толстостенный флакон закрывали крышкой и перемешивали реакционную смесь при 120°C в течение 2 ч. Большую часть растворителя удаляли в условиях пониженного давления и очищали полученный остаток методом хроматографии с прямой фазой (градиент 0-80% EtOAc в DCM; элюирование при ~75% EtOAc). Фракции объединяли и концентрировали в условиях пониженного давления с получением Промежуточного продукта 99 (37 мг, выход 91%) в виде янтарного сиропа, который отверждался при отстаивании с получением не совсем белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 297,1 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,44 (с, 1H), 8,09 (дд, J=9,1, 0,8 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,40 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 2,31 (тт, J=8,3, 5,8 Гц, 1H), 1,23-1,16 (м, 2H), 0,81-0,76 (м, 2H).

Промежуточный продукт 100. Получение 7-бром-N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)-спиро[3.3]гептан-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамида

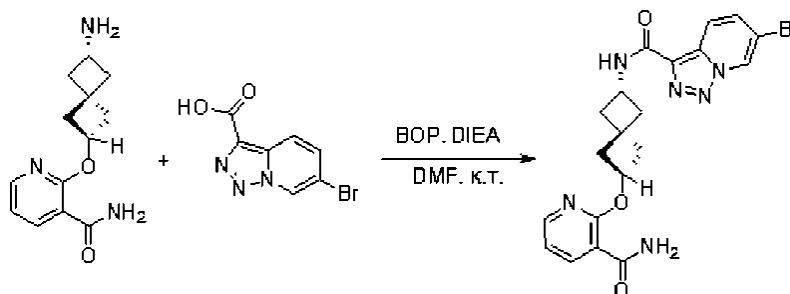


Пример 42С (205 мг, 0,830 ммоль) и 7-бромимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновую кислоту (200 мг, 0,830 ммоль) растворяли в безводном DMF (3 мл), затем добавляли DIEA (0,73 мл, 4,15 ммоль), а затем BOP (477 мг, 1,079 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (1,0 мл) и удаляли большую часть растворителя в условиях пониженного давления. К полученному полутвердому остатку в условиях обработки ультразвуком добавляли воду (общий объем ~25 мл), что приводило к формированию белого твердого вещества. Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, фильтровали с использованием фильтрующего картриджа, промывали водой (3×5 мл), и сушили в условиях вакуума с получением Промежуточного продукта 100 (385 мг, выход 99%) в виде не совсем белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 469,9 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 9,42 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 8,76 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,27 (дд, $J=5,0, 1,9$ Гц, 1H), 8,17 (дд, $J=7,4, 2,2$ Гц, 1H), 8,15 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,70 (ушир. с, 1H), 7,59 (ушир. с, 1H), 7,43 (дд, $J=7,4, 1,9$ Гц, 1H), 7,11 (дд, $J=7,4, 5,0$ Гц, 1H), 5,24 (квинт, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,39 (секст, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,72-2,65 (м, 1H), 2,42-2,36 (м, 1H), 2,29 (дд, $J=11,3, 7,4$ Гц, 1H), 2,26-2,22 (м, 1H), 2,22-2,15 (м, 2H).

Промежуточный продукт 101. Получение 6-бром-N-((aR)-6-((3-карбамоил-пиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида

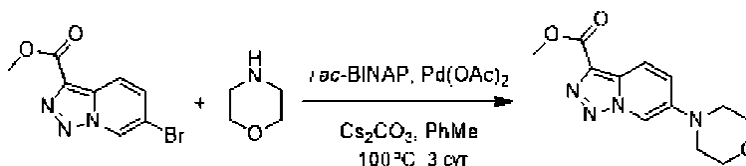


Пример 42С (148 мг, 0,599 ммоль) и 6-бром-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновую кислоту (145 мг, 0,599 ммоль) растворяли в безводном DMF (3 мл), затем добавляли DIEA (0,52 мл, 3,00 ммоль), а затем BOP (344 мг, 0,779 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (1,0 мл) и удаляли большую часть растворителя в условиях пониженного давления. К полученному полутвердому остатку в условиях обработки ультразвуком добавляли воду (общий объем ~25 мл), что приводило к формированию белого твердого вещества. Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, фильтровали с использованием фильтрующего картриджа, промывали водой (3×5 мл), и сушили в условиях вакуума с получением Промежуточного продукта 101 (283 мг, 0,600 ммоль, выход 100%) в виде не совсем белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 470,9 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 9,65 (с, 1H), 8,95 (ушир. д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,27 (ушир. д, $J=3,0$ Гц, 1H), 8,21-8,09 (м, 2H), 7,75 (ушир. д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,69 (ушир. с, 1H), 7,58 (ушир. с, 1H), 7,15-7,04 (м, 1H), 5,23 (ушир. т, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,53-4,34 (м, 1H), 2,81 (ушир. д, $J=10,7$ Гц, 1H), 2,73-2,61 (м, 1H), 2,49-2,45 (м, 1H), 2,42 (ушир. д, $J=7,4$ Гц, 1H), 2,29-2,23 (м, 1H), 2,21 (ушир. дд, $J=11,1, 7,8$ Гц, 1H).

Промежуточный продукт 102. Получение метил-6-морфолино[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата



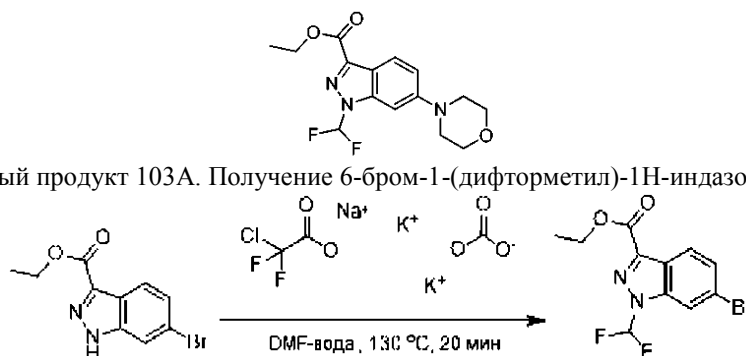
Метил-6-бром-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат (0,190 г, 0,742 ммоль), ацетат палладия(II) (10,0 мг, 0,045 ммоль), BINAP (0,042 г, 0,067 ммоль) и карбонат цезия (0,363 г, 1,113 ммоль) помещали в толстостенный флакон. Реакционную смесь дегазировали (3×, вакуум/Ar), а затем добавляли

толуол (2,473 мл) и морфолин (0,083 мл, 0,965 ммоль). Реакционную смесь снова дегазировали и перемешивали при 120°C в течение 3 суток. Добавляли дополнительные количества ацетата палладия(II) (10,00 мг, 0,045 ммоль), BINAP (0,042 г, 0,067 ммоль), карбоната цезия (0,363 г, 1,113 ммоль), морфолина (0,083 мл, 0,965 ммоль) и толуола (2,473 мл). Реакционную смесь дегазировали и перемешивали при 130°C дополнительно в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли Celite® и удаляли растворитель в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии с прямой фазой (градиент 0-100% EtOAc в гексанах; элюирование при ~65% EtOAc). Фракции объединяли и концентрировали в условиях пониженного давления с получением Промежуточного продукта 102 (0,020 г, 0,076 ммоль, выход 10,28%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 263,1 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,61 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,79 (дд, $J=9,6$, 2,2 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,82-3,74 (м, 4H), 3,26-3,19 (м, 4H).

Промежуточный продукт 103. Получение этил-1-(диформетил)-6-морфолино-1H-индазол-3-карбоксилата

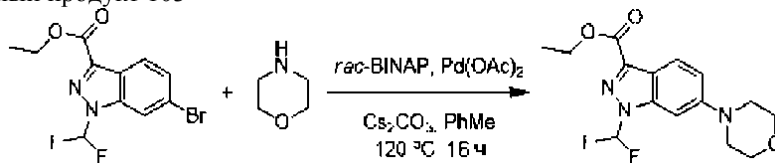


Этил-6-бром-1H-индазол-3-карбоксилат (0,150 г, 0,557 ммоль), K₂CO₃ (0,154 г, 1,115 ммоль) и хлордифторацетат натрия (0,170 г, 1,115 ммоль) растворяли в DMF (2,53 мл) и воде (0,25 мл). Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 20 мин (ВНИМАНИЕ: наблюдается выделение газа; используйте открытую систему с конденсатором с воздушным охлаждением). Добавляли дополнительные количества хлордифторацетата натрия (0,170 г, 1,115 ммоль) и K₂CO₃ (0,154 г, 1,115 ммоль), реакционный сосуд погружали в масляную баню и перемешивали при 130°C дополнительно в течение 20 мин. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и EtOAc (100 мл). Органическую фазу разделяли, промывали водой (3×25 мл), солевым раствором (1×25 мл) и сушили (Na₂SO₄). EtOAc удаляли в условиях пониженного давления и очищали остаток методом хроматографии с прямой фазой (градиент 0-75% EtOAc в гексанах; элюирование при ~25% EtOAc) с получением Промежуточного продукта 103A (0,100 г, выход 56%) в виде светло-желтого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 318,8 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,14 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,56 (дд, $J=8,7$, 1,5 Гц, 1H), 7,52 (т, $J=58,9$ Гц, 1H), 4,55 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,50 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Промежуточный продукт 103



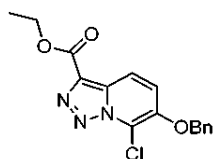
Промежуточный продукт 103A (0,100 г, 0,313 ммоль), ацетат палладия(II) (4,2 мг, 0,019 ммоль), BINAP (0,018 г, 0,028 ммоль) и карбонат цезия (0,153 г, 0,470 ммоль) помещали в толстостенный флакон. Реакционную смесь дегазировали (3×, вакуум/Ar), а затем добавляли толуол (1,05 мл) и морфолин (0,035 мл, 0,407 ммоль). Реакционную смесь снова дегазировали и перемешивали при 120°C в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли Celite® и удаляли растворитель в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии с прямой фазой (сухое нанесение на Celite®; градиент 0-40% EtOAc в DCM; элюирование при ~22% EtOAc). Промежуточный продукт 103 (0,066 г, выход 65%).

MS (ESI) m/z : 263,1 ($M+H$)⁺.

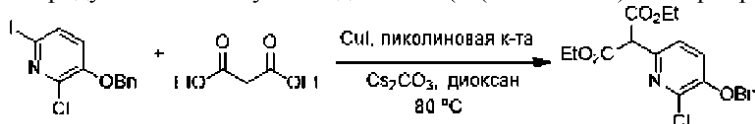
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,07 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,50 (т, $J=60,8$ Гц, 1H), 7,13 (дд, $J=9,1$, 2,2 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 4,53 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,97-3,86 (м, 4H), 3,35-3,26 (м, 4H), 1,49 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

¹⁹F-ЯМР (471 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. -95,81 (с, 2F).

Промежуточный продукт 104. Получение этил-6-(бензилокси)-7-хлор[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата



Промежуточный продукт 104A. Получение диэтил-2-(5-(бензилокси)-6-хлорпиридин-2-ил)малоната

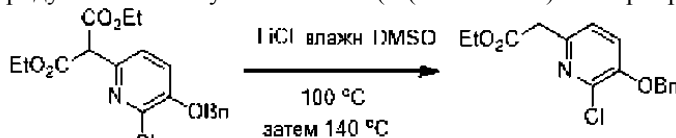


3-(Бензилокси)-2-хлор-6-йодпиридин (3,857 г, 11,2 ммоль) растворяли в диоксане (75 мл). Добавляли диэтилмалонат (2,12 мл, 14,0 ммоль), карбонат цезия (4,55 г, 14,0 ммоль) и пиколовую кислоту (0,275 г, 2,23 ммоль). Тщательно дегазировали. Добавляли йодид меди (I) (0,213 г, 1,12 ммоль) и перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили добавлением NH_4Cl (водн. нас; ~2,0 мл), к реакционной смеси добавляли Celite® и удаляли растворитель в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии с прямой фазой (градиент 0-50% EtOAc в гексанах; элюирование при ~33% EtOAc) с получением диэтил-замещенного Промежуточного продукта 104A (3,613 г, выход 86%) в виде бесцветного масла.

MS (ESI) m/z : 378,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,71 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,50-7,46 (м, 2H), 7,45-7,39 (м, 3H), 7,38-7,33 (м, 1H), 5,27 (с, 2H), 5,04 (с, 1H), 4,21-4,12 (м, 4H), 1,18 (т, $J=7,2$ Гц, 6H).

Промежуточный продукт 104B. Получение этил-2-(5-(бензилокси)-6-хлорпиридин-2-ил)ацетата

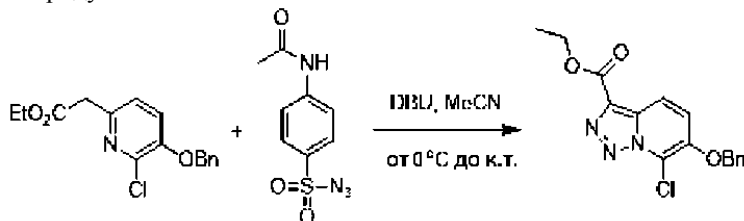


Промежуточный продукт 104A (3,613 г, 9,56 ммоль) растворяли в DMSO (19,13 мл), а затем добавляли воду (0,17 мл, 9,56 ммоль) и хлорид лития (1,014 г, 23,91 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество воды (0,17 мл, 9,56 ммоль) и хлорида лития (1,014 г, 23,91 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 100°C дополнительно в течение 2 сут. Реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (300 мл) и водой (100 мл). Органическую фазу разделяли, промывали водой (2×100 мл), соевым раствором (1×50 мл) и сушили (Na_2SO_4). Растворитель удаляли в условиях пониженного давления и очищали остаток методом хроматографии с прямой фазой (градиент 0-50% EtOAc в гексанах; элюирование при ~30% EtOAc). Фракции объединяли и концентрировали в условиях пониженного давления с получением Промежуточного продукта 104B (2,095 г, выход 72%) в виде бесцветного масла.

MS (ESI) m/z : 306,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,49-7,43 (м, 2H), 7,43-7,38 (м, 2H), 7,37-7,32 (м, 1H), 7,23-7,15 (м, 2H), 5,18 (с, 2H), 4,18 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,76 (с, 2H), 1,27 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Промежуточный продукт 104



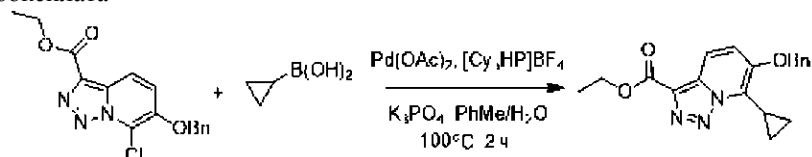
Промежуточный продукт 104B (1,037 г, 4,32 ммоль) растворяли в MeCN (10,3 мл) и охлаждали реакционную смесь до 0°C, после чего по каплям в течение 1 мин добавляли DBU (0,65 мл, 4,32 ммоль). Перемешанную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Охлаждающую баню удаляли и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 14 ч. Реакционная смесь становилась гетерогенной. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного NH_4Cl (0,5 мл) и добавляли Celite®. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления и очищали остаток методом хроматографии с прямой фазой (сухое нанесение на Celite®; градиент 0-40% EtOAc в гексанах; элюирование при ~24% EtOAc). Фракции объединяли и концентрировали в условиях пониженного давления с получением Промежуточного продукта 104 (0,847 г, выход 71%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 331,9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆; 24°C) δ м.д. 8,23-7,98 (м, 1H), 7,94-7,70 (м, 1H), 7,49 (ушир. д, J=6,6 Гц, 2H), 7,45-7,40 (м, 2H), 7,39-7,33 (м, 1H), 5,52-5,20 (м, 2H), 4,47-4,22 (м, 2H), 1,46-1,25 (м, 3H).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆; 90°C) δ м.д. 7,94 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,79 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,51-7,46 (м, 2H), 7,44-7,38 (м, 2H), 7,38-7,32 (м, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,37 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,34 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Промежуточный продукт 105. Получение этил-6-(бензилокси)-7-циклопропил-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата

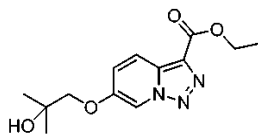


Промежуточный продукт 104 (300 мг, 0,904 ммоль), циклопропилбороновую кислоту (311 мг, 3,62 ммоль), ацетат палладия(II) (10,2 мг, 0,045 ммоль), тетрафторборат трициклогексилфосфония (33,3 мг, 0,090 ммоль) и калиевую соль фосфорной кислоты (576 мг, 2,71 ммоль) помещали в толстостенный флакон и дегазировали смесь (3×, Аг/вакуум). Затем добавляли PhMe (5,0 мл) и воду (0,1 мл) и снова дегазировали реакционную смесь. После этого флакон закрывали крышкой и нагревали реакционную смесь до 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и добавляли Celite®. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления и очищали остаток методом хроматографии с прямой фазой (сухое нанесение на Celite®; градиент 0-20% EtOAc в DCM; элюирование при ~15% EtOAc). Фракции объединяли и концентрировали в условиях пониженного давления с получением Промежуточного продукта 105 (146 мг, выход 48%) в виде белого твердого вещества.

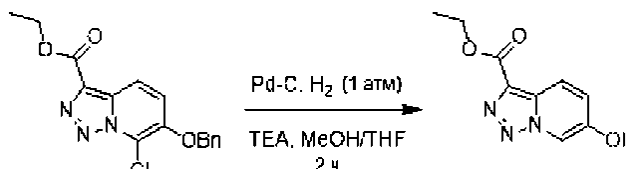
MS (ESI) m/z: 338,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,03 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,88 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,50 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,46-7,35 (м, 3H), 5,28 (с, 2H), 4,39 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 2,60 (с, 1H), 1,47-1,40 (м, 2H), 1,37 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,17-1,12 (м, 2H).

Промежуточный продукт 106. Получение этил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата



Промежуточный продукт 106A. Получение этил-6-гидрокси-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата

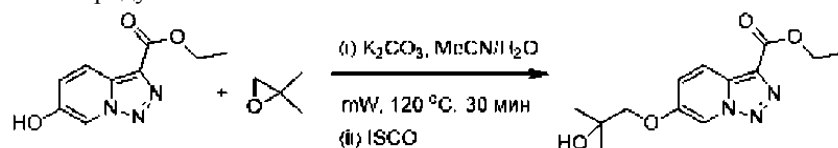


Промежуточный продукт 104 (300 мг, 0,904 ммоль) растворяли в THF (5 мл) и MeOH (5 мл) и добавляли TEA (1,26 мл, 9,04 ммоль). Реакционную смесь дегазировали (3×, вакуум/Ar), а затем добавляли палладированный уголь (10 мас.%) (28,9 мг, 0,027 ммоль). Реакционную смесь снова дегазировали и перемешивали в атмосфере водорода (1 атм; баллон) в течение 45 мин. Реакционную смесь снова дегазировали и дополнительно перемешивали в атмосфере водорода (1 атм; баллон) в течение 75 мин. Pd-C отфильтровывали с использованием мембранного фильтра и концентрировали фильтрат с получением неочищенного вещества, содержащего Et₃N-HCl. Остаток суспендировали в THF (5 мл), фильтровали через слой силикагеля (~1 дюйм) и промывали слой THF (3×5 мл). Объединенные органические фракции концентрировали с получением Промежуточного продукта 106A (168 мг, выход 90%) в виде желтого твердого вещества.

MS (ESI) m/z: 208,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10,77-10,52 (ушир. с, 1H), 8,58 (дд, J=1,9, 0,8 Гц, 1H), 8,05 (дд, J=9,5, 0,7 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=9,4, 1,9 Гц, 1H), 4,38 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,37 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Промежуточный продукт 106



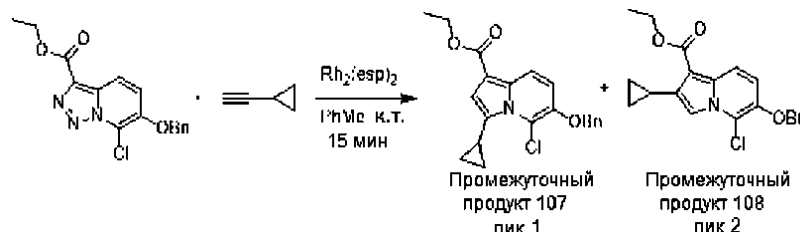
Промежуточный продукт 106A (0,168 г, 0,811 ммоль) суспендировали в MeCN (3,00 мл), а затем добавляли 2,2-диметилоксиран (0,72 мл, 8,11 ммоль), K₂CO₃ (0,448 г, 3,24 ммоль) и воду (0,200 мл). Реакционную смесь перемешивали в условиях микроволновой обработки при 120°C в течение 30 мин. Ре-

акционную смесь разбавляли EtOAc, добавляли Celite® и концентрировали реакционную смесь. Остаток очищали методом хроматографии с прямой фазой (сухое нанесение на Celite®; градиент 0-100% EtOAc в гексанах; элюирование при 100% EtOAc). Фракции объединяли и концентрировали в условиях пониженного давления с получением Промежуточного продукта 106 (0,022 г, выход 10%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 266,0 ($M+H$)⁺.

Промежуточный продукт 107. Получение этил-6-(бензилокси)-5-хлор-3-циклопропилиндолизин-1-карбоксилата

Промежуточный продукт 108. Получение этил-6-(бензилокси)-5-хлор-2-циклопропилиндолизин-1-карбоксилата



В круглодонную колбу, содержащую якорь магнитной мешалки, загружали Промежуточный продукт 104 (100 мг, 0,301 ммоль), а затем добавляли безводный толуол (2,5 мл) и этилциклопропан (0,032 мл, 0,377 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 мин при к.т. (получали прозрачный раствор), затем одной порцией добавляли бис-[родий($\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -тетраметил-1,3-бензолдипропионовую кислоту)] (2,3 мг, 3,0 мкмоль) (сразу после добавления наблюдали сильное пузырение). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления и очищали остаток методом флэш-хроматографии (градиент 0-50% EtOAc в гексанах) с получением двух продуктов:

Промежуточный продукт 107 (25 мг, выход 22%) в виде белого твердого вещества элюирование при ~26% EtOAc.

MS (ESI) m/z : 370,0 ($M+H$)⁺.

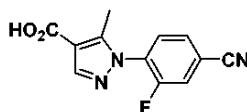
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 8,13 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,51-7,45 (м, 2H), 7,42-7,38 (м, 2H), 7,37-7,32 (м, 1H), 6,99 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,33 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,53 (ттд, $J=8,1, 5,3, 0,8$ Гц, 1H), 1,39 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,04-0,97 (м, 2H), 0,90-0,86 (м, 2H).

Промежуточный продукт 108 (48 мг, выход 43%) в виде бесцветного сиропа элюирование при ~38% EtOAc.

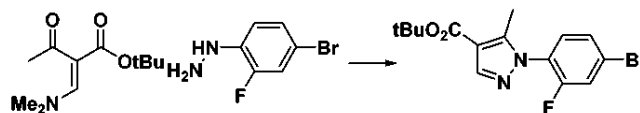
MS (ESI) m/z : 370,0 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 7,48-7,44 (м, 2H), 7,42-7,38 (м, 2H), 7,36-7,33 (м, 1H), 7,31 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,23-4,09 (м, 2H), 1,88 (тт, $J=7,9, 4,9$ Гц, 1H), 1,23 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,00-0,95 (м, 1H), 0,92-0,88 (м, 1H), 0,87-0,82 (м, 2H).

Промежуточный продукт 109. Получение 1-(4-циано-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты



Промежуточный продукт 109А. Получение трет-бутил-1-(4-бром-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоксилата

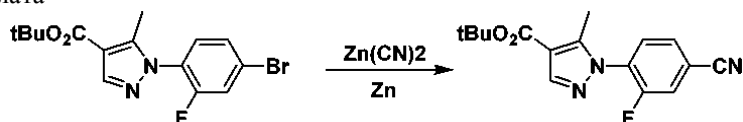


К раствору (4-бром-2-фторфенил)гидразина гидрохлорида (340 мг, 1,407 ммоль) в ацетонитриле (7033 мкл) добавляли раствор (Е)-трет-бутил-2-((диметиламино)метил)-3-оксобутаноата (300 мг, 1,407 ммоль) в ацетонитриле и TEA (196 мкл, 1,407 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Раствор концентрировали и очищали остаток методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил-1-(4-бром-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоксилата (327 мг, 65%) в виде оранжевого масла.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,03 (с, 1H), 7,54-7,43 (м, 2H), 7,38-7,31 (м, 1H), 2,45 (д, $J=2,0$ Гц, 3H), 1,67-1,54 (с, 9H).

MS (ESI) m/z : 356,9 ($M+H$)⁺.

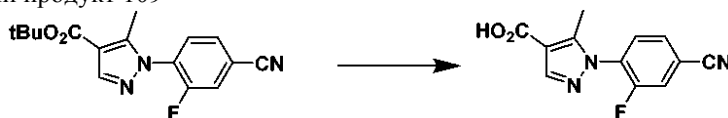
Промежуточный продукт 109B. Получение трет-бутил-1-(4-циано-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоксилата



К трет-бутил-1-(4-бром-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоксилату (110 мг, 0,310 ммоль) в пробирке для микроволновой обработки добавляли дицианоцинк (36,4 мг, 0,310 ммоль), цинк (6,07 мг, 0,093 ммоль) и DMF (3097 мкл). Реакционную смесь барботировали Ag в течение нескольких минут. Добавляли бис-(три-tert-бутилфосфин)палладий(0) (15,83 мг, 0,031 ммоль), реакционную смесь герметизировали и нагревали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил-1-(4-циано-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоксилата (35 мг, 38%) в виде бесцветного масла.

(ESI) m/z: 302,0 (M+H)⁺.

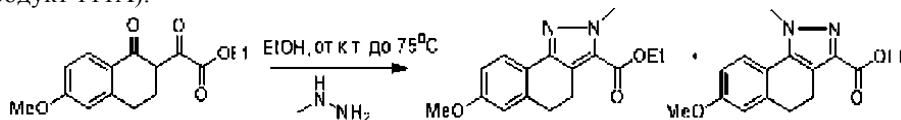
Промежуточный продукт 109



К трет-бутил-1-(4-циано-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоксилату (35 мг, 0,116 ммоль) в DCM (1162 мкл) добавляли TFA (268 мкл, 3,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением 1-(4-циано-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты в виде не совсем белого твердого вещества. Вещество использовали в полученном виде на следующей стадии.

MS (ESI) m/z: 246,0 (M+H)⁺.

Получение этил-7-метокси-2-метил-4,5-дигидро-2H-бензо[g]индазол-3-карбоксилата (Промежуточный продукт 110A) и этил-7-метокси-1-метил-4,5-дигидро-1H-бензо[g]индазол-3-карбоксилата (Промежуточный продукт 111A).



К этил-2-(6-метокси-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-2-оксоацетату (5 г, 18,10 ммоль) в этаноле (20 мл) по каплям добавляли метилгидразид (0,953 мл, 18,10 ммоль). Полученный темно-коричневый раствор нагревали при 75°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc, промывали холодным 1N. HCl, затем водой и соевым раствором, сушили над MgSO₄, отфильтровывали твердое вещество и концентрировали в условиях вакуума, что приводило к получению маслянистого коричневого неочищенного продукта. Аликвоту очищали методом препаративной HPLC с получением:

Промежуточного продукта 110A (этил-7-метокси-2-метил-4,5-дигидро-2H-бензо[g]индазол-3-карбоксилат) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,83 (дд, J=8,4, 2,6 Гц, 1H), 6,80 (д, J=2,5 Гц, 1H), 4,39 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 4,20 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,04-2,97 (м, 2H), 2,96-2,91 (м, 2H), 1,42 (т, J=7,2 Гц, 3H).

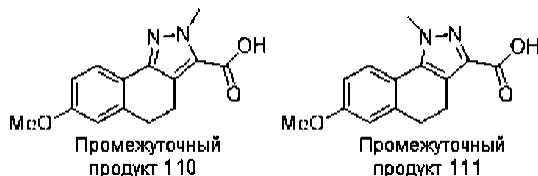
MS (ESI) m/z: 287,1 (M+H)⁺; и

Промежуточного продукта 111A (этил-7-метокси-1-метил-4,5-дигидро-1H-бензо[g]индазол-3-карбоксилат).

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,51 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,91 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,85 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 4,42 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 4,21 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,04-2,97 (м, 2H), 2,94-2,88 (м, 2H), 1,42 (т, J=7,2 Гц, 3H).

MS (ESI) m/z: 287,1 (M+H)⁺.

Получение 7-метокси-2-метил-4,5-дигидро-2H-бензо[g]индазол-3-карбоновой кислоты (Промежуточный продукт 110) и метокси-1-метил-4,5-дигидро-1H-бензо[g]индазол-3-карбоновой кислоты (Промежуточный продукт 111):



Промежуточный продукт 110 и Промежуточный продукт 111 получали путем гидролиза Промежуточного продукта 110A и Промежуточного продукта 111A соответственно.

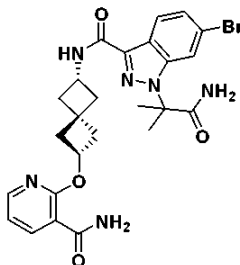
Промежуточный продукт 110: ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ = 7,79 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,85 (дд, J=2,6, 8,4 Гц, 1H), 6,82 (д, J=2,5 Гц, 1H), 4,24 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 3,12-3,07 (м, 2H), 3,00-2,95 (м, 2H).

MS (ESI) m/z : 259,1 ($M+H$)⁺.

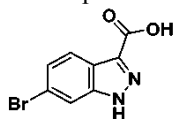
Промежуточный продукт 111: ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ = 7,53 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,87 (дд, $J=2,6, 8,7$ Гц, 1H), 4,23 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,05-3,00 (м, 2H), 2,95-2,91 (м, 2H).

MS (ESI) m/z : 259,1 ($M+H$)⁺.

Промежуточный продукт 112. Получение 1-(1-амино-2-метил-1-оксопропан-2-ил)-6-бром-N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид

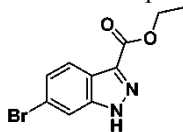


Промежуточный продукт 112A. Получение 6-бром-1H-индазол-3-карбоновой кислоты



В круглодонную колбу с 6-броминдолин-2,3-дионом (1 г, 4,42 ммоль) добавляли NaOH (4,9 мл, 4,87 ммоль) и перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь возвращали до к.т. и охлаждали до 0°C, после чего по каплям в течение 15 мин добавляли раствор NaNO₂ (0,31 г, 4,42 ммоль) в H₂O (1,1 мл). Затем полученную выше смесь по каплям в течение 15 мин добавляли к раствору H₂O (9 мл) и H₂SO₄ (4,6 мл), заранее охлажденному до 0°C. Затем неочищенную смесь при к.т. добавляли к смеси конц. HCl (4 мл) и SnCl₂·2H₂O (2,5 г, 11,06 ммоль), и продолжали перемешивание при к.т. в течение 1 ч. Затем твердые вещества фильтровали и сушили с получением неочищенной 6-бром-1H-индазол-3-карбоновой кислоты (Промежуточный продукт 112A) (1,1 г, 93%) в виде рыжеватого твердого вещества. Неочищенный продукт переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

Промежуточный продукт 112B. Получение этил-6-бром-1H-индазол-3-карбоксилата

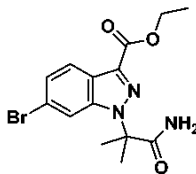


К раствору Промежуточного продукта 112A (4,4 г, 18,25 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли SOCl₂ (6,66 мл, 91 ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали методом колоночной флэш-хроматографии с получением этил-6-бром-1H-индазол-3-карбоксилата (Промежуточный продукт 112B) (2,1 г, 39%) в виде рыжеватого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 270,9 ($M+H$).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,08 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,44 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,57 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,51 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Промежуточный продукт 112C. Получение этил-1-(1-амино-2-метил-1-оксопропан-2-ил)-6-бром-1H-индазол-3-карбоксилата

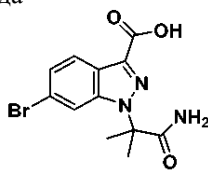


Во флакон с Промежуточным продуктом 112B (2,1 г, 7,80 ммоль), Cs₂CO₃ (2,54 г, 7,80 ммоль) и 2-бром-2-метилпропанамидом (2,59 г, 15,61 ммоль) добавляли DMF (12 мл). Суспензию нагревали до 90°C в течение 1 ч, после чего все исходное вещество расходовалось, и методом TLC обнаруживали неполярный продукт. Затем реакционную смесь концентрировали и очищали методом колоночной флэш-хроматографии с получением этил-1-(1-амино-2-метил-1-оксопропан-2-ил)-6-бром-1H-индазол-3-карбоксилата (Промежуточный продукт 112C) (1,74 г, 60%) в виде прозрачного масла.

MS (ESI) m/z : 355,9 ($M+H$, пик изотопа брома).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,07 (дд, $J=8,7, 0,6$ Гц, 1H), 7,69 (дд, $J=1,4, 0,6$ Гц, 1H), 7,43 (дд, $J=8,7, 1,4$ Гц, 1H), 4,51 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,97 (д, $J=4,4$ Гц, 6H), 1,53-1,45 (м, 3H).

Промежуточный продукт 112D. Получение 1-(1-амино-2-метил-1-оксопропан-2-ил)-6-бром-1H-индазол-3-карбоновой кислоты гидрохлорида



К раствору Промежуточного продукта 112C (1,74 г, 4,91 ммоль) в THF (40 мл) добавляли LiOH (4,91 мл, 9,82 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Затем реакционную смесь подкисляли добавлением 1н. HCl, экстрагировали EtOAc (30 мл) с получением 1-(1-амино-2-метил-1-оксопропан-2-ил)-6-бром-1H-индазол-3-карбоновой кислоты (Промежуточный продукт 112D) (1,47 г, 87%).

MS (ESI) m/z : 327,9 (M+H, пик изотопа брома).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,09-8,04 (м, 1H), 7,61 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,54-7,43 (м, 3H), 3,31 (ушир. с, 1H), 1,84 (с, 3H), 1,79 (с, 3H).

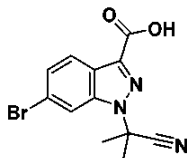
Промежуточный продукт 112.

Пример 42C (15 мг, 0,061 ммоль) и Промежуточный продукт 112D (19,86 мг, 0,061 ммоль) растворяли в безводном DMF (1,0 мл), затем добавляли DIEA (0,053 мл, 0,303 ммоль), а затем BOP (29,5 мг, 0,067 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, гасили добавлением MeOH (0,1 мл), разбавляли DMF (общий объем 2 мл), фильтровали и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением Промежуточного продукта 112 (15 мг, 42%).

MS (ESI) m/z : 557,1 (M+H, пик изотопа брома).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,53 (ушир. с, 1H), 8,25 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,15 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=13,9$ Гц, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,48 (д, $J=16,2$ Гц, 2H), 7,40 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,10 (дд, $J=7,4, 4,9$ Гц, 1H), 5,21 (т, $J=7,1$ Гц, 1H), 4,42 (м, 1H), 2,73-2,62 (м, 1H), 2,48-2,39 (м, 1H), 2,35-2,15 (м, 5H), 1,79 (с, 6H), 1,14 (т, $J=7,3$ Гц, 1H).

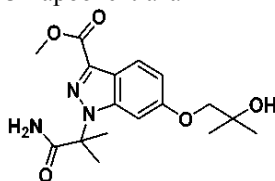
Промежуточный продукт 113. Получение 6-бром-1-(2-цианопропан-2-ил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты



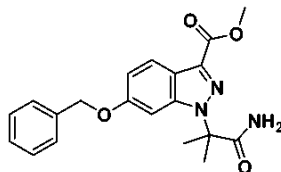
К смеси Промежуточного продукта 112C (815 мг, 2,25 ммоль), пиридина (0,364 мл, 4,50 ммоль) и трифторуксусного ангидрида (0,476 мл, 3,37 ммоль) при 0°C добавляли THF (20 мл) и перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. Затем температуру в реакционной смеси повышали до к.т. и перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, затем подкисляли добавлением 1н. HCl и экстрагировали EtOAc (30 мл) с получением 6-бром-1-(2-цианопропан-2-ил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты (Промежуточный продукт 113) (0,69 г, 95%).

MS (ESI) m/z : 308,0 (M+H, пик изотопа брома).

Промежуточный продукт 114. Получение метил-1-(1-амино-2-метил-1-оксопропан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1H-индазол-3-карбоксилата



Промежуточный продукт 114A. Получение метил-1-(1-амино-2-метил-1-оксопропан-2-ил)-6-(бензилокси)-1H-индазол-3-карбоксилата

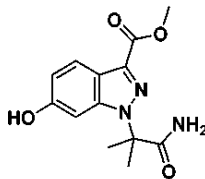


Во флакон с метил-6-(бензилокси)-1H-индазол-3-карбоксилатом (260 мг, 0,921 ммоль), Cs_2CO_3 (300 мг, 0,921 ммоль) и 2-бром-2-метилпропанамидом (306 мг, 1,842 ммоль) добавляли DMF (2 мл). Суспензию нагревали до 90°C в течение 1 ч, после чего все исходное вещество расходовалось, и методом TLC обнаруживали неполярный продукт. Затем реакционную смесь концентрировали и очищали методом колоночной флэш-хроматографии с получением метил-1-(1-амино-2-метил-1-оксопропан-2-ил)-6-(бензилокси)-1H-индазол-3-карбоксилата (Промежуточный продукт 114A) (116 мг, 31%) в виде прозрач-

ного масла.

MS (ESI) m/z : 368,2 (M+H).

Промежуточный продукт 114B. Получение метил-1-(1-амино-2-метил-1-оксопропан-2-ил)-6-гидрокси-1H-индазол-3-карбоксилата



К дегазированному раствору Промежуточного продукта 114A (116 мг, 0,316 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли Pd-C (33,6 мг, 0,032 ммоль) и перемешивали в атмосфере водорода при давлении 55 фунт./кв.дюйм в течение 1 ч. Реакционную смесь затем фильтровали через слой Celite® и концентрировали с получением неочищенного метил-1-(1-амино-2-метил-1-оксопропан-2-ил)-6-гидрокси-1H-индазол-3-карбоксилата (Промежуточный продукт 114B) (88 мг, 100%), который использовали в полученном виде на следующей стадии.

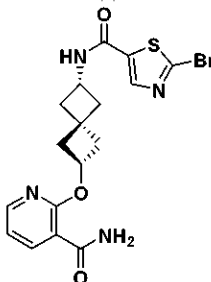
MS (ESI) m/z : 278,1 (M+H).

Промежуточный продукт 114.

Промежуточный продукт 114B (75 мг, 0,270 ммоль) суспендировали в CH₃CN (4 мл), а затем добавляли 2,2-диметилоксиран (0,241 мл, 2,70 ммоль), K₂CO₃ (150 мг, 1,082 ммоль) и H₂O (0,267 мл). Реакционную смесь перемешивали в условиях микроволновой обработки при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и очищали остаток методом колоночной флэш-хроматографии с получением метил-1-(1-амино-2-метил-1-оксопропан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1H-индазол-3-карбоксилата (Промежуточный продукт 114) (50 мг, 51%).

MS (ESI) m/z : 350,1 (M+H).

Промежуточный продукт 115. Получение 2-бром-N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)тиазол-5-карбоксамида

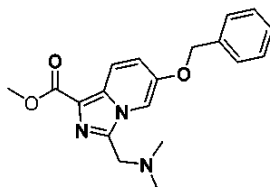


Во флакон с примером 42C (100 мг, 0,404 ммоль) и 2-бромтиазол-5-карбоновой кислотой (84 мг, 0,404 ммоль) добавляли безводный DMF (1,0 мл), DIEA (0,353 мл, 2,022 ммоль), а затем BOP (197 мг, 0,445 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем реакционную смесь медленно по каплям добавляли к ледяной воде и отфильтровывали выпавший в осадок продукт с получением 2-бром-N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)тиазол-5-карбоксамида (Промежуточный продукт 115) (740 мг, 66%) в виде рыжеватого твердого вещества.

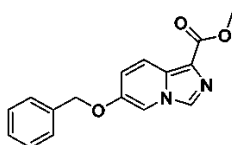
MS (ESI) m/z : 438,9 (M+H, пик изотопа брома);

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,88 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,30-8,24 (м, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,16 (дд, J=7,4, 2,1 Гц, 1H), 7,75-7,52 (м, 2H), 7,10 (дд, J=7,5, 4,8 Гц, 1H), 5,22 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 4,34-4,21 (м, 1H), 2,65 (дт, J=11,5, 5,8 Гц, 1H), 2,47-2,40 (м, 2H), 2,38-2,30 (м, 1H), 2,29-2,08 (м, 4H).

Промежуточный продукт 116. Получение метил-6-(бензилокси)-3-((диметиламино)метил)-имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксилата



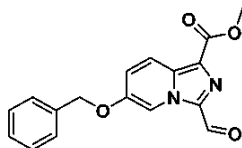
Промежуточный продукт 116A. Получение метил-6-(бензилокси)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксилата



Беспримесный раствор метил-2-амино-2-(5-(бензилокси)пиридин-2-ил)ацетата (500 мг, 1,836 ммоль) в триметилортоформате (5 мл, 45,2 ммоль) нагревали до 150°C в течение 7 мин во флаконе для микроволновой обработки. Затем реакционную смесь оставляли охлаждаться до к.т., концентрировали и очищали методом колоночной флэш-хроматографии с получением метил-6-(бензилокси)-имидазо[1,5-а]пиридин-1-карбоксилата (Промежуточный продукт 116А) (75 мг, 14%).

MS (ESI) m/z : 283,0 (M+H).

Промежуточный продукт 116В. Получение метил-6-(бензилокси)-3-формилимидазо[1,5-а]пиридин-1-карбоксилата



К раствору Промежуточного продукта 116А (150 мг, 0,531 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли POCl_3 (0,099 мл, 1,063 ммоль) и нагревали до 115°C в течение 3 ч. Затем реакционную смесь медленно добавляли к ледяному раствору NaHCO_3 , а затем экстрагировали EtOAc . Неочищенный продукт затем очищали методом колоночной флэш-хроматографии с получением метил-6-(бензилокси)-3-формилимидазо[1,5-а]пиридин-1-карбоксилата (Промежуточный продукт 116В) (40 мг, 23%).

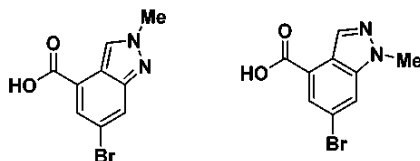
MS (ESI) m/z : 311,0 (M+H).

Промежуточный продукт 116.

К раствору Промежуточного продукта 116В (40 мг, 0,129 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли диметиламин в MeOH (0,097 мл, 0,193 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Затем к этой смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (54,6 мг, 0,258 ммоль), а затем перемешивали при к.т. в течение 6 ч. Реакционную смесь гасили добавлением солевого раствора, экстрагировали EtOAc и очищали методом колоночной флэш-хроматографии с получением метил-6-(бензилокси)-3-(диметиламино)-метилимидазо[1,5-а]пиридин-1-карбоксилата (Промежуточный продукт 116) (28 мг, 61%).

MS (ESI) m/z : 340,0 (M+H).

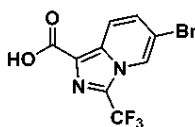
Промежуточный продукт 117. Получение 6-бром-2-метил-2Н-индазол-4-карбоновой кислоты и 6-бром-1-метил-1Н-индазол-4-карбоновой кислоты



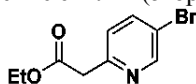
Метил-6-бром-1Н-индазол-4-карбоксилат (0,2 г, 0,784 ммоль) и MeI (0,11 г, 0,784 ммоль) растворяли в CH_3CN (5 мл). Добавляли Cs_2CO_3 (0,255 г, 0,784 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 80°C в течение 3 ч, после чего индазол был метилирован и сложный эфир преобразовывался до кислоты. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали и концентрировали фильтрат. Остаток (0,14 г, выход 70%) использовали в виде неочищенной смеси 2 региоизомеров.

MS (ESI) m/z : 255,8 (M+H)⁺.

Промежуточный продукт 118. Получение 6-бром-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-карбоновой кислоты



Промежуточный продукт 118А. Получение этил-2-(5-бромпиридин-2-ил)ацетата

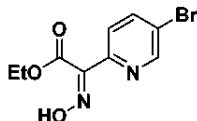


5-Бром-2-йодпиридин (20 г, 70,4 ммоль) растворяли в диоксане (90 мл). Затем добавляли диэтилмалонат (13,54 г, 85 ммоль), Cs_2CO_3 (34,4 г, 106 ммоль) и пиколиновую кислоту (1,74 г, 14,09 ммоль). Суспензию тщательно дегазировали 3 циклами вакуумирования/заполнения азотом. Затем добавляли CuI (1,34 г, 7,04 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 80°C в атмосфере азота в течение 5 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли 500 мл воды и экстрагировали 4×100 мл EtOAc . Органические слои концентрировали, остаток растворяли в DMSO (250 мл) и добавляли LiCl (2,99 г, 70,4 ммоль) в 10 мл воды. Реакционную смесь нагревали до 150°C в течение 3 ч (наблюдали выделение газа), и каждые 30 мин добавляли LiCl (250 мг) в 1 мл воды до момента появления двойного деарбоксилирования согласно данным LCMS. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли 500 мл воды и экстрагировали 2×200 мл EtOAc . Объединенные органические слои концентрировали и очищали остаток методом хроматографии на силикагеле, элюируя линейным градиентом 0-100% EtOAc в гексанах. Этил-

2-(5-бромпиридин-2-ил)ацетат (12 г, 49,2 ммоль, выход 70%) выделяли в виде желтого масла.

MS (ESI) m/z : 245,9 ($M+H$)⁺.

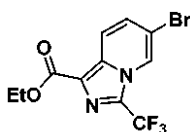
Промежуточный продукт 118B. Получение (Z)-этил-2-(5-бромпиридин-2-ил)-2-(гидроксиимино)ацетата



Этил-2-(5-бромпиридин-2-ил)ацетат (12 г, 49,2 ммоль) растворяли в HOAc (60 мл). К сложному эфиру по каплям добавляли NaNO_2 (3,39 г, 49,2 ммоль) в воде (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа, а затем концентрировали до состояния масла. Остаток разбавляли 500 мл воды и добавляли карбонат калия до получения pH 7-8, после чего в осадок выпадало белое твердое вещество. Твердое вещество фильтровали и сушили с получением (Z)-этил-2-(5-бромпиридин-2-ил)-2-(гидроксиимино)ацетата (12 г, 43,9 ммоль, выход 89%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 275,0 ($M+H$)⁺.

Промежуточный продукт 118C. Получение этил-6-бром-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-карбоксилата



(E)-этил-2-(5-бромпиридин-2-ил)-2-(гидроксиимино)ацетат (4,5 г, 16,48 ммоль) растворяли в THF (50 мл) и добавляли TFA (6,25 мл). Порциями добавляли цинк (2,16 г, 33,0 ммоль), а затем TFAA (4,7 мл, 33,0 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа. Смесь фильтровали через Celite® и концентрировали. Остаток растворяли в пиридине (25 мл) и добавляли TFAA (4,7 мл, 33,0 ммоль). Спустя приблизительно 1 ч при 60°C реакционную смесь концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле, элюируя линейным градиентом 0-100% EtOAc в гексанах. Получали этил-6-бром-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-карбоксилат (5 г, 14,83 ммоль, выход 90%) в виде желтого твердого вещества.

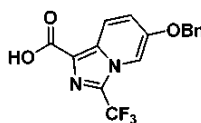
MS (ESI) m/z : 337,0 ($M+H$)⁺.

Промежуточный продукт 118.

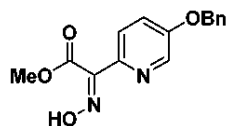
Этил-6-бром-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-карбоксилат (1,4 г, 4,15 ммоль) растворяли в MeOH (50 мл) и осторожно добавляли NaOH (0,166 г, 4,15 ммоль), растворенный в воде (10 мл). Спустя 1 ч при к.т. реакция завершалась и в осадок выпадало твердое вещество. Реакционную смесь концентрировали приблизительно до половины начального объема и фильтровали. Твердое вещество сушили в условиях вакуума с получением 6-бром-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-карбоновой кислоты (1,1 г, 3,56 ммоль, выход 86%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 310,8 ($M+H$)⁺.

Промежуточный продукт 119. Получение 6-(бензилокси)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-карбоновой кислоты



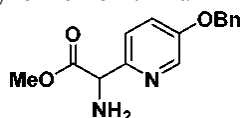
Промежуточный продукт 119A. Получение метил-(Z)-2-(5-(бензилокси)пиридин-2-ил)-2-(гидроксиимино)ацетата



Промежуточный продукт 119A синтезировали тем же способом, что и Промежуточный продукт 118B, заменяя 2-бром-5-йодпиридин 5-(бензилокси)-2-бромпиридином и диэтилмалонат диметилмалонатом.

MS (ESI) m/z : 287,0 ($M+H$)⁺.

Промежуточный продукт 119B. Получение метил-2-амино-2-(5-(бензилокси)пиридин-2-ил)ацетата



(E)метил-2-(5-(бензилокси)пиридин-2-ил)-2-(гидроксиимино)ацетат (9 г, 31,4 ммоль) растворяли в MeOH (150 мл). Добавляли TFA (6 мл, 79 ммоль), а затем порциями добавляли цинк (4,1 г, 62,9 ммоль).

Спустя 1 ч реакцию смесь фильтровали через Celite® и концентрировали. Метил-2-амино-2-(5-(бензилокси)пиридин-2-ил)ацетат выделяли в виде желтого пенящегося твердого вещества и использовали неочищенным на последующих стадиях.

MS (ESI) m/z : 273,1 (M+H)⁺.

Промежуточный продукт 119С. Получение метил-6-(бензилокси)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-карбоксилата



Метил-2-амино-2-(5-(бензилокси)пиридин-2-ил)ацетат (8,5 г, 31 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (100 мл) и добавляли Et₃N (13,15 мл, 94 ммоль). Раствор охлаждали на бане со льдом, и по каплям добавляли TFAA (8,88 мл, 62,9 ммоль). Спустя 2 ч реакцию смесь нагревали до к.т. и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле, элюируя линейным градиентом 0-100% EtOAc в гексанах. Метил-6-(бензилокси)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-карбоксилат (4 г, 11,42 ммоль, выход 36,3%) получали в виде светло-желтого твердого вещества.

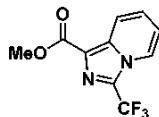
MS (ESI) m/z : 351,0 (M+H)⁺.

Промежуточный продукт 119.

Промежуточный продукт 119 синтезировали так же, как и Промежуточный продукт 118 синтезировали из Промежуточного продукта 118С. 6-(Бензилокси)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-карбоновую кислоту выделяли в виде белого порошка.

MS (ESI) m/z : 337,0 (M+H)⁺.

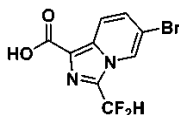
Промежуточный продукт 120. Получение метил-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-карбоксилата



Промежуточный продукт 120 тем же способом, что и Промежуточный продукт 118С, но заменяя 5-бром-2-йодпиридин 2-йодпиридином.

(ESI) m/z : 244,9 (M+H)⁺.

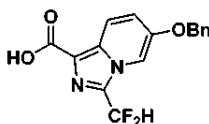
Промежуточный продукт 121. Получение 6-бром-3-(дифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-карбоновой кислоты



Промежуточный продукт 121 синтезировали способом, аналогичным описанному для Промежуточного продукта 118, но заменяя в реакции восстановления цинком трифторуксусную кислоту и трифторуксусный ангидрид дифторуксусной кислотой и дифторуксусным ангидридом соответственно.

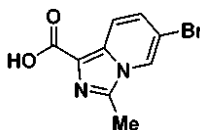
(ESI) m/z : 291,1 (M+H)⁺.

Промежуточный продукт 122. Получение 6-(бензилокси)-3-(дифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-карбоновой кислоты



Промежуточный продукт 122 синтезировали способом, аналогичным описанному для Промежуточного продукта 116, но заменяя в реакции восстановления цинком трифторуксусную кислоту и трифторуксусный ангидрид дифторуксусной кислотой и дифторуксусным ангидридом, соответственно. (ESI) m/z : 319,0 (M+H)⁺.

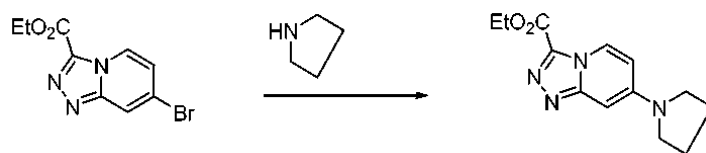
Промежуточный продукт 123. Получение 6-бром-3-метилимидазо[1,5-а]пиридин-1-карбоновой кислоты



Промежуточный продукт 123 синтезировали способом, аналогичным описанному для Промежуточного продукта 118, но заменяя в реакции восстановления цинком трифторуксусную кислоту и трифторуксусный ангидрид уксусной кислотой и уксусным ангидридом, соответственно.

(ESI) m/z : 256,9 (M+H)⁺.

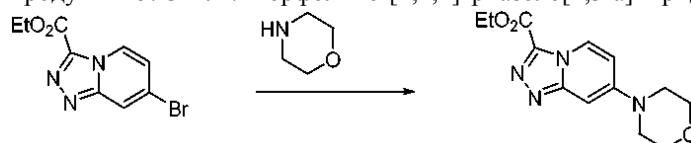
Промежуточный продукт 124. Этил-7-(пирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-карбоксилат



Взвесей этил-7-бром-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-карбоксилата (0,100 г, 0,370 ммоль), пирролидина (0,039 г, 0,56 ммоль), (4,4'-ди-*t*Bu-2,2'-бипиридин)-бис-[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридирил- κ N)фенил- κ C]Ir(III)₂F₆ (4 мг, 4 мкмоль), NiCl₂-DME (4,0 мг, 0,019 ммоль) и DABCO (0,075 г, 0,67 ммоль) в DMA (3,7 мл) дегазировали, помещали в атмосферу N₂ и облучали светом голубого LED (лампа Kessil). Реакционную смесь концентрировали и очищали остаток методом хроматографии на силикагеле с получением этил-7-(пирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-карбоксилата (0,067 г, 0,26 ммоль, выход 70%).

MS (ESI) m/z : 261,0 (M+H)⁺.

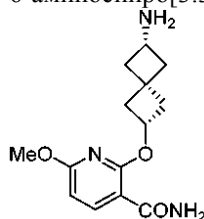
Промежуточный продукт 125. Этил-7-морфолино-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-карбоксилат



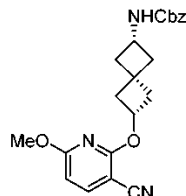
Получали в соответствии с методикой, описанной для Промежуточного продукта 124, с получением этил-7-морфолино-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-карбоксилата (0,074 г, 0,27 ммоль, выход 72%).

MS (ESI) m/z : 277,0 (M+H)⁺.

Промежуточный продукт 126. 2-(((аR)-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-6-метоксиникотинамид



Промежуточный продукт 126A. Бензил-((аR)-6-((3-циано-6-метоксипиридин-2-ил)окси)-спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат



К раствору бензил-((аR)-6-гидроксиспиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата (50 мг, 0,19 ммоль) в THF (5 мл), добавляли NaNH (60%, 10,1 мг, 0,42 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 0,25 ч, а затем добавляли 2-хлор-6-метоксиникотиннитрил (32 мг, 0,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением воды (25 мл), экстрагировали EtOAc (2×25 мл), сушили и концентрировали до состояния масла. Очищали методом флэш-хроматографии (градиент EtOAc в гексане). Указанный в заголовке продукт получали в виде масла (70 мг, 93%). LCMS m/z : = 394 (M+H)⁺.

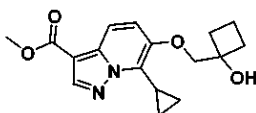
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,70-7,65 (м, 1H), 7,3(м, 5H), 6,35-6,32 (м, 1H), 5,17-5,01 (м, 4H), 4,89-4,77 (м, 1H), 4,20-4,07 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,71-2,19 (м, 6H), 2,03-1,85 (м, 1H), 1,67-1,50 (м, 1H).

Промежуточный продукт 126.

Промежуточный продукт 126A (70 мг, 0,18 ммоль) растворяли в DMSO (1 мл). К этому раствору добавляли карбонат калия (123 мг, 0,89 ммоль), а затем 37% H₂O₂ (0,2 мл, 1,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Методом LCMS подтверждали формирование карбоксамидного промежуточного продукта. LCMS m/z : = 412,08 (M+H)⁺. Реакционную смесь гасили добавлением воды (25 мл), органические слои экстрагировали EtOAc (2×25 мл), сушили (MgSO₄) и упаривали до состояния масла. Масло повторно растворяли в метаноле (5 мл), добавляли к нему Pd/C (10%, 0,05 г) и гидрировали при давлении 60 фунт./кв.дюйм в течение 4 ч. Фильтровали и выпаривали растворители с получением целевого продукта в виде полутвердой массы (50 мг, 100%).

LCMS m/z : = 278,08 (M+H)⁺.

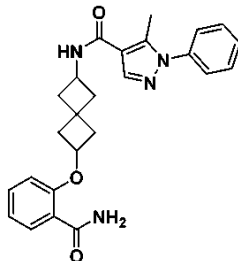
Промежуточный продукт 127. Получение метил-7-циклопропил-6-((1-гидроксициклобутил)-метокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата



Промежуточный продукт 4В (0,100 г, 0,431 ммоль) суспендировали в MeCN (3,0 мл), а затем добавляли 1-окспиро[2.3]гексан (36,2 мг, 0,431 ммоль), K₂CO₃ (0,238 г, 1,72 ммоль) и воду (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали в условиях микроволновой обработки при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, а затем очищали остаток методом колоночной флэш-хроматографии с получением Промежуточного продукта 127 (0,096 г, выход 67%).

MS (ESI) m/z: 317,1 (M+H)⁺.

Пример 1. Получение N-(6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-5-метил-1-фенил-1Н-пиразол-4-карбоксамида



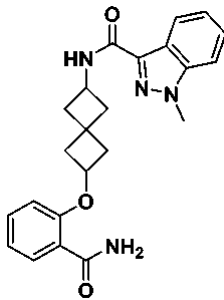
Коммерчески доступную 5-метил-1-фенил-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту (12,31 мг, 0,061 ммоль) суспендировали в безводном DMF (1 мл), а затем добавляли DIEA (0,021 мл, 0,122 ммоль) и HATU (19,30 мг, 0,051 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин, к этому раствору добавляли Промежуточный продукт 10 (10 мг, 0,041 ммоль) и DIEA (0,021 мл, 0,122 ммоль) в безводном DMF (0,5 мл). Спустя 1 ч реакционную смесь гасили добавлением MeOH (0,1 мл) и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением N-(6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-5-метил-1-фенил-1Н-пиразол-4-карбоксамида (6,9 мг, выход 38%).

MS (ESI) m/z: 431,3 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,22 (ушир. д, J=7,4 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,80 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 7,59-7,52 (м, 3H), 7,48 (ушир. д, J=7,4 Гц, 4H), 7,45-7,39 (м, 1H), 7,01 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,95 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 4,77 (ушир. т, J=6,7 Гц, 1H), 4,37-4,26 (м, 1H), 2,76-2,66 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,45-2,40 (м, 1H), 2,32 (ушир. с, 1H), 2,24-2,08 (м, 4H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,506 мин (Способ А) 1,594 мин (Способ В), чистота = 97,9%.

Пример 2. Получение N-(6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-метил-1Н-индазол-3-карбоксамида



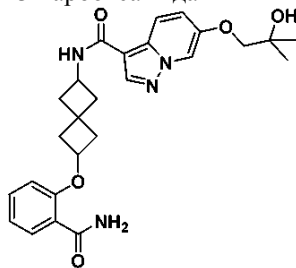
В соответствии с методикой получения примера 1, путем сочетания Промежуточного продукта 10 (10 мг, 0,041 ммоль) и коммерчески доступной 1-метил-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты (10,73 мг, 0,061 ммоль) получали N-(6-(2-карбамоил-фенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-метил-1Н-индазол-3-карбоксамид (10,6 мг, выход 65%).

MS (ESI) m/z: 405,2 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,52 (ушир. д, J=8,0 Гц, 1H), 8,14 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,80 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,53 (ушир. д, J=16,0 Гц, 2H), 7,48-7,38 (м, 2H), 7,26 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,01 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,77 (квинт, J=6,8 Гц, 1H), 4,49-4,35 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 2,72 (дт, J=11,0, 5,6 Гц, 1H), 2,46-2,38 (м, 1H), 2,29 (ушир. т, J=9,0 Гц, 3H), 2,22 (ушир. дд, J=11,1, 7,0 Гц, 1H), 2,17 (ушир. дд, J=11,5, 7,0 Гц, 1H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,578 мин (Способ А) и RT = 1,575 мин (Способ В), чистота = 100%.

Пример 3. Получение N-(6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида



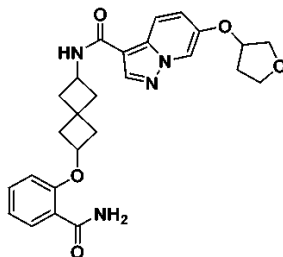
В соответствии с методикой получения примера 1, путем сочетания Промежуточного продукта 10 (10 мг, 0,041 ммоль) и Промежуточного продукта 2 (15,24 мг, 0,061 ммоль) получали N-(6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида (11,8 мг, выход 60%).

MS (ESI) m/z: 479,4 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,43 (ушир. д, J=5,0 Гц, 2H), 8,26 (ушир. д, J=7,5 Гц, 1H), 8,07 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,80 (ушир. д, J=7,7 Гц, 1H), 7,53 (ушир. д, J=14,2 Гц, 2H), 7,43 (ушир. т, J=7,6 Гц, 1H), 7,27 (ушир. д, J=9,8 Гц, 1H), 7,01 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,77 (ушир. т, J=6,7 Гц, 1H), 4,72 (с, 1H), 4,43-4,29 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 2,77-2,66 (м, 1H), 2,38-2,30 (м, 1H), 2,26-2,20 (м, 1H), 2,20-2,10 (м, 3H), 1,21 (с, 6H)

Согласно аналитической HPLC RT = 1,321 мин (Способ А) и RT = 1,401 мин (Способ В), чистота = 99,2%.

Пример 4. Получение N-(6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида



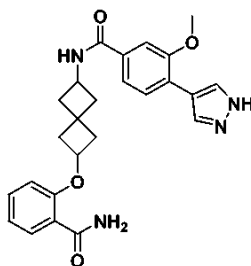
В соответствии с методикой получения примера 1, путем сочетания Промежуточного продукта 10 (10 мг, 0,041 ммоль) и Промежуточного продукта 8 (15,12 мг, 0,061 ммоль) получали N-(6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида (10,1 мг, 0,021 ммоль, выход 52%).

MS (ESI) m/z: 477,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,45 (ушир. д, J=4,0 Гц, 2H), 8,27 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,08 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,80 (ушир. д, J=7,2 Гц, 1H), 7,53 (ушир. д, J=15,1 Гц, 2H), 7,43 (ушир. т, J=7,3 Гц, 1H), 7,24 (ушир. д, J=9,7 Гц, 1H), 7,01 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,08 (ушир. с, 1H), 4,77 (ушир. т, J=6,8 Гц, 1H), 4,43-4,30 (м, 1H), 3,92-3,81 (м, 3H), 3,79-3,71 (м, 1H), 2,77-2,67 (м, 1H), 2,47-2,42 (м, 1H), 2,38-2,30 (м, 1H), 2,29-2,20 (м, 2H), 2,19-2,11 (м, 3H), 2,06-1,95 (м, 1H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,345 мин (Способ А) и RT = 1,434 мин (Способ В), чистота = 100%.

Пример 5. Получение N-(6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-3-метокси-4-(1H-пиразол-4-ил)бензамида



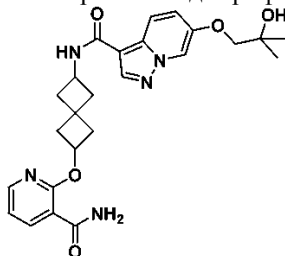
В соответствии с методикой получения Примера 1, путем сочетания Промежуточного продукта 10 (10 мг, 0,041 ммоль) и Промежуточного продукта 9 (13,2 мг, 0,061 ммоль) получали N-(6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-3-метокси-4-(1H-пиразол-4-ил)бензамид (2,3 мг, выход 12%).

MS (ESI) m/z: 447,3 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,62 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,11 (ушир. с, 2H), 7,79 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,59 (ушир. с, 1H), 7,50 (ушир. с, 1H), 7,48-7,37 (м, 3H), 7,01 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,95 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 4,77 (ушир. т, J=6,8 Гц, 1H), 4,40-4,29 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,72 (ушир. с, 1H), 2,47-2,42 (м, 1H), 2,33 (ушир. с, 1H), 2,19 (ушир. т, J=9,9 Гц, 3H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,35 мин (Способ А) и RT = 1,303 мин (Способ В), чистота = 96%.

Пример 6. Получение N-(6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид трифторацетата



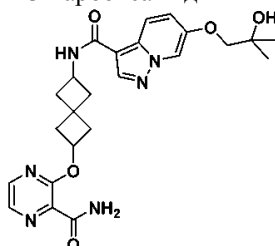
В соответствии с методикой получения Примера 3, заменяя Промежуточный продукт 10 Промежуточным продуктом 11 получали пример 6.

MS (ESI) m/z: 480,3 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,47-8,41 (м, 2H), 8,30-8,25 (м, 2H), 8,17 (дд, J=7,5, 2,0 Гц, 1H), 8,08 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,70 (ушир. с, 1H), 7,61 (ушир. с, 1H), 7,28 (дд, J=9,8, 2,1 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,24 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 4,44-4,33 (м, 1H), 3,80 (с, 2H), 2,70-2,65 (м, 1H), 2,49-2,42 (м, 2H), 2,38-2,32 (м, 1H), 2,30-2,14 (м, 4H), 1,22 (с, 6H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,245 мин (Способ А) и RT = 1,281 мин (Способ В), чистота = 98%.

Пример 7. Получение N-(6-((3-карбамоилпиразин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид



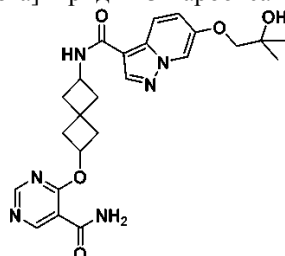
В соответствии с методикой получения Примера 3, заменяя Промежуточный продукт 10 Промежуточным продуктом 12 получали Пример 7.

MS (ESI) m/z: 481,3 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,44-8,40 (м, 2H), 8,28 (д, J=2,7 Гц, 2H), 8,19 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,07 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,91 (ушир. с, 1H), 7,63 (ушир. с, 1H), 7,28 (дд, J=9,6, 2,0 Гц, 1H), 5,13 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,40-4,32 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 2,66 (дт, J=11,4, 5,9 Гц, 1H), 2,48-2,42 (м, 2H), 2,37-2,31 (м, 1H), 2,21-2,12 (м, 4H), 1,22 (с, 6H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,081 мин (Способ А) и RT = 1,11 мин (Способ В), чистота = 94%.

Пример 8. Получение N-(6-((5-карбамоилпиримидин-4-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид



В соответствии с методикой получения примера 3, заменяя Промежуточный продукт 10 Промежуточным продуктом 14, получали пример 8.

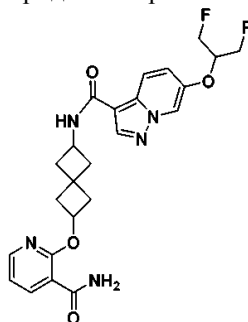
MS (ESI) m/z: 481,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,81 (д, J=5,8 Гц, 2H), 8,45-8,39 (м, 2H), 8,31 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,06 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,80 (ушир. с, 1H), 7,63 (ушир. с, 1H), 7,28 (д, J=9,8 Гц, 1H), 5,26 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,40-4,32 (м, 1H), 3,17 (д, J=4,9 Гц, 1H), 2,66 (дд, J=11,4, 6,0 Гц, 2H), 2,44 (д, J=11,9 Гц, 1H), 2,38-2,23 (м, 1H).

3H), 2,19-2,11 (м, 2H), 1,21 (с, 6H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,082 мин (Способ А) и RT = 1,061 мин (Способ В), чистота = 95%.

Пример 9 Получение N-(6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-((1,3-дифторпропан-2-ил)окси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида трифторацетата



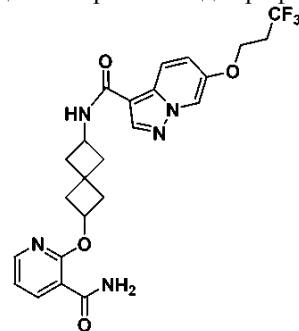
Промежуточный продукт 11 (8 мг, 0,032 ммоль) суспендировали в безводном PhMe (1 мл), а затем по каплям добавляли Me₃Al (2 М в PhMe) (0,049 мл, 0,097 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин при к.т., добавляли Промежуточный продукт 5 (11 мг, 0,042 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 120°C в течение 30 мин в условиях микроволновой обработки. Согласно данным LCMS реакция не была завершена. Добавляли DCM (0,5 мл) и дополнительно Me₃Al (0,3 мл) и нагревали реакционную смесь 50°C на масляной бане в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., и осторожно гасили добавлением TFA. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления, остаток разбавляли DMF (2 мл), фильтровали и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением 2,1 мг (11%) целевого продукта.

MS (ESI) m/z: 486,2 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,64 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,33 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,29-8,22 (м, 1H), 8,16 (дд, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 8,11 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,74-7,58 (м, 2H), 7,34 (дд, J=9,8, 1,8 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,22 (квинт, J=7,0 Гц, 1H), 5,03-4,89 (м, 1H), 4,88-4,81 (м, 1H), 4,81-4,71 (м, 2H), 4,65 (дд, J=10,4, 5,2 Гц, 1H), 4,44-4,26 (м, 1H), 2,66 (дт, J=11,4, 5,5 Гц, 1H), 2,47-2,41 (м, 1H), 2,40-2,29 (м, 2H), 2,27-2,22 (м, 1H), 2,22-2,10 (м, 3H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,384 мин (Способ А) и RT = 1,378 мин (Способ В), чистота = 99%.

Пример 10. Получение N-(6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(3,3,3-трифторпропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида трифторацетата

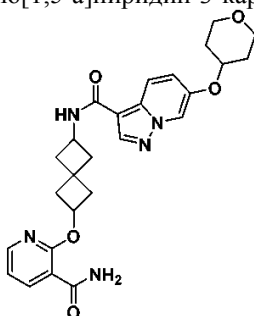


N-(6-((3-Карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(3,3,3-трифторпропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида (1,7 мг, 8%) получали способом, аналогичным описанному для примера 9, заменяя Промежуточный продукт 5 Промежуточным продуктом 6.

MS (ESI) m/z: 504,2 (M+H)⁺, ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,54 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,31-8,23 (м, 2H), 8,17 (дд, J=7,5, 2,0 Гц, 1H), 8,09 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,69 (ушир. с, 1H), 7,61 (ушир. с, 1H), 7,33-7,22 (м, 1H), 7,11 (дд, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 5,24 (т, J=7,0 Гц, 1H), 4,45-4,36 (м, 1H), 4,36-4,25 (м, 2H), 2,94-2,78 (м, 2H), 2,67 (дд, J=11,1, 6,0 Гц, 1H), 2,48-2,41 (м, 2H), 2,36 (д, J=11,0 Гц, 1H), 2,30-2,25 (м, 1H), 2,21-2,11 (м, 3H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,568 мин (Способ А) и RT = 1,570 мин (Способ В), чистота = 91%.

Пример 11. Получение N-(6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида трифторацетата



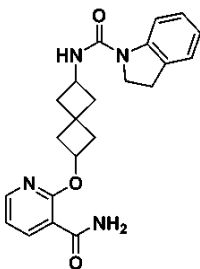
N-(6-((3-Карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида (3 мг, 14%) получали способом, аналогичным описанному для примера 9, заменяя Промежуточный продукт 5 Промежуточным продуктом 7.

MS (ESI) m/z : 492,08 ($M+H$)⁺.

¹Н-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,58 (с, 1Н), 8,44 (с, 1Н), 8,27 (д, J=6,7 Гц, 2Н), 8,17 (д, J=5,5 Гц, 1Н), 8,08 (д, J=9,8 Гц, 1Н), 7,69 (ушир. с, 1Н), 7,61 (ушир. с, 1Н), 7,29 (д, J=9,8 Гц, 1Н), 7,16-7,07 (м, 1Н), 5,23 (т, J=7,0 Гц, 1Н), 4,62 (ушир. с, 1Н), 4,43-4,34 (м, 1Н), 3,91-3,82 (м, 3Н), 2,66 (д, J=11,6 Гц, 1Н), 2,48-2,42 (м, 2Н), 2,36 (д, J=11,9 Гц, 1Н), 2,30-2,20 (м, 2Н), 2,20-2,12 (м, 2Н), 2,08-1,97 (м, 2Н), 1,61 (д, J=9,2 Гц, 2Н).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,337 мин (Способ А) и RT = 1,337 мин (Способ В), чистота = 90%.

Пример 12. Получение N-(6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)индолин-1-карбоксамида трифторацетата



К Промежуточному продукту 13 (0,011 г, 0,027 ммоль) в THF (0,5 мл), добавляли индолин (0,015 мл, 0,13 ммоль) и DIEA (0,014 мл, 0,080 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления, остаток разбавляли DMF (2 мл), фильтровали и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением 6,1 мг (40%) целевого продукта.

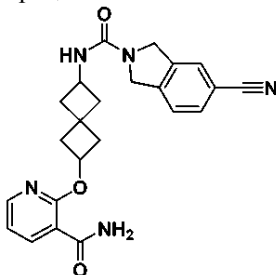
MS (ESI) m/z : 393,1 ($M+H$)⁺.

¹Н-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,26 (дд, J=4,7, 2,0 Гц, 1Н), 8,16 (дд, J=7,5, 2,0 Гц, 1Н), 7,78 (д, J=7,9 Гц, 1Н), 7,68 (ушир. с, 1Н), 7,62 (ушир. с, 1Н), 7,17-7,07 (м, 2Н), 7,05 (т, J=7,6 Гц, 1Н), 6,82 (т, J=7,3 Гц, 1Н), 6,76-6,71 (м, 1Н), 5,21 (квинт, J=7,1 Гц, 1Н), 4,21-4,09 (м, 1Н), 3,91-3,82 (м, 2Н), 3,08 (т, J=8,7 Гц, 2Н), 2,66-2,58 (м, 1Н), 2,48-2,43 (м, 1Н), 2,42-2,34 (м, 1Н), 2,30-2,18 (м, 3Н), 2,17-2,10 (м, 2Н); 89%;

RT= 1,506 мин ($M+H$).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,505 мин (Способ А) и RT = 1,506 мин (Способ В), чистота = 89%.

Пример 13. Получение N-(6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-5-цианоиндолин-2-карбоксамида трифторацетата



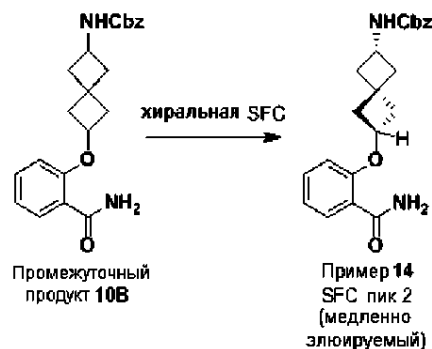
N-(6-((3-Карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-5-цианоиндолин-2-карбоксамида (5,8 мг, 28%) получали способом, аналогичным описанному для примера 12, заменяя индолин изоиндолин-5-карбонитрила гидроксидом.

MS (ESI) m/z : 418,1 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,26 (дд, J=4,6, 1,8 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,74 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,67 (ушир. с, 1H), 7,61 (ушир. с, 1H), 7,53 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 6,57 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,20 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,62 (д, J=15,0 Гц, 4H), 4,14-4,05 (м, 1H), 2,65-2,59 (м, 1H), 2,49-2,43 (м, 1H), 2,37 (т, J=11,6 Гц, 1H), 2,32-2,14 (м, 3H), 2,14-2,04 (м, 2H).

Аналитическая HPLC (Способ В) RT = 1,296 мин, чистота = 95%.

Пример 14. Получение бензил-((aR)-6-(2-карбамоилфеноксиспиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата (пик 2).



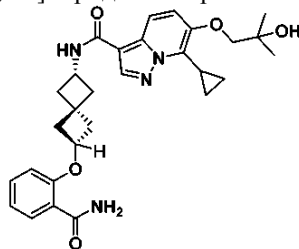
Промежуточный продукт 10B (0,849 г, 2,23 ммоль) разделяли методом SFC (прибор: Berger Multigram II SFC; колонка: CHIRALPAK® IC, 21×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 35% метанол/65% CO₂; условия потока: 45 мл/мин, 120 бар, 40°C; длина волны детектора: 235 нм). Собирали второй пик и концентрировали с получением Примера 14 (396 мг, 47%) в виде белого твердого вещества. Аналитический образец получали путем очистки методом HPLC с обращенной фазой.

MS (ESI) m/z : 381,1 ($M+H$)⁺; э.и. ≥ 99%.

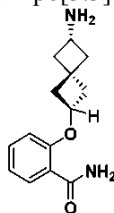
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7,78 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 7,56-7,45 (м, 3H), 7,41 (ушир. т, J=7,2 Гц, 1H), 7,38-7,26 (м, 5H), 7,00 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,93 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 4,98 (с, 2H), 4,72 (ушир. т, J=6,9 Гц, 1H), 3,95-3,83 (м, 1H), 2,64 (ушир. д, J=5,5 Гц, 1H), 2,48-2,41 (м, 1H), 2,36 (ушир. с, 1H), 2,23 (ушир. д, J=5,8 Гц, 1H), 2,19-2,07 (м, 2H), 1,99 (ушир. т, J=9,2 Гц, 2H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,82 мин (Способ А) и RT = 1,831 мин (Способ В), чистота = 100%.

Пример 15. Получение N-((aR)-6-(2-карбамоилфеноксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамида



Пример 15А. Получение 2-(((aR)-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)окси)бензамида



Пример 14 (396 мг, 1,04 ммоль) растворяли в THF (15 мл) и MeOH (15 мл) и добавляли TEA (0,725 мл, 5,20 ммоль). Реакционную смесь дегазировали (3×, вакуум/N₂), а затем добавляли Pd/C (10 мас.%) (111 мг, 0,104 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу водорода (1 атм; баллон). Спустя 1 ч суспензию фильтровали через мембранный фильтр и концентрировали фильтрат с получением примера 15А (258 мг, выход 100%) в виде бесцветной пленки, которая отверждалась при отстаивании с получением белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7,80 (дд, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,50 (ушир. с, 2H), 7,41 (ддд, J=8,4, 7,3, 1,9 Гц, 1H), 7,00 (тд, J=7,5, 1,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,72 (квинт, J=6,9 Гц, 1H), 3,28 (ушир. с, 2H), 3,24-3,16 (м, 1H), 2,58 (дт, J=11,3, 5,7 Гц, 1H), 2,47-2,42 (м, 1H), 2,35-2,29 (м, 1H), 2,23-2,16 (м, 1H), 2,10 (дт, J=11,5, 7,3 Гц, 2H), 1,71 (дд, J=10,7, 8,5 Гц, 2H);

MS (ESI) m/z : 247,1 ($M+H$)⁺.

Пример 15.

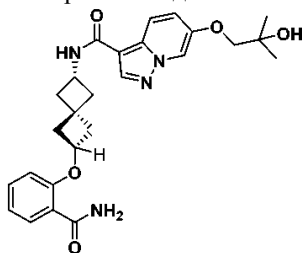
Пример 15А (10 мг, 0,041 ммоль) и Промежуточный продукт 4 (13 мг, 0,045 ммоль) растворяли в безводном DMF (1,5 мл), затем добавляли DIEA (0,035 мл, 0,203 ммоль), а затем ВОР (19,8 мг, 0,045 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (0,1 мл), разбавляли DMF (общий объем 2 мл), фильтровали и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением примера 15 (11,7 мг, выход 56%).

MS (ESI) m/z : 519,2 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,48 (с, 1H), 8,29 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,01 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,79 (ушир. д, J=6,9 Гц, 1H), 7,58 (ушир. с, 1H), 7,51 (ушир. с, 1H), 7,47-7,39 (м, 2H), 7,01 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,95 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,81-4,71 (м, 2H), 4,40-4,30 (м, 1H), 3,78 (с, 1H), 2,71 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 2,62-2,55 (м, 1H), 2,55-2,52 (м, 1H), 2,48-2,40 (м, 1H), 2,36-2,28 (м, 1H), 2,25-2,19 (м, 1H), 2,19-2,10 (м, 3H), 1,45 (ушир. д, J=3,5 Гц, 2H), 1,23 (с, 6H), 1,05 (ушир. дд, J=8,6, 2,1 Гц, 2H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,520 мин (Способ А) и RT = 1,529 мин (Способ В), чистота = 100%.

Пример 16. Получение N-((aR)-6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамида



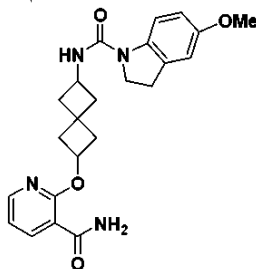
Пример 16 (8,8 мг, 44%) получали способом, аналогичным описанному для примера 15, заменяя Промежуточный продукт 4 Промежуточным продуктом 2 и проводя сочетание с примером 15А.

MS (ESI) m/z : 479,4 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,41 (ушир. д, J=9,9 Гц, 2H), 8,32 (ушир. д, J=7,4 Гц, 1H), 8,06 (ушир. д, J=9,7 Гц, 1H), 7,79 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 7,59 (ушир. с, 1H), 7,51 (ушир. с, 1H), 7,43 (ушир. т, J=7,4 Гц, 1H), 7,27 (ушир. д, J=9,6 Гц, 1H), 7,01 (ушир. т, J=7,4 Гц, 1H), 6,95 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 4,85 (с, 1H), 4,76 (ушир. т, J=6,5 Гц, 1H), 4,40-4,28 (м, 1H), 3,77 (с, 1H), 2,72 (ушир. с, 1H), 2,45 (ушир. с, 1H), 2,32 (ушир. с, 1H), 2,22 (ушир. д, J=6,8 Гц, 1H), 2,18-2,08 (м, 3H), 1,20 (с, 6H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,310 мин (Способ А) и RT = 1,320 мин (Способ В), чистота = 97%.

Пример 17. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-5-метоксииндолин-1-карбоксамида трифторацетата



Пример 17 (4,5 мг, 27%) получали способом, аналогичным описанному для примера 12, заменяя индолин 5-метоксииндолином.

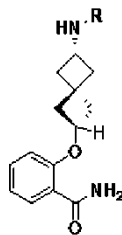
MS (ESI) m/z : 423,1 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,25 (д, J=3,2 Гц, 1H), 8,15 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,66 (м, 3H), 7,10 (дд, J=7,2, 5,0 Гц, 1H), 6,75 (ушир. с, 1H), 6,62 (д, J=7,6 Гц, 2H), 5,25-5,15 (м, 1H), 4,16-4,07 (м, 1H), 3,85-3,81 (м, 1H), 3,70-3,66 (м, 1H), 3,05 (т, J=8,4 Гц, 2H), 2,66-2,58 (м, 1H), 2,44 (д, J=5,7 Гц, 1H), 2,38-2,34 (м, 1H), 2,29-2,22 (м, 2H), 2,13-2,08 (м, 3H).

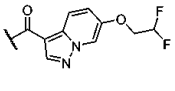
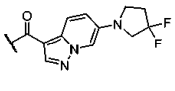
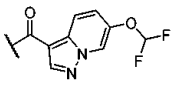
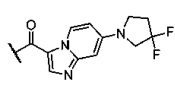
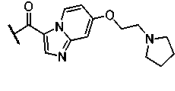
Согласно аналитической HPLC RT = 1,649 мин (Способ А) и RT = 1,648 мин (Способ В), чистота = 94%.

Следующие примеры, представленные в табл. 1, получали с использованием методики, которую использовали для получения примера 15. Пример 15а сочетали с карбоновой кислотой. Могут быть использованы различные основания, отличные от описанных в примере 15, такие как TEA, DBU или DABCO. Могут быть использованы различные агенты сочетания, отличные от описанных в примере 15, такие как EDCI, HATU или T3P.

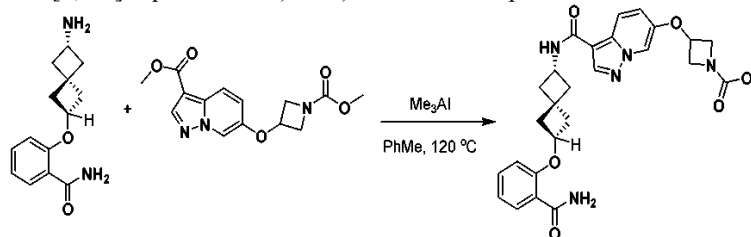
Таблица 1



Пример	R	Название	LCMS (M+H) ⁺	Способ HPLC, RT (мин)	¹ H-ЯМР
18		<i>N</i> -[(<i>aR</i>)-6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-7-(3,3,3-трифторпропокси)имидazo[1,2- <i>a</i>]пиридин-3-карбоксамид	503,3	A: 1,72 B: 1,43	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 9,29 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,52 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,80 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,52 (д, J=12,8 Гц, 2H), 7,43 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,17 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,01 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,84 (дд, J=7,6, 2,4 Гц, 1H), 4,82 - 4,70 (м, 1H), 4,41 - 4,36 (м, 1H), 4,34 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,85 (тт, J=11,3, 5,5 Гц, 2H), 2,77 - 2,68 (м, 1H), 2,40 - 2,30 (м, 1H), 2,26 - 2,12 (м, 4H)
19		<i>N</i> -[(<i>aR</i>)-6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-7-(3,3,3-трифторпропил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-3-карбоксамид	575,3	A: 1,83 B: 1,82	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 8,55 (с, 1H), 8,30 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,13 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,62 - 7,47 (м, 3H), 7,48 - 7,40 (м, 1H), 7,02 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,84 - 4,75 (м, 1H), 4,43 - 4,33 (м, 1H), 3,85 (с, 2H), 3,46 (т, J=7,6 Гц, 1H), 2,78 - 2,65 (м, 4H), 2,48 - 2,43 (м, 1H), 2,40 - 2,30 (м, 1H), 2,28 - 2,12 (м, 4H), 1,25 (с, 6H)
20		<i>N</i> -[(<i>aR</i>)-6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-5-[2-(морфолин-4-ил)этокси]пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-3-карбоксамид	520,3	A: 1,39 B: 1,19	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 8,66 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,24 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,81 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,58 (ушир. с, 1H), 7,54 (д, J=7,0 Гц, 2H), 7,44 (т, J=7,0 Гц, 1H), 7,02 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,80 - 6,73 (м, 1H), 4,79 (т, J=6,7 Гц, 1H), 4,47 (ушир. с, 2H), 4,40 - 4,30 (м, 1H), 4,07 - 3,64 (м, 3H), 3,60 (ушир. с, 1H), 2,77 - 2,67 (м, 1H), 2,46 (ушир. с, 1H), 2,38 - 2,29 (м, 1H), 2,27 - 2,11 (м, 4H)
21		<i>N</i> -[(<i>aR</i>)-6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-6-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-3-карбоксамид	504,2	A: 1,18 B: 1,13	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 8,47 - 8,40 (м, 2H), 8,29 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,06 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,80 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,56 (ушир. с, 1H), 7,50 (ушир. с, 1H), 7,44 (т, J=7,0 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=9,8, 1,8 Гц, 1H), 7,02 (т, J=7,3 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,82 - 4,76 (м, 1H), 4,82 - 4,73 (м, 1H), 4,41 - 4,32 (м, 1H), 4,12 (т, J=5,5 Гц, 2H), 2,81 (т, J=5,5 Гц, 2H), 2,75 - 2,69 (м, 1H), 2,48 - 2,42 (м, 1H), 2,38 - 2,30 (м, 1H), 2,27 - 2,11 (м, 4H), 1,85 (с, 2H), 1,68 (ушир. с, 4H)

22		<i>N</i> -[(<i>aR</i>)-6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-6-(2,2-дифторэтоксипиразоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-3-карбоксамид	471,1	A: 1,58 B: 1,60	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 8,60 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,30 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,10 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,81 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,60 - 7,48 (м, 2H), 7,44 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,33 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,02 (т, J=7,3 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,43 (т, J=54,4 Гц, 1H), 4,82 - 4,73 (м, 1H), 4,47 - 4,33 (м, 3H), 2,78 - 2,67 (м, 1H), 2,49 - 2,44 (м, 1H), 2,38 - 2,30 (м, 1H), 2,26 - 2,12 (м, 4H)
23		<i>N</i> -[(<i>aR</i>)-6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пирозоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-3-карбоксамид	496,3	A: 1,68 B: 1,61	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 8,37 (с, 1H), 8,21 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,05 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,84 - 7,76 (м, 1H), 7,55 (ушир. с, 1H), 7,51 (ушир. с, 1H), 7,44 (т, J=7,0 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=9,6, 1,7 Гц, 1H), 7,02 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,78 (квинт, J=6,9 Гц, 1H), 4,37 (секст, J=8,0 Гц, 1H), 3,73 (т, J=13,3 Гц, 2H), 3,51 (т, J=7,2 Гц, 1H), 2,77 - 2,69 (м, 1H), 2,60 - 2,52 (м, 3H), 2,46 (дд, J=11,1, 7,2 Гц, 1H), 2,38 - 2,29 (м, 1H), 2,27 - 2,10 (м, 4H)
24		<i>N</i> -[(<i>aR</i>)-6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-6-(диформетоксипиразоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-3-карбоксамид	457,3	A: 1,60 B: 1,64	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 8,88 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,37 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,21 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,53 (ушир. д, J=10,4 Гц, 2H), 7,47 - 7,42 (м, 2H), 7,12 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,01 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,78 (квинт, J=6,8 Гц, 1H), 4,44 - 4,32 (м, 1H), 2,73 (дт, J=11,1, 5,6 Гц, 1H), 2,57 (ушир. с, 1H), 2,40 - 2,31 (м, 1H), 2,26 - 2,21 (м, 1H), 2,20 - 2,10 (м, 3H)
25		<i>N</i> -[(<i>aR</i>)-6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-7-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>a</i>]пиридин-3-карбоксамид	496,0	A: 1,65 B: 1,42	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 9,20 (д, J=7,7 Гц, 1H), 8,35 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,12 (ушир. с, 1H), 7,80 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,56 (ушир. с, 2H), 7,44 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,02 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,74 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,50 (ушир. с, 1H), 4,78 (т, J=6,8 Гц, 1H), 4,43 - 4,30 (м, 1H), 3,87 - 3,76 (м, 2H), 3,60 (т, J=7,2 Гц, 1H), 2,77 - 2,67 (м, 1H), 2,64 - 2,56 (м, 2H), 2,49 - 2,42 (м, 1H), 2,39 - 2,28 (м, 1H), 2,27 - 2,12 (м, 4H)
26		<i>N</i> -[(<i>aR</i>)-6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-7-(2-(пирролидин-1-ил)этоксипиразоло[1,2- <i>a</i>]пиридин-3-карбоксамид	504,0	A: 1,34 B: 1,09	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 9,26 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,48 (ушир. д, J=7,5 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,80 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 7,54 (ушир. с, 2H), 7,43 (ушир. т, J=7,6 Гц, 1H), 7,10 (ушир. с, 1H), 7,01 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,83 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 4,77 (ушир. т, J=6,8 Гц, 1H), 4,42 - 4,32 (м, 1H), 4,23 (ушир. с, 2H), 3,16 (ушир. д, J=3,5 Гц, 1H), 2,78 - 2,67 (м, 2H), 2,35 (ушир. д, J=6,6 Гц, 1H), 2,26 - 2,20 (м, 1H), 2,21 - 2,12 (м, 2H), 1,90 (с, 4H), 1,75 (ушир. с, 4H)

Пример 27. Получение метил-3-((3-((*aR*)-6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамоил)пирозоло[1,5-*a*]пиридин-6-ил)окси)азетидин-1-карбоксилата



Пример 15A (10 мг, 0,041 ммоль) суспендировали в безводном PhMe (1 мл), а затем по каплям добавляли триметилалюминий (2 М в PhMe) (0,061 мл, 0,12 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин при к.т. (получали прозрачный раствор), добавляли метил-6-((1-(метоксикарбонил)азетидин-3-ил)окси)пирозоло[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилат (14,9 мг, 0,049 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и осторожно гасили добавлением TFA. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления, остаток разбавляли DMF (2 мл), фильтровали и очищали методом препаративной HPLC с получением Примера 27 (2,1 мг, выход 10%).

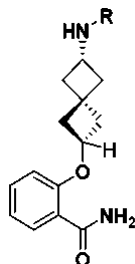
MS (ESI) *m/z*: 520,2 (*M*+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 8,46 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,28 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,10 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,83-7,77 (м, 1H), 7,52 (ушир. д, J=14,0 Гц, 2H), 7,46-7,39 (м, 1H), 7,27 (дд, J=9,6, 2,0 Гц, 1H), 7,01 (т, J=7,3 Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,09 (ушир. с, 1H), 4,77 (ушир. т, J=6,7 Гц, 1H), 4,47-4,32 (м, 2H), 3,93 (ушир. с, 1H), 3,58 (с, 3H), 2,72 (ушир. д, J=5,2 Гц, 1H), 2,35 (ушир. д, J=11,6 Гц, 1H), 2,26-2,13 (м, 4H), 1,84 (ушир. с, 4H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,52 мин (Способ А) и RT = 1,50 мин (Способ В), чистота = 100%.

Следующие примеры, представленные в табл. 2, получали с использованием методики, аналогичной описанной в примере 27. Пример 15а сочетали со сложным эфиром с использованием триметилалюминия.

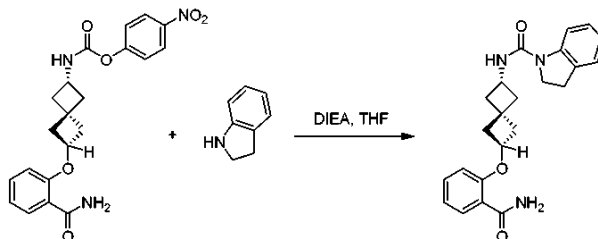
Таблица 2



Пример	R	Название	LCMS (M+H) ⁺	Способ HPLC, RT (мин)	¹ H-ЯМР
28		<i>N</i> -[(<i>aR</i>)-6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-6-[(1,1-диоксо-1λ ⁶ -тиан-4-ил)окси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	539,2	A: 1,39 B: 1,40	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,70 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,28 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,11 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,81 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,55 (ушир. с, 1H), 7,52 (ушир. с, 1H), 7,44 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,38 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,02 (т, J=7,3 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,83 - 4,70 (м, 2H), 4,43 - 4,32 (м, 1H), 3,32 - 3,22 (м, 2H), 3,15 (д, J=14,0 Гц, 2H), 2,73 (с, 1H), 2,48 - 2,43 (м, 1H), 2,39 - 2,30 (м, 1H), 2,30 - 2,21 (м, 5H), 2,20 - 2,09 (м, 3H)
29		<i>N</i> -[(<i>aR</i>)-6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-7-(морфолин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид	476,2	A: 1,41 B: 1,27	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 9,24 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,75 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,36 (ушир. с, 2H), 7,80 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,0 Гц, 2H), 7,44 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,31 - 7,23 (м, 1H), 7,02 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,92 (ушир. с, 1H), 4,78 (квинт, J=6,8 Гц, 1H), 4,42 - 4,31 (м, 1H), 3,75 (д, J=4,9 Гц, 4H), 3,46 - 3,31 (м, 2H), 2,98 - 2,87 (м, 2H), 2,77 - 2,69 (м, 1H), 2,41 - 2,33 (м, 1H), 2,28 - 2,12 (м, 5H)
30		<i>N</i> -[(<i>aR</i>)-6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-7-циклопропил-6-(3-метансульфонилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	566,9	A: 1,52 B: 1,53	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,50 (с, 1H), 8,27 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,04 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,80 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 7,55 (ушир. с, 1H), 7,50 (ушир. с, 1H), 7,46 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,43 - 7,38 (м, 1H), 7,01 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,77 (квинт, J=6,7 Гц, 1H), 4,43 - 4,29 (м, 1H), 4,15 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,34 - 3,25 (м, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,76 - 2,68 (м, 1H), 2,39 - 2,31 (м, 1H), 2,25 - 2,20 (м, 1H), 2,20 - 2,09 (м, 5H), 1,42 - 1,31 (м, 2H), 1,13 - 1,02 (м, 2H)
31		<i>N</i> -[(<i>aR</i>)-6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-7-циклопропил-6-(2-гидроксизетокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	491,0	A: 1,49 B: 1,50	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,49 (с, 1H), 8,27 (д, J=7,6 Гц, 2H), 8,02 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,81 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,56 (ушир. с, 1H), 7,51 (ушир. с, 1H), 7,49 - 7,38 (м, 2H), 7,02 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,78 (т, J=6,7 Гц, 1H), 4,42 - 4,33 (м, 1H), 4,06 (т, J=4,7 Гц, 2H), 3,71 (ушир. с, 2H), 2,92 (ушир. с, 5H), 2,26 - 2,10 (м, 4H), 1,51 (д, J=3,4 Гц, 2H), 1,03 (дд, J=8,7, 2,3 Гц, 2H)
32		<i>N</i> -[(<i>aR</i>)-6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-7-циклопропил-6-(3,3,3-трифторпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	542,9	A: 1,97 B: 1,99	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,51 (с, 1H), 8,27 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,04 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,80 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 7,54 (ушир. с, 1H), 7,49 (ушир. д, J=9,8 Гц, 2H), 7,43 (ушир. т, J=7,6 Гц, 1H), 7,04 - 7,00 (м, 1H), 6,96 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,78 (ушир. т, J=6,9 Гц, 1H), 4,44 - 4,33 (м, 1H), 4,26 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,81 (тт, J=11,3, 5,5 Гц, 2H), 2,72 (ушир. д, J=5,5 Гц, 1H), 2,46 (ушир. с, 1H), 2,38 - 2,27 (м, 1H), 2,25 - 2,20 (м, 1H), 2,20 - 2,10 (м, 3H), 1,40 (ушир. д, J=3,7 Гц, 2H), 1,12 - 1,00 (м, 2H)

33		<i>N</i> -[(<i>αR</i>)-6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-6-(3,3,3-трифторпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	503,2	A: 1,73 B: 1,73	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,55 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,28 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,09 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,84 - 7,77 (м, 1H), 7,55 (ушир. с, 1H), 7,52 (ушир. с, 1H), 7,44 (т, J=6,9 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=9,6, 2,0 Гц, 1H), 7,02 (т, J=7,3 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,83 - 4,73 (м, 1H), 4,42 - 4,34 (м, 1H), 4,29 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,91 - 2,77 (м, 2H), 2,77 - 2,69 (м, 1H), 2,49 - 2,42 (м, 1H), 2,39 - 2,29 (м, 1H), 2,27 - 2,12 (м, 4H)
34		<i>N</i> -[(<i>αR</i>)-6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид	471,2	A: 1,40 B: 1,15	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 9,48 (ушир. с, 1H), 8,82 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,98 (д, J=15,1 Гц, 1H), 7,85 - 7,72 (м, 1H), 7,62 - 7,51 (м, 2H), 7,44 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,12 - 6,93 (м, 3H), 4,79 (т, J=6,8 Гц, 1H), 4,45 - 4,34 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,74 (дд, J=11,2, 5,6 Гц, 1H), 2,59 - 2,55 (м, 1H), 2,42 - 2,33 (м, 1H), 2,28 - 2,15 (м, 4H)
35		<i>N</i> -[(<i>αR</i>)-6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-7-циклопропил-6-[(1,1-диоксо-1λ ⁶ -тиан-4-ил)окси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	578,9	A: 1,60 B: 1,60	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,52 (с, 1H), 8,30 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,06 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,81 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,55 (ушир. с, 2H), 7,50 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,44 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,02 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,78 (т, J=6,8 Гц, 1H), 4,65 (ушир. с, 1H), 4,42 - 4,33 (м, 1H), 3,30 - 3,13 (м, 3H), 2,77 - 2,67 (м, 1H), 2,48 - 2,44 (м, 1H), 2,41 (д, J=5,5 Гц, 1H), 2,37 - 2,31 (м, 1H), 2,29 - 2,12 (м, 8H), 1,35 (д, J=3,8 Гц, 2H), 1,16 (т, J=7,2 Гц, 1H), 1,10 (д, J=6,6 Гц, 2H)
36		<i>N</i> -[(<i>αR</i>)-6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-7-(4-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид	489,3	A: 1,34 B: 1,08	(500 МГц, DMSO-d ₆) □ 9,29 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 8,84 (ушир. д, J=6,8 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,79 (ушир. д, J=7,4 Гц, 1H), 7,54 (ушир. с, 2H), 7,43 (ушир. т, J=7,4 Гц, 1H), 7,21 (ушир. д, J=51,0 Гц, 1H), 7,06 (ушир. д, J=12,7 Гц, 1H), 7,02 - 6,98 (м, 1H), 6,95 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 4,77 (ушир. т, J=6,8 Гц, 1H), 4,45 - 4,28 (м, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,72 (ушир. с, 1H), 2,54 (с, 8H), 2,37 (ушир. с, 1H), 2,27 - 2,11 (м, 4H)

Пример 37. Получение *N*-((*αR*)-6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)индолин-1-карбоксамид



К раствору индолина (0,011 мл, 0,10 ммоль) и DIEA (0,021 мл, 0,12 ммоль) в безводном THF (0,5 мл) добавляли раствор Промежуточного продукта 15 (16,8 мг, 0,041 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 5 мин, а затем при 50°C в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли DMF, фильтровали и очищали методом препаративной HPLC с получением примера 36 (10 мг, 63%).

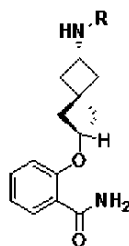
MS (ESI) *m/z*: 392,2 (*M*+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7,84-7,76 (м, 2H), 7,54 (ушир. с, 2H), 7,43 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,13 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,09-6,99 (м, 2H), 6,96 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,82 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,71 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,77 (квint, J=6,8 Гц, 1H), 4,21-4,09 (м, 1H), 3,87 (т, J=8,6 Гц, 2H), 3,09 (т, J=8,5 Гц, 2H), 2,73-2,66 (м, 1H), 2,44-2,36 (м, 1H), 2,32-2,24 (м, 1H), 2,23-2,10 (м, 4H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,73 мин (Способ А) и RT = 1,74 мин (Способ В), чистота = 99,5%.

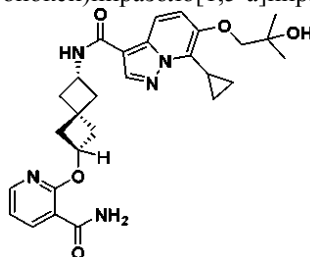
Следующие Примеры, представленные в табл. 3, получали с использованием методики, аналогичной использованной для получения примера 37. Промежуточный продукт 15 сочетали с амином в присутствии основания. Могут быть использованы различные основания, отличные от описанных в примере 15, такие как TEA.

Таблица 3

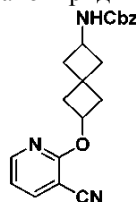


Пример	R	Название	LCMS (M+H) ⁺	Способ HPLC, RT (мин)	¹ H-ЯМР
38		<i>N</i> -[(<i>aR</i>)-6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-5-метокси-2,3-дигидро-1H-индол-1-карбоксамид	422,0	A: 1,69 B: 1,70	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 7,80 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,54 (ушир. с, 2H), 7,43 (т, J=7,1 Гц, 1H), 7,02 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 6,66 - 6,57 (м, 2H), 4,76 (т, J=6,8 Гц, 1H), 4,19 - 4,09 (м, 1H), 3,85 (т, J=8,6 Гц, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,06 (т, J=8,5 Гц, 2H), 2,72 - 2,65 (м, 1H), 2,44 - 2,35 (м, 1H), 2,31 - 2,22 (м, 1H), 2,23 - 2,09 (м, 5H)
39		<i>N</i> -[(<i>aR</i>)-6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-5-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-индол-1-карбоксамид	469,9	A: 1,48 B: 1,48	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 7,96 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,80 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,66 - 7,60 (м, 2H), 7,54 (ушир. с, 2H), 7,47 - 7,39 (м, 1H), 7,05 - 6,98 (м, 2H), 6,96 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,77 (т, J=6,8 Гц, 1H), 4,20 - 4,11 (м, 1H), 3,98 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,18 (т, J=8,6 Гц, 1H), 3,12 (с, 3H), 2,97 - 2,88 (м, 1H), 2,73 - 2,66 (м, 1H), 2,45 - 2,38 (м, 1H), 2,33 - 2,26 (м, 1H), 2,24 - 2,13 (м, 4H)
40		2-[(<i>aR</i>)-6-{{(4-метоксифенил)карбамоил}амино}спиро[3.3]гептан-2-ил]окси]бензамид	395,9	A: 1,52 B: 1,53	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,12 (с, 1H), 7,80 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,54 (ушир. с, 2H), 7,43 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,01 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,95 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,28 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,75 (т, J=6,8 Гц, 1H), 4,11 - 3,98 (м, 1H), 3,74 - 3,65 (м, 3H), 2,71 - 2,62 (м, 1H), 2,43 (ушир. с, 1H), 2,34 - 2,25 (м, 1H), 2,17 (ддд, J=17,7, 11,1, 7,1 Гц, 2H), 1,94 (т, J=8,9 Гц, 2H)
41		<i>N</i> -[(<i>aR</i>)-6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-2,3-дигидро-1H-индол-2-карбоксамид	392,0	A: 1,58 B: 1,59	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 7,81 (дд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,55 (ушир. с, 1H), 7,51 (ушир. с, 1H), 7,46 - 7,39 (м, 1H), 7,34 - 7,22 (м, 4H), 7,02 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,48 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,76 (квинт, J=6,8 Гц, 1H), 4,57 (с, 4H), 4,16 - 4,05 (м, 1H), 2,68 (дт, J=11,1, 5,7 Гц, 1H), 2,43 - 2,34 (м, 1H), 2,30 - 2,22 (м, 1H), 2,22 - 2,13 (м, 2H), 2,13 - 2,06 (м, 2H)

Пример 42. Получение *N*-((*aR*)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида



Пример 42A. Получение бензил-(6-((3-цианопиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбата



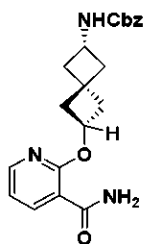
К раствору Промежуточного продукта 1 (0,48 г, 1,837 ммоль) в безводном THF (14 мл) при 0°C добавляли 60% NaH (0,162 г, 4,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. почти до гомогенного состояния (~30 мин), затем одной порцией добавляли 2-хлорникотиннитрил (0,5 г, 3,61 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили добавлением нас.

NH_4Cl и упаривали. Остаток распределяли между водой (20 мл) и этилацетатом (50 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали нас. NaHCO_3 и соевым раствором, сушили (MgSO_4) и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии с получением бензил-6-((3-цианопиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата (0,52 г, выход 78%) в виде прозрачного масла.

MS (ESI) m/z : 364,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,31 (дд, $J=5,1$, 2,0 Гц, 1H), 7,86 (дд, $J=7,5$, 2,0 Гц, 1H), 7,42-7,29 (м, 5H), 6,95 (дд, $J=7,6$, 5,0 Гц, 1H), 5,23 (квинт, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,83 (ушир. с, 1H), 2,74-2,61 (м, 1H), 2,59-2,38 (м, 3H), 2,27 (дт, $J=11,8$, 7,3 Гц, 2H), 2,02-1,91 (м, 2H).

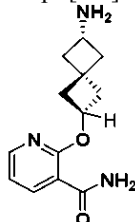
Пример 42В. Получение бензил-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата



К раствору примера 42А (0,52 г, 1,431 ммоль) в DMSO (12 мл) добавляли K_2CO_3 (0,593 г, 4,29 ммоль) и оксид магния (0,288 г, 7,15 ммоль). К реакционной смеси по каплям в течение 5 мин добавляли 30% водн. пероксид водорода (1,61 мл, 15,7 ммоль) (небольшое выделение тепла) и перемешивали реакционную смесь при к.т. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (80 мл) и разбавляли HCl (25 мл). Органическую фазу разделяли, промывали нас. NaHCO_3 (2×25 мл) и соевым раствором (1×25 мл), сушили (MgSO_4) и фильтровали. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Рацемический продукт подвергали хиральной препаративной HPLC (прибор: Berger MGII Prep SFC (коллонка: Chiralpak IC, 21×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 35% MeOH/65% CO_2 ; условия потока: 45 мл/мин, 110 бар, 40°C; длина волны детектора: 220 нм; подробности введения: 0,5 мл 12 мг/мл в метаноле) и собирали второй пик с получением примера 42В (229 мг, выход 42%).

MS (ESI) m/z : 382,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 42С. Получение 2-(((aR)-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамида



Пример 42В (229 мг, 0,601 ммоль) в MeOH/EtOH и 90 мг Pd/C (50% воды) гидрировали при давлении 50 фунт./кв.дюйм. Смесь фильтровали и концентрировали с получением примера 42С (146 мг, выход 98%).

MS (ESI) m/z : 248,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 42.

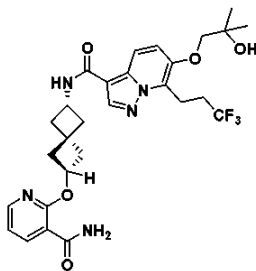
К 7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоте (17 мг, 0,059 ммоль) и HATU (22,3 мг, 0,059 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли DIEA (39 мкл, 0,23 ммоль). Спустя 10 мин добавляли пример 42С (11,1 мг, 0,045 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч, а затем реакционную смесь гасили добавлением MeOH и TFA, фильтровали и очищали методом препаративной HPLC с получением примера 42 (14 мг, выход 48%).

MS (ESI) m/z : 392,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,50 (с, 1H), 8,33-8,21 (м, 2H), 8,17 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J=9,8$ Гц, 1H), 7,71 (ушир с, 1H), 7,60 (ушир с, 1H), 7,46 (д, $J=9,8$ Гц, 1H), 7,18-7,05 (м, 1H), 5,31-5,16 (м, 1H), 4,39 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 2,73-2,59 (м, 2H), 2,48-2,41 (м, 1H), 2,35 (ушир с, 1H), 2,30-2,12 (м, 4H), 1,56-1,43 (м, 2H), 1,24 (с, 6H), 1,11-1,00 (м, 2H).

Согласно аналитической HPLC $\text{RT} = 1,59$ мин (Способ А) и $\text{RT} = 1,58$ мин (Способ В), чистота = 97,5%.

Пример 43 Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3,3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-7-(3,3,3-трифторпропил)пирозоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамид трифторацетата



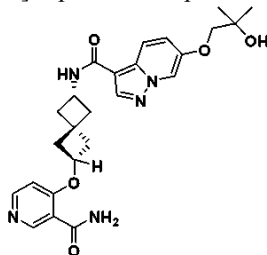
Пример 43 (5,2 мг, 95%) получали способом, аналогичным описанному для примера 42, используя Вор и заменяя Промежуточный продукт 4 Промежуточным продуктом 17.

MS (ESI) m/z : 576,0 ($M+H$)⁺.

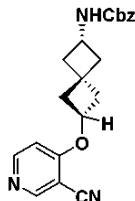
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,56 (с, 1H), 8,33 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,27 (д, J=3,1 Гц, 1H), 8,17 (д, J=7,4 Гц, 1H), 8,13 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,73 (ушир с, 1H), 7,61 (ушир с, 1H), 7,57 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=7,3, 5,0 Гц, 1H), 5,23 (квint, J=7,0 Гц, 1H), 4,45-4,33 (м, 1H), 3,85 (с, 2H), 2,77-2,63 (м, 3H), 2,49-2,42 (м, 2H), 2,40-2,30 (м, 1H), 2,30-2,12 (м, 4H), 1,24 (с, 6H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,83 мин (Способ А) и RT = 1,84 мин (Способ В), чистота = 95,5%.

Пример 44. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-4-ил)окси)спиро[3,3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пирозоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамид трифторацетата



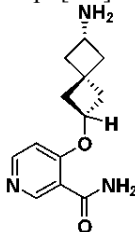
Пример 44А. Получение бензил-((aR)-6-((3-цианопиридин-4-ил)окси)спиро[3,3]гептан-2-ил)карбамата



Промежуточный продукт 35 (0,10 г, 0,383 ммоль) растворяли в безводном THF (3,99 мл) и при 0°C одной порцией добавляли NaH (60 мас.% в минеральном масле) (0,034 г, 0,842 ммоль). Спустя 30 мин одной порцией добавляли 4-хлорникотиннитрил (0,133 г, 0,957 ммоль) и оставляли реакционную смесь нагреваться до к.т. в течение ночи (16 ч). После этого реакционную смесь гасили добавлением NH₄Cl (2 мл), разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой (2×10 мл), соевым раствором (1×20 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали и очищали методом хроматографии с прямой фазой с получением примера 44А (138 мг, 99%).

MS (ESI) m/z : 364,1 ($M+H$)⁺.

Пример 44В. Получение 4-((aR)-6-аминоспиро[3,3]гептан-2-ил)окси)-никотинамида



Пример 44А (138 мг, 0,38 ммоль) растворяли в DMSO (3,5 мл), а затем добавляли K₂CO₃ (157 мг, 1,14 ммоль) и MgO (77 мг, 1,899 ммоль). После этого по каплям в течение 5 мин добавляли пероксид водорода (35 мас.% водн.) (366 мкл, 4,18 ммоль) (небольшое выделение тепла) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и HCl (1 М, водн., 10 мл). Органическую фазу разделяли, промывали соевым раствором (1×25 мл), сушили (Na₂SO₄),

фильтровали и концентрировали. CBz-группу удаляли путем растворения в MeOH/THF (4 мл/4 мл), обработки TEA (265 мкл, 1,899 ммоль), а затем добавляли Pd-C (10%) (40,4 мг, 0,038 ммоль) и помещали в атмосферу водорода (55 фунт./кв.дюйм) в течение 2 ч. Pd-C отфильтровывали с использованием мембранного фильтра и концентрировали фильтрат с получением примера 44В (59 мг, выход 62,8%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 248,1 (M+H)⁺.

Пример 44.

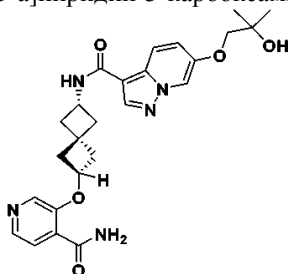
Раствор Примера 44В (0,015 г, 0,061 ммоль) и Промежуточного продукта 2 (0,020 г, 0,079 ммоль) в DMF (1,0 мл) обрабатывали DIEA (0,053 мл, 0,303 ммоль), а затем BOP (0,030 г, 0,067 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (0,1 мл), разбавляли DMF (общий объем 2 мл), фильтровали и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением примера 44 (14,6 мг, выход 36,9%).

MS (ESI) m/z : 480,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,43 (ушир. с, 2H), 8,28 (ушир. д, J=7,5 Гц, 1H), 8,07 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,83 (ушир. с, 1H), 7,53 (ушир. с, 1H), 7,29-7,22 (м, 2H), 7,16-7,01 (м, 1H), 4,84 (ушир. с, 1H), 4,41-4,32 (м, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,45-3,37 (м, 1H), 2,73 (ушир. с, 1H), 2,47-2,43 (м, 1H), 2,36-2,12 (м, 5H), 1,21 (с, 6H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,061 мин (Способ А) и RT = 0,891 мин (Способ В), чистота = 95%.

Пример 45. Получение N-((aR)-6-((4-карбамоилпиридин-3-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамида трифторацетата



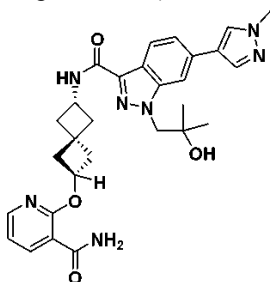
N-((aR)-6-((4-Карбамоилпиридин-3-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамида (5,8 мг, 28%) получали способом, аналогичным описанному для примера 44, заменяя 4-хлорникотиннитрил 3-хлоризоникотиннитрилом.

MS (ESI) m/z : 480,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,43 (ушир. д, J=6,5 Гц, 2H), 8,29 (ушир. д, J=7,5 Гц, 1H), 8,07 (ушир. д, J=9,6 Гц, 1H), 7,78 (ушир. с, 1H), 7,66 (ушир. с, 1H), 7,28-7,22 (м, 2H), 4,91 (ушир. с, 1H), 4,42-4,31 (м, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,45 (ушир. д, J=10,3 Гц, 1H), 2,74 (ушир. с, 1H), 2,48-2,42 (м, 1H), 2,33 (ушир. с, 1H), 2,25-2,11 (м, 5H), 1,21 (с, 6H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,106 мин (Способ А) и RT = 0,948 мин (Способ В), чистота = 92%.

Пример 46. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамида трифторацетата



Раствор примера 81 (0,018 г, 0,027 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (0,011 г, 0,055 ммоль) и раствора Na₂CO₃ (0,015 г, 0,137 ммоль) в H₂O (0,169 мл) добавляли к диоксану (0,846 мл). После продувки азотом в течение 5 мин, добавляли тетракис-(трифенилфосфин)палладий(0) (3,17 мг, 2,74 мкмоль) и подвергали реакционную смесь воздействию излучения при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии с обращенной фазой с получением целевого продукта (7,9 мг, 43,8%).

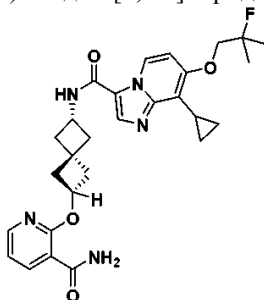
MS (ESI) m/z : 544,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,40 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,28 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,24-8,16 (м, 2H), 8,07 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,95 (д, J=16,2 Гц, 2H), 7,70 (ушир. с, 1H), 7,61 (ушир. с, 1H), 7,47 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,12

(дд, J=7,2, 5,0 Гц, 1H), 5,30-5,19 (м, 1H), 4,49-4,41 (м, 1H), 4,39 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 2,68 (дд, J=10,8, 5,6 Гц, 1H), 2,50-2,41 (м, 2H), 2,38-2,19 (м, 5H), 1,18 (с, 6H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,480 мин (Способ А) и RT = 1,454 мин (Способ В), чистота = 100%.

Пример 47. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-8-циклопропил-7-(2-фтор-2-метилпропокси)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамида трифторацетата



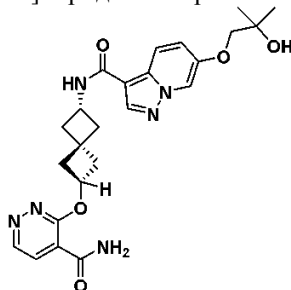
Пример 65 (0,014 г, 0,027 ммоль) суспендировали в безводном DCM (5 мл) и охлаждали реакционную смесь до -78°C. Одной порцией добавляли DAST (0,018 мл, 0,135 ммоль) и оставляли реакционную смесь нагреваться до к.т. на 14 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили добавлением MeOH (1 мл), концентрировали и очищали методом хроматографии с обращенной фазой с получением целевого продукта (6,3 мг, 36,8%).

MS (ESI) m/z: 522,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,41 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,80 (д, J=6,4 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,26 (ушир. с, 1H), 8,17 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,69 (ушир. с, 1H), 7,62 (ушир. с, 1H), 7,36 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,11 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,23 (т, J=7,0 Гц, 1H), 4,42-4,34 (м, 1H), 2,73-2,64 (м, 1H), 2,49-2,45 (м, 1H), 2,38 (ушир. с, 1H), 2,31-2,15 (м, 4H), 2,07 (д, J=9,2 Гц, 1H), 1,50 (с, 3H), 1,46 (с, 3H), 1,16-1,08 (м, 2H), 1,04 (д, J=7,6 Гц, 2H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,830 мин (Способ А) и RT = 1,436 мин (Способ В), чистота = 100%.

Пример 48. Получение N-((aR)-6-((4-карбамоилпиридазин-3-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамида трифторацетата



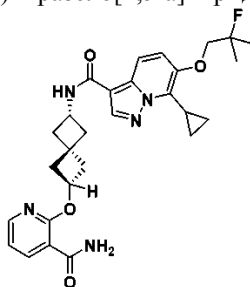
N-((aR)-6-((4-Карбамоилпиридазин-3-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамид (4,0 мг, 16,2%) получали способом, аналогичным описанному для примера 64, заменяя 4-хлоризоникотиннитрил 3-хлорпиридазин-4-карбонитрилом.

MS (ESI) m/z: 503,3 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,99 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,42 (ушир. д, J=8,7 Гц, 2H), 8,30 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,07 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,95 (ушир. с, 1H), 7,84 (ушир. с, 1H), 7,76 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,27 (ушир. д, J=9,8 Гц, 1H), 5,33 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,42-4,34 (м, 1H), 3,78 (с, 2H), 2,73-2,67 (м, 1H), 2,44 (ушир. с, 1H), 2,37-2,15 (м, 6H), 1,21 (с, 6H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,301 мин (Способ А) и RT = 1,308 мин (Способ В), чистота = 97,1%.

Пример 49. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-(2-фтор-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамида трифторацетата



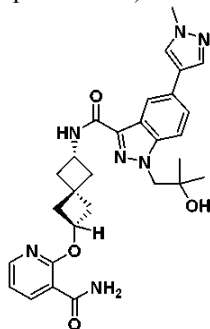
Пример 42 (0,010 г, 0,016 ммоль) суспендировали в безводном DCM (5 мл) и охлаждали реакционную смесь до -78°C . Одной порцией добавляли DAST (10,43 мкл, 0,079 ммоль) и оставляли реакционную смесь нагреваться до к.т. на 14 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C , гасили добавлением MeOH (1 мл), концентрировали и очищали методом хроматографии с обращенной фазой с получением целевого продукта (3,4 мг, 32,5%).

MS (ESI) m/z : 522,2 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,51 (с, 1H), 8,28-8,25 (м, 2H), 8,16 (ушир. д, $J=7,3$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=9,8$ Гц, 1H), 7,69 (ушир. с, 1H), 7,60 (ушир. с, 1H), 7,46 (д, $J=9,8$ Гц, 1H), 7,11-7,08 (м, 1H), 5,23 (квинт, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,41-4,34 (м, 1H), 4,10-4,05 (м, 2H), 2,69-2,63 (м, 1H), 2,46-2,42 (м, 1H), 2,37-2,32 (м, 1H), 2,29-2,13 (м, 5H), 1,47 (с, 3H), 1,43-1,40 (м, 5H), 1,09-1,05 (м, 2H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,842 мин (Способ А) и RT = 1,837 мин (Способ В), чистота = 96%.

Пример 50. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамида трифторацетата



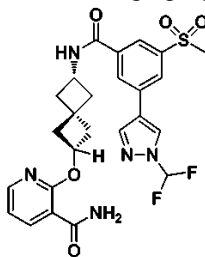
Раствор примера 93 (17,7 мг, 0,033 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (0,014 г, 0,065 ммоль) и раствора Na_2CO_3 (0,017 г, 0,163 ммоль) в H_2O (0,201 мл) добавляли к диоксану (1,007 мл). После продувки азотом в течение 5 мин, добавляли тетраakis-(трифенилфосфин)палладий(0) (3,77 мг, 3,26 мкмоль) и подвергали реакционную смесь воздействию излучения при 120°C в течение 30 мин, после чего разбавляли H_2O , экстрагировали EtOAc, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали методом хроматографии с обращенной фазой с получением целевого продукта (9,7 мг, 43,8%).

MS (ESI) m/z : 544,3 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,44 (ушир. д, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,29-8,22 (м, 2H), 8,19-8,13 (м, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,79-7,70 (м, 2H), 7,64 (ушир. д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,28 (ушир. с, 1H), 7,18 (ушир. с, 1H), 7,13-7,05 (м, 2H), 5,23 (ушир. т, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,48-4,41 (м, 1H), 4,36 (ушир. с, 2H), 3,88 (с, 3H), 2,46-2,41 (м, 1H), 2,34-2,19 (м, 5H), 1,18-1,12 (м, 6H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,409 мин (Способ А) и RT = 1,458 мин (Способ В), чистота = 96%.

Пример 51. Получение 2-((aR)-6-(3-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(метилсульфонил)-бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)оксиникотинамида трифторацетата



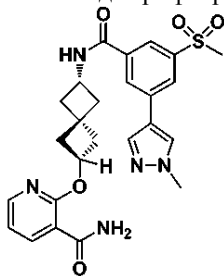
Пример 119 (0,015 г, 0,024 ммоль), 1-(дифторметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (7,06 мг, 0,029 ммоль) и Na_2CO_3 (0,013 г, 0,120 ммоль) в H_2O (0,149 мл) добавляли к диоксану (0,744 мл) и дегазировали под струей N_2 . После продувки азотом в течение 5 мин, добавляли тетраakis-(трифенилфосфин)палладий(0) (2,78 мг, 2,410 мкмоль) и подвергали реакционную смесь воздействию излучения при 120°C в течение 30 мин, после чего разбавляли H_2O , экстрагировали EtOAc, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали методом хроматографии с обращенной фазой с получением целевого продукта (13 мг, 82%).

MS (ESI) m/z : 546,2 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,95-8,89 (м, 2H), 8,46-8,39 (м, 2H), 8,35-8,22 (м, 2H), 8,16 (ушир. д, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,98-7,72 (м, 1H), 7,66 (ушир. с, 1H), 7,62 (ушир. с, 1H), 7,10 (дд, $J=7,0$, 5,2 Гц, 1H), 5,23 (квинт, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,44-4,34 (м, 1H), 3,34-3,20 (м, 3H), 2,68 (дт, $J=11,4$, 5,5 Гц, 1H), 2,41-2,35 (м, 1H), 2,30-2,17 (м, 4H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,489 мин (Способ А) и RT = 1,489 мин (Способ В), чистота = 100%.

Пример 52. Получение 2-((aR)-6-(3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-5-(метилсульфонил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)оксиникотинамида трифторацетата



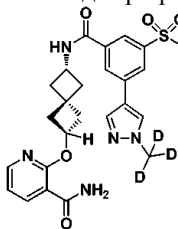
2-((aR)-6-(3-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-5-(метилсульфонил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)оксиникотинамида трифторацетат (12,9 мг, 85%) получали способом, аналогичным описанному для примера 51, заменяя 1-(диформетил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразолом.

MS (ESI) m/z: 510,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,88 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,39-8,34 (м, 1H), 8,30-8,25 (м, 2H), 8,20-8,13 (м, 2H), 8,06-8,02 (м, 1H), 7,72-7,66 (м, 1H), 7,61 (ушир. с, 1H), 7,10 (дд, J=7,5, 5,0 Гц, 1H), 5,23 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,39 (секст, J=8,0 Гц, 1H), 3,92-3,85 (м, 3H), 2,72-2,65 (м, 1H), 2,47-2,41 (м, 1H), 2,41-2,35 (м, 1H), 2,30-2,18 (м, 4H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,248 мин (Способ А) и RT = 1,343 мин (Способ В), чистота = 99%.

Пример 53. Получение 2-{[(4s)-6-{3-метансульфонил-5-[1-(²H₃)метил-1Н-пиразол-4-ил]бензамидо}спиро[3.3]гептан-2-ил]окси}пиридин-3-карбоксамида трифторацетата



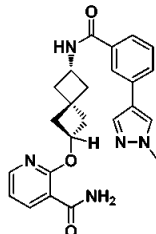
2-{[(4s)-6-{3-Метансульфонил-5-[1-(²H₃)метил-1Н-пиразол-4-ил]бензамидо}спиро[3.3]гептан-2-ил]окси}пиридин-3-карбоксамида трифторацетат (14,6 мг, 97%) получали способом, аналогичным описанному для примера 51, заменяя 1-(диформетил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-(²H₃)метил-4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразолом.

MS (ESI) m/z: 513,2 (M+H)⁺.

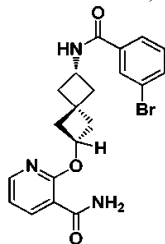
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,96 (ушир. д, J=5,9 Гц, 1H), 8,29-8,23 (м, 3H), 8,17-8,12 (м, 2H), 8,11-8,08 (м, 1H), 8,03-7,98 (м, 1H), 7,72-7,66 (м, 1H), 7,64 (ушир. с, 1H), 7,10 (дд, J=7,4, 4,9 Гц, 1H), 5,23-5,16 (м, 1H), 4,39-4,31 (м, 1H), 3,26-3,21 (м, 3H), 2,68-2,63 (м, 1H), 2,46-2,43 (м, 1H), 2,38-2,32 (м, 1H), 2,25-2,15 (м, 4H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,334 мин (Способ А) и RT = 1,330 мин (Способ В), чистота = 100%.

Пример 54. Получение 2-((aR)-6-(3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)оксиникотинамида трифторацетата



Пример 54А. Получение 2-((aR)-6-(3-бромбензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамида



К раствору примера 42С (0,09 г, 0,364 ммоль) и 3-бромбензойной кислоты (0,088 г, 0,437 ммоль) в DMF (1,0 мл) обрабатывали DIEA (0,318 мл, 1,82 ммоль), а затем BOP (0,177 г, 0,400 ммоль). После перемешивания в течение ночи, неочищенное вещество очищали методом хроматографии с обращенной фазой с получением 2-((aR)-6-(3-бромбензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамида трифторацетата (0,057 г, выход 28,9%) в виде рыжеватого твердого вещества.

MS (ESI) m/z: 430,0 (M+H)⁺.

Пример 54.

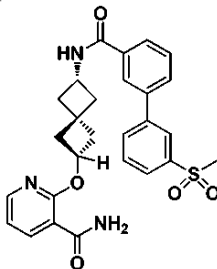
2-((aR)-6-(3-Бромбензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамида трифторацетат (0,015 г, 0,028 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (0,011 г, 0,055 ммоль) и Na₂CO₃ (0,138 мл, 0,138 ммоль) в H₂O (0,170 мл) добавляли к диоксану (0,851 мл) и дегазировали под струей N₂. После продувки азотом в течение 5 мин добавляли тетраakis-(трифенилфосфин)палладий(0) (3,18 мг, 2,76 мкмоль) и подвергали реакционную смесь воздействию излучения при 120°C в течение 30 мин, после чего разбавляли H₂O, экстрагировали EtOAc, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали методом хроматографии с обращенной фазой с получением целевого продукта (8 мг, 50,6%).

MS (ESI) m/z: 432,2 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,36 (дд, J=7,6, 2,1 Гц, 1H), 8,31 (дд, J=4,8, 2,0 Гц, 1H), 8,07-8,01 (м, 2H), 7,91 (с, 1H), 7,75-7,67 (м, 2H), 7,50-7,44 (м, 1H), 7,12 (дд, J=7,5, 4,8 Гц, 1H), 5,36 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 4,50 (квинт, J=8,3 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 2,82 (дт, J=11,6, 6,0 Гц, 1H), 2,67-2,59 (м, 2H), 2,55-2,47 (м, 1H), 2,40-2,25 (м, 4H).

Согласно аналитической HPLC RT = 4,70 мин (Способ С) и 6,74 мин (Способ D), чистота = 95%.

Пример 55. Получение 2-((aR)-6-(3'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-3-илкарбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамида трифторацетата



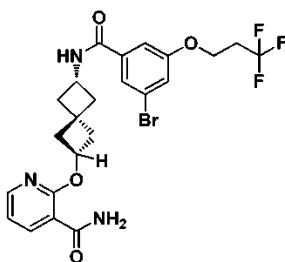
2-((aR)-6-(3'-(Метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-3-илкарбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамида трифторацетат (8,1 мг, 45,1%) получали способом, аналогичным описанному для примера 54, заменяя 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол 3-(метилсульфонил)-фенилбороновой кислотой.

MS (ESI) m/z: 506,2 (M+H)⁺.

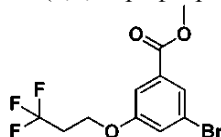
¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,36 (дд, J=7,5, 2,0 Гц, 1H), 8,30 (тд, J=4,6, 1,9 Гц, 2H), 8,18 (т, J=1,7 Гц, 1H), 8,10-8,06 (м, 1H), 8,03-7,99 (м, 1H), 7,93-7,89 (м, 2H), 7,81-7,76 (м, 1H), 7,66-7,61 (м, 1H), 7,12 (дд, J=7,6, 5,0 Гц, 1H), 5,37 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,57-4,48 (м, 1H), 3,22 (с, 3H), 2,83 (дт, J=11,7, 5,8 Гц, 1H), 2,67-2,60 (м, 2H), 2,55-2,49 (м, 1H), 2,40-2,27 (м, 4H).

Согласно аналитической HPLC RT = 4,60 мин (Способ С) и 6,71 мин (Способ D), чистота = 95%.

Пример 56. Получение 2-((aR)-6-(3-бром-5-(3,3,3-трифторпропокси)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамида трифторацетата



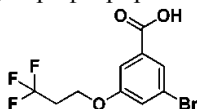
Пример 56А. Получение метил-3-бром-5-(3,3,3-трифторпропокси)бензоата



Метил-3-бром-5-гидроксibenzoат (0,30 г, 1,298 ммоль), 3,3,3-трифторпропан-1-ол (0,239 мл, 2,60 ммоль) и 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин (0,983 г, 3,90 ммоль) помещали в толстостенный флакон. Затем добавляли безводный толуол (12,98 мл) и три-N-бутилфосфин (0,973 мл, 3,90 ммоль) и подвергали реакционную смесь воздействию излучения при 140°C в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (5 мл), концентрировали и очищали методом хроматографии с прямой фазой с получением метил-3-бром-5-(3,3,3-трифторпропокси)бензоата (0,27 г, 64,4%) в виде желтого масла.

MS (ESI) m/z: 328 (M+H)⁺.

Пример 56В. Получение 3-бром-5-(3,3,3-трифторпропокси)бензойной кислоты



Метил-3-бром-5-(3,3,3-трифторпропокси)бензоат (0,2735 г, 0,836 ммоль) растворяли в MeOH (4,0 мл)/THF (4,0 мл), обрабатывали 1,0 M LiOH (2,508 мл, 2,508 ммоль) и подвергали воздействию микроволнового излучения при 100°C в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли водой, подкисляли добавлением 1,0н. раствора HCl, экстрагировали EtOAc, промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 3-бром-5-(3,3,3-трифторпропокси)бензойной кислоты (0,156 г, 0,498 ммоль, выход 59,6%) в виде желтого твердого вещества.

MS (ESI) m/z: 312,9 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,88 (т, J=1,5 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=2,4, 1,3 Гц, 1H), 7,32 (т, J=2,1 Гц, 1H), 4,25 (т, J=6,5 Гц, 2H), 2,66 (кв. т, J=10,4, 6,5 Гц, 2H).

Пример 56.

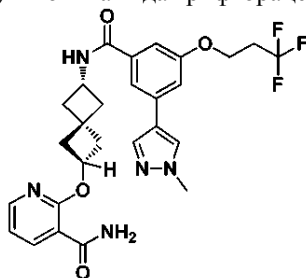
Раствору примера 42С (0,10 г, 0,404 ммоль) и 3-бром-5-(3,3,3-трифторпропокси)бензойной кислоты (0,127 г, 0,404 ммоль) в DMF (1,0 мл) обрабатывали DIEA (0,353 мл, 2,022 ммоль), а затем BOP (0,197 г, 0,445 ммоль). Спустя 2 ч неочищенное вещество очищали методом хроматографии с обращенной фазой с получением целевого продукта (0,147 г, 52,6%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z: 544,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,35 (дд, J=7,6, 2,1 Гц, 1H), 8,29 (дд, J=4,8, 2,1 Гц, 1H), 7,61 (т, J=1,5 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=2,5, 1,4 Гц, 1H), 7,33-7,29 (м, 1H), 7,11 (дд, J=7,6, 4,8 Гц, 1H), 5,35 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 4,48-4,40 (м, 1H), 4,30 (т, J=6,1 Гц, 2H), 2,84-2,69 (м, 3H), 2,64-2,57 (м, 2H), 2,51-2,44 (м, 1H), 2,34 (дд, J=11,4, 7,3 Гц, 1H), 2,30-2,22 (м, 3H).

Согласно аналитической HPLC RT = 9,45 мин (Способ С) и 10,43 мин (Способ D), чистота = 97,3%.

Пример 57. Получение 2-((aR)-6-(3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-(3,3,3-трифторпропокси)-бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)оксиникотинамида трифторацетата



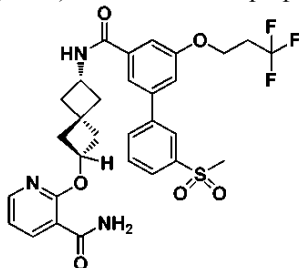
Пример 57 (0,015 г, 0,023 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (9,51 мг, 0,046 ммоль) и Na₂CO₃ (0,114 мл, 0,114 ммоль) в H₂O (0,141 мл) добавляли к диоксану (0,705 мл) и дегазировали под струей N₂. После продувки в течение 5 мин, добавляли тетраakis-(трифенилфосфин)палладий(0) (2,64 мг, 2,285 мкмоль) и подвергали смесь воздействию излучения при 120°C в течение 30 мин, после чего разбавляли H₂O, экстрагировали EtOAc, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали методом хроматографии с обращенной фазой с получением целевого продукта (9,6 мг, 63,9%).

MS (ESI) m/z: 544,2 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,65-8,59 (м, 1H), 8,28-8,25 (м, 1H), 8,23-8,19 (м, 1H), 8,18-8,14 (м, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,75-7,68 (м, 1H), 7,65-7,59 (м, 2H), 7,29-7,25 (м, 1H), 7,20 (ушир. с, 1H), 7,10 (дд, J=7,4, 4,9 Гц, 1H), 5,22 (ушир. т, J=7,1 Гц, 1H), 4,40-4,32 (м, 1H), 4,28 (ушир. т, J=5,6 Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 2,85-2,75 (м, 2H), 2,69-2,64 (м, 1H), 2,48-2,45 (м, 1H), 2,34 (ушир. д, J=4,4 Гц, 1H), 2,28-2,16 (м, 4H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,661 мин (Способ А) и RT = 1,613 мин (Способ В), чистота = 100%.

Пример 58. Получение 2-((aR)-6-(3'-(метилсульфонил)-5-(3,3,3-трифторпропокси)-[1,1'-бифенил]-3-илкарбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)оксиникотинамида трифторацетата



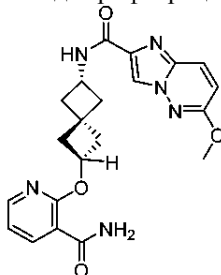
2-((aR)-6-(3'-(Метилсульфонил)-5-(3,3,3-трифторпропокси)-[1,1'-бифенил]-3-илкарбоксамидо)-спиро[3.3]гептан-2-ил)оксиникотинамида трифторацетат (13,3 мг, 78%) получали способом, аналогичным описанному для примера 57, заменяя 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол 3-(метилсульфонил)фенилбороновой кислотой.

MS (ESI) m/z: 618,1 (M+H)⁺.

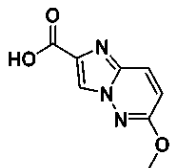
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,78 (ушир. д, J=6,1 Гц, 1H), 8,25 (ушир. д, J=4,5 Гц, 1H), 8,19 (ушир. с, 1H), 8,15 (ушир. д, J=7,4 Гц, 1H), 8,09 (ушир. д, J=7,7 Гц, 1H), 7,94 (ушир. д, J=7,8 Гц, 1H), 7,79-7,75 (м, 2H), 7,68 (ушир. с, 1H), 7,64 (ушир. с, 1H), 7,44 (ушир. д, J=5,7 Гц, 2H), 7,10 (дд, J=7,4, 4,9 Гц, 1H), 5,24-5,18 (м, 1H), 4,40-4,32 (м, 3H), 3,28 (с, 3H), 2,85-2,77 (м, 2H), 2,67-2,63 (м, 1H), 2,47-2,44 (м, 1H), 2,38-2,32 (м, 1H), 2,28-2,16 (м, 4H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,814 мин (Способ А) и RT = 1,763 мин (Способ В), чистота = 98%.

Пример 59. Получение N-(aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-метоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид трифторацетата



Промежуточный продукт 59А. Получение 6-метоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-2-карбоновой кислоты



Этил-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-карбоксилат (0,298 г, 1,321 ммоль) и LiOH·H₂O (2,64 мл, 2,64 ммоль) объединяли в MeOH (4 мл)/H₂O (4 мл) и нагревали до 100°C в микроволновом реакторе в течение 15 мин. Растворители удаляли, остаток подкисляли добавлением 1н. HCl, и собирали путем фильтрования полученное рыжевато-белое твердое вещество с получением 6-метоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-2-карбоновой кислоты (0,195 г, 1,01 ммоль, выход 76%).

LCMS (ESI) m/z: 194,0 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,14-12,50 (м, 1H), 8,54 (д, J=0,7 Гц, 1H), 8,07 (дд, J=9,7, 0,7 Гц, 1H), 7,02 (д, J=9,7 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H).

Пример 59.

Объединяли пример 42С (12 мг, 0,049 ммоль) с промежуточным продуктом 59А (9,37 мг, 0,049 ммоль), BOP (21,46 мг, 0,049 ммоль), DMF (0,25 мл) и DIEA (0,042 мл, 0,243 ммоль). Спустя 30 мин согласно данным LCMS реакция завершалась, смесь подкисляли добавлением TFA, разбавляли DMF, фильтровали и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением примера 59 (7,9 мг, 0,014 ммоль, выход 29,0%).

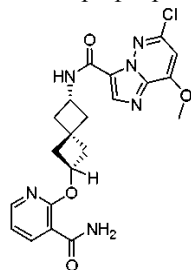
LCMS (ESI) m/z: 423,2 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,52 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,25 (ушир. д, J=3,4 Гц, 1H), 8,16 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 7,97 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,67 (ушир. с, 1H), 7,62 (ушир. с, 1H), 7,11 (дд, J=7,3, 5,2 Гц, 1H), 6,98 (д, J=9,8 Гц, 1H), 5,24-5,12 (м, 1H), 4,41-4,27 (м, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,16 (ушир. д,

$J=4,3$ Гц, 1H), 2,69-2,59 (м, 1H), 2,44-2,38 (м, 1H), 2,35-2,27 (м, 1H), 2,27-2,08 (м, 3H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,31 мин (Способ А) и RT = 1,28 мин (Способ В), чистота 95,5%.

Пример 60. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-хлор-8-метоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамида трифторацетата



Пример 60А. Этил-6,8-дихлоримидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксилат.

К этил-6,8-дихлоримидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксилату (0,336 г, 1,292 ммоль) в THF (5 мл)/MeOH (3 мл)/воде (2 мл) добавляли LiOH H₂O (0,163 г, 3,88 ммоль). Спустя 18 ч растворители концентрировали, водный слой промывали Et₂O, подкисляли добавлением 1н. HCl, экстрагировали EtOAc (3×25 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с получением 331А (0,155 г, 0,681 ммоль, выход 52,7%) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI) m/z: 457,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,24 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,20 (с, 3H).

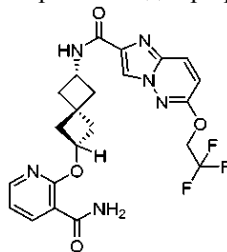
Пример 60.

Объединяли пример 42С (19,0 мг, 0,077 ммоль) с Промежуточным продуктом 60А (17,4 мг, 0,077 ммоль), ВОР (34,0 мг, 0,077 ммоль), DMF (0,25 мл) и DIEA (0,067 мл, 0,384 ммоль). Спустя 30 мин согласно данным LCMS реакция завершалась, смесь подкисляли добавлением TFA, разбавляли DMF, фильтровали и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением примера 60 (26,9 мг, 0,047 ммоль, выход 61,3%). LCMS (ESI) m/z: 457,0 (M+H)⁺.

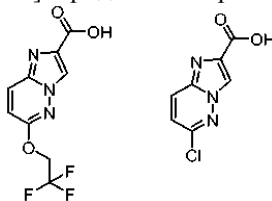
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,58 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,36-8,19 (м, 1H), 8,23-8,10 (м, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,69 (ушир. с, 1H), 7,61 (ушир. с, 1H), 7,10 (дд, J=7,5, 5,0 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,20 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 4,35 (секст, J=7,5 Гц, 1H), 4,08 (с, 3H), 2,70-2,61 (м, 1H), 2,55 (с, 2H), 2,47-2,37 (м, 1H), 2,30-2,17 (м, 2H), 2,16-2,05 (м, 2H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,31 мин (Способ А) и RT = 1,29 мин (Способ В), чистота 100%.

Пример 61. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2,2,2-трифторэтокс)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамида трифторацетата



Промежуточный продукт 61А. Получение 6-(2,2,2-трифторэтокс)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-карбоновой кислоты и 6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-карбоновой кислоты



К этил-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-карбоксилату (0,206 г, 0,913 ммоль) добавляли LiOH·H₂O (1,826 мл, 1,826 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (2 мл, 27,8 ммоль)/H₂O (7 мл) и нагревали смесь до 100°C в микроволновом реакторе в течение 15 мин. В реакции получали целевой продукт-эфир и гидролизованное исходное вещество. Реакционную смесь концентрировали, подкисляли добавлением 1н. HCl и фильтровали твердое вещество, собирая 0,2 г коричневой твердой смеси 2 продуктов.

LCMS (ESI) m/z: 198,0-199,9 и 262,0 (M+H)⁺.

Смесь перенесли на следующую стадию в полученном виде.

Пример 61.

Объединяли пример 42С (13 мг, 0,053 ммоль) со смесью 6-(2,2,2-трифторэтокс)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-карбоновой кислоты и 6-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-карбоновой кислоты (13,73 мг, 0,053 ммоль), ВОР (23,25 мг, 0,053 ммоль), DMF (0,25 мл) и DIEA (0,046 мл, 0,263 ммоль). После перемешивания в течение 18 ч, реакционную смесь подкисляли добавлением TFA, разбавляли DMF, филь-

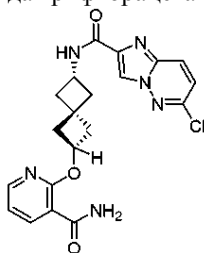
ровали и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением 2 продуктов, один из которых представлял собой пример 61 (8,3 мг, 0,014 ммоль, выход 26,1%).

LCMS (ESI) m/z : 491,2 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,56 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,33-8,24 (м, 1H), 8,17 (дд, J=7,3, 1,5 Гц, 1H), 8,13 (д, J=10,1 Гц, 1H), 7,68 (ушир. с, 1H), 7,61 (ушир. с, 1H), 7,16 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=7,5, 5,0 Гц, 1H), 5,22 (квинт, J=7,0 Гц, 1H), 5,05 (кв, J=8,9 Гц, 2H), 4,38 (секст, J=8,3 Гц, 1H), 2,66 (дт, J=11,5, 5,7 Гц, 1H), 2,47 (ушир. д, J=5,8 Гц, 1H), 2,41 (ушир. дд, J=10,8, 7,2 Гц, 1H), 2,34-2,22 (м, 3H), 2,19 (ушир. дд, J=11,7, 7,5 Гц, 1H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,56 мин (Способ А) и RT = 1,56 мин (Способ В), чистота 100%.

Пример 62. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамида трифторацетата



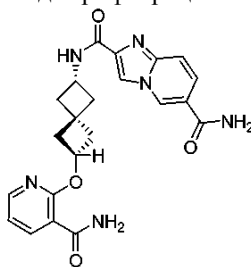
Пример 62 (9 мг, 0,016 ммоль, выход 30,1%) разделяли из реакционной смеси в процессе очистки примера 61.

LCMS (ESI) m/z : 426,9 (M+H)⁺.

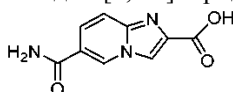
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,68 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,30-8,25 (м, 1H), 8,23 (д, J=9,5 Гц, 1H), 8,19-8,12 (м, 1H), 7,68 (ушир. с, 1H), 7,60 (ушир. с, 1H), 7,47 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,28-5,15 (м, 1H), 4,40 (д.кв, J=16,3, 8,2 Гц, 1H), 3,60-3,35 (м, 1H), 2,66 (дт, J=11,4, 5,8 Гц, 1H), 2,47-2,37 (м, 2H), 2,35-2,23 (м, 4H), 2,19 (ушир. дд, J=11,9, 7,6 Гц, 1H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,26 мин (Способ А) и RT = 1,27 мин (Способ В), чистота 95%.

Пример 63. Получение N²-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-2,6-дикарбоксамида трифторацетата



Пример 63А. Получение 6-карбамоилимидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоновой кислоты



К этил-6-цианоимидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксилату (100 мг, 0,465 ммоль) в 2 мл THF и 1 мл MeOH добавляли LiOH (1 М, 929 мкл, 0,929 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе в течение 20 мин при 120°C. Нагревание прерывали после 12 мин, но методом LCMS обнаруживали завершение реакции. Растворители концентрировали, добавляли 1н. HCl, и отфильтровывали полученное рыжевато-белое твердое вещество с получением 6-карбамоилимидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоновой кислоты (53 мг, 0,258 ммоль, выход 55,6%).

LCMS (ESI) m/z : 206,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,49-12,70 (м, 1H), 8,65-8,41 (м, 1H), 8,14 (ушир. с, 1H), 7,78 (дд, J=9,5, 1,8 Гц, 1H), 7,66 (д, J=9,7 Гц, 2H), 7,60 (ушир. с, 1H).

Пример 63.

Объединяли пример 42С (12 мг, 0,049 ммоль) с 6-карбамоилимидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоновой кислотой (9,96 мг, 0,049 ммоль), ВОР (21,4 мг, 0,049 ммоль) в DMF (0,25 мл), а затем добавляли DIEA (0,042 мл, 0,243 ммоль). Спустя 3 ч согласно данным LCMS реакция завершалась. Реакционную смесь гасили добавлением TFA, разбавляли DMF, фильтровали и очищали методом HPLC с обращенной фазой. Собирали N²-(6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-2,6-дикарбоксамида трифторацетат (2,4 мг, 4,38 мкмоль, выход 9,02%).

LCMS (ESI) m/z : 435,3 (M+H)⁺.

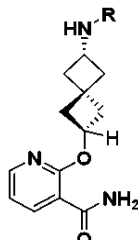
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,18 (ушир. с, 1H), 8,60 (ушир. с, 1H), 8,45 (ушир. с, 1H), 8,33-8,23 (м, 1H), 8,20-8,16 (м, 1H), 8,18 (ушир. дд, J=7,3, 1,5 Гц, 1H), 8,14 (ушир. с, 1H), 7,78 (ушир. д, J=8,5 Гц, 1H), 7,71 (ушир. с, 1H), 7,60 (ушир. с, 3H), 7,11 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,23 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,47-4,33

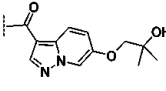
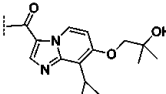
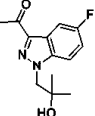
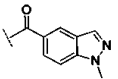
(м, 1H), 2,77-2,62 (м, 1H), 2,42 (ушир. д, J=4,6 Гц, 1H), 2,38-2,16 (м, 4H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,13 мин (Способ А) и RT = 1,08 мин (Способ В), чистота 100%.

Следующие примеры, представленные в табл. 4, получали с использованием методики, которую использовали для получения примера 42. Пример 42С сочетали с карбоновой кислотой. Карбоновые кислоты были коммерчески доступными или были синтезированы, как описано выше. Могут быть использованы различные основания, отличные от описанных в примере 42, такие как TEA, DBU или DABCO. Могут быть использованы различные агенты сочетания, отличные от описанных в примере 42, такие как EDCI, BOP или T3P.

Таблица 4



Пример	R	Название	LCMS (M+H) ⁺	Способ HPLC, RT (мин)	¹ H-ЯМР
64		<i>N</i> -((<i>α</i> R)-6-((3-карбаонилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидроксипропил)-2-метилпропокси)пироло[1,5-а]пириндин-3-карбоксамида трифторацетат	480,0	C: 5,48 D: 6,77	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,47 - 8,43 (м, 2H), 8,33 - 8,23 (м, 2H), 8,18 (дд, J=7,4, 2,1 Гц, 1H), 8,09 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,71 (ушир. с, 1H), 7,60 (ушир. с, 1H), 7,28 (дд, J=9,7, 2,2 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=7,5, 4,8 Гц, 1H), 5,26 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,45 - 4,36 (м, 1H), 2,73 - 2,65 (м, 2H), 2,50 - 2,42 (м, 1H), 2,40 - 2,14 (м, 6H), 1,23 (с, 6H)
65		<i>N</i> -((<i>α</i> R)-6-((3-карбаонилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-8-циклопропил-7-(2-гидроксипропил)-2-метилпропокси)имидазо[1,2-а]пириндин-3-карбоксамида трифторацетат	520,2	C: 4,25 D: 6,69	¹ H-ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 9,57 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,35 - 8,26 (м, 2H), 7,46 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=7,5, 4,8 Гц, 1H), 5,39 - 5,29 (м, 1H), 4,53 - 4,43 (м, 1H), 4,10 (с, 2H), 2,89 (д, J=10,6 Гц, 1H), 2,84 - 2,78 (м, 1H), 2,65 - 2,58 (м, 2H), 2,52 - 2,47 (м, 1H), 2,36 - 2,20 (м, 5H), 1,94 - 1,88 (м, 1H), 1,40 (с, 6H), 1,23 - 1,18 (м, 2H), 0,93 - 0,86 (м, 2H)
66		<i>N</i> -((<i>α</i> R)-6-((3-карбаонилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-метил-3а,7а-дигидро-1H-индазол-3-карбоксамида трифторацетат	406,2	A: 1,487 B: 1,529	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,54 (ушир. д, J=8,1 Гц, 1H), 8,27 - 8,26 (м, 1H), 8,18 - 8,13 (м, 2H), 7,71 (ушир. д, J=8,4 Гц, 2H), 7,61 (ушир. с, 1H), 7,45 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,26 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,4, 5,0 Гц, 1H), 5,21 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,42 (секст, J=8,2 Гц, 1H), 4,12 (с, 3H), 2,69 - 2,64 (м, 1H), 2,47 - 2,39 (м, 2H), 2,33 - 2,17 (м, 6H)
67		<i>N</i> -((<i>α</i> R)-6-((3-карбаонилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-5-фтор-1-(2-гидроксипропил)-2-метилпропил)-3а,7а-дигидро-1H-индазол-3-карбоксамида трифторацетат	481,1	C: 7,01 D: 8,26	¹ H-ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,36 (дд, J=7,5, 2,0 Гц, 1H), 8,31 (дд, J=4,8, 2,0 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=9,0, 2,0 Гц, 1H), 7,74 (дд, J=9,2, 4,0 Гц, 1H), 7,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=7,6, 5,0 Гц, 1H), 5,37 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,59 - 4,50 (м, 1H), 4,47 (с, 2H), 2,84 (дт, J=11,8, 6,0 Гц, 1H), 2,68 - 2,61 (м, 2H), 2,56 - 2,49 (м, 1H), 2,40 - 2,28 (м, 4H), 1,27 (с, 6H)
68		<i>N</i> -((<i>α</i> R)-6-((3-карбаонилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-метил-1H-индазол-5-карбоксамида трифторацетат	406,2	A: 1,33 B: 1,23	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,63 (ушир. д, J=7,4 Гц, 1H), 8,32 - 8,26 (м, 2H), 8,18 - 8,15 (м, 2H), 7,88 (ушир. д, J=8,8 Гц, 1H), 7,72 - 7,61 (м, 3H), 7,10 (дд, J=7,4, 4,9 Гц, 1H), 5,22 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,38 (секст, J=8,0 Гц, 1H), 4,05 (с, 3H), 2,69 - 2,63 (м, 1H), 2,45 (ушир. д, J=7,8 Гц, 1H), 2,36 - 2,32 (м, 1H), 2,28 - 2,16 (м, 5H)

69		<i>N</i> -((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-7-(2-оксопиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид трифторацетат	577,2	A: 1,311 B: 1,297	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,48 (с, 1H), 8,35 - 8,25 (м, 2H), 8,17 - 8,14 (м, 2H), 7,72 (ушир. с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,10 (дд, J=7,2, 5,0 Гц, 1H), 5,23 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,41 - 4,35 (м, 1H), 3,85 - 3,77 (м, 2H), 3,68 - 3,58 (м, 1H), 2,69 - 2,64 (м, 1H), 2,47 - 2,38 (м, 3H), 2,35 (ушир. д, J=10,9 Гц, 1H), 2,29 - 2,12 (м, 4H), 1,97 - 1,84 (м, 4H), 1,21 (с, 3H), 1,18 (с, 3H)
70		<i>N</i> -((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-метил-1H-индол-2-карбоксамид трифторацетат	405,3	A: 1,716 B: 1,720	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,67 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,31 - 8,25 (м, 1H), 8,17 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,72 (ушир. с, 1H), 7,63 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,51 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,27 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,13 - 7,05 (м, 3H), 5,23 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,41 - 4,31 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 2,67 (дт, J=11,1, 5,8 Гц, 1H), 2,48 - 2,42 (м, 2H), 2,38 - 2,32 (м, 1H), 2,28 - 2,18 (м, 4H)
71		<i>N</i> -((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксамид трифторацетат	392,1	A: 1,047 B: 0,821	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,94 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,71 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,27 - 8,25 (м, 1H), 8,18 (д, J=14,6 Гц, 2H), 7,90 (с, 1H), 7,68 (ушир. с, 1H), 7,62 (ушир. с, 1H), 7,48 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,13 - 7,10 (м, 1H), 5,25 - 5,19 (м, 1H), 4,43 - 4,33 (м, 1H), 2,95 - 2,90 (м, 2H), 2,67 (дд, J=10,7, 5,8 Гц, 1H), 2,42 - 2,34 (м, 1H), 2,29 - 2,18 (м, 4H)
72		<i>N</i> -((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)хинолин-3-карбоксамид трифторацетат	403,2	A: 1,335 B: 1,100	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,27 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,99 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,28 (д, J=3,2 Гц, 1H), 8,17 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,09 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,87 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,77 - 7,68 (м, 2H), 7,62 (ушир. с, 1H), 7,11 (дд, J=7,2, 5,0 Гц, 1H), 5,24 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,48 - 4,40 (м, 1H), 2,69 (дт, J=11,3, 5,7 Гц, 1H), 2,43 - 2,37 (м, 1H), 2,34 - 2,21 (м, 4H)
73		2-((αR)-6-(1-фенил-1H-пирозол-4-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамид трифторацетат	418	A: 1,470 B: 1,471	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,87 (с, 1H), 8,36 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,27 (дд, J=4,9, 1,8 Гц, 1H), 8,17 (дд, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,83 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,69 (ушир. с, 1H), 7,61 (ушир. с, 1H), 7,53 (т, J=7,8 Гц, 2H), 7,37 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=7,5, 5,0 Гц, 1H), 5,23 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,39 - 4,30 (м, 1H), 3,48 - 3,43 (м, 1H), 2,67 (дт, J=11,4, 5,8 Гц, 1H), 2,48 - 2,44 (м, 1H), 2,38 - 2,32 (м, 1H), 2,29 - 2,20 (м, 2H), 2,17 - 2,12 (м, 2H)
74		2-((αR)-6-(4-(1H-пирозол-1-ил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамид трифторацетат	418,2	A: 1,388 B: 1,350	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,65 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,59 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,31 - 8,25 (м, 1H), 8,17 (дд, J=7,6, 1,8 Гц, 1H), 8,01 - 7,91 (м, 4H), 7,79 (с, 1H), 7,70 (ушир. с, 1H), 7,60 (ушир. с, 1H), 7,11 (дд, J=7,5, 5,0 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 5,24 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 4,46 - 4,35 (м, 1H), 2,67 (дт, J=11,2, 5,8 Гц, 1H), 2,50 - 2,42 (м, 2H), 2,39 - 2,32 (м, 1H), 2,30 - 2,17 (м, 4H)
75		<i>N</i> -((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксамид трифторацетат	392,1	A: 1,188 B: 0,890	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,76 - 8,66 (м, 2H), 8,44 (ушир. с, 1H), 8,27 (д, J=3,2 Гц, 1H), 8,16 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,72 (ушир. с, 1H), 7,66 - 7,60 (м, 1H), 7,50 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,28 - 7,03 (м, 4H), 5,22 (т, J=7,1 Гц, 1H), 4,39 (д, J=8,2 Гц, 1H), 2,92 (д, J=6,0 Гц, 1H), 2,70 - 2,64 (м, 1H), 2,42 (д, J=11,4 Гц, 1H), 2,35 - 2,18 (м, 4H)
76		<i>N</i> -((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-цианонимидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксамид трифторацетат	417,2	A: 1,220 B: 1,187	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,37 (с, 1H), 8,72 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,27 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,19 - 8,14 (м, 1H), 7,75 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,63 - 7,57 (м, 2H), 7,11 (дд, J=7,4, 4,9 Гц, 1H), 5,21 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,45 - 4,34 (м, 1H), 2,70 - 2,63 (м, 1H), 2,46 (д, J=5,5 Гц, 2H), 2,41 (д, J=7,3 Гц, 1H), 2,31 - 2,17 (м, 4H)

77		2-((aR)-6-(3-(npropyl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)спиро[3.3]гептан-2-ил)оксиникотинамида трифторацетат	412,0	A: 1,705 B: 1,696	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,50 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,26 (д, J=3,1 Гц, 1H), 8,20 - 8,12 (м, 1H), 7,67 (ушир. с, 1H), 7,61 (ушир. с, 1H), 7,29 - 7,04 (м, 3H), 6,72 (с, 1H), 5,21 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,34 - 4,26 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,64 (дд, J=10,8, 5,6 Гц, 1H), 2,55 (с, 9H), 2,34 - 2,29 (м, 1H), 2,27 - 2,12 (м, 4H)
78		N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-1H-индазол-3-карбоксамида трифторацетат	494,3	A: 1,529 B: 1,514	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,48 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,28 - 8,25 (м, 1H), 8,15 (дд, J=18,3, 7,6 Гц, 2H), 7,74 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,68 (ушир. с, 1H), 7,62 (ушир. с, 1H), 7,43 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,25 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,23 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,62 (т, J=5,2 Гц, 2H), 4,47 - 4,37 (м, 1H), 3,89 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,33 - 3,28 (м, 2H), 3,12 (с, 3H), 2,92 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 2,67 (дд, J=11,0, 5,8 Гц, 1H), 2,43 (д, J=3,4 Гц, 1H), 2,34 - 2,25 (м, 4H), 2,20 (дд, J=11,6, 7,6 Гц, 1H), 1,16 (т, J=7,3 Гц, 2H)
79		2-((aR)-6-(3-метокси-4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)оксиникотинамида трифторацетат	462,0	A: 1,380 B: 1,161	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,71 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,27 (д, J=4,7 Гц, 1H), 8,16 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,75 - 7,67 (м, 1H), 7,62 (ушир. с, 2H), 7,55 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,11 (дд, J=7,3, 5,0 Гц, 1H), 5,28 - 5,19 (м, 1H), 4,43 - 4,33 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 2,67 (дд, J=10,6, 4,8 Гц, 1H), 2,35 (д, J=6,0 Гц, 1H), 2,30 - 2,13 (м, 7H).
80		N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-(диметиламино)этокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамида трифторацетат	479,0	A: 1,097 B: 1,078	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,52 - 8,45 (м, 2H), 8,33 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,27 (д, J=3,1 Гц, 1H), 8,16 (д, J=7,4 Гц, 1H), 8,09 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,71 (ушир. с, 1H), 7,63 (ушир. с, 1H), 7,27 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=7,2, 5,0 Гц, 1H), 5,22 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,42 - 4,33 (м, 1H), 4,21 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,03 - 2,96 (м, 1H), 2,69 - 2,63 (м, 1H), 2,47 (ушир. с, 6H), 2,36 - 2,31 (м, 1H), 2,29 - 2,13 (м, 4H).
81		6-бром-N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-3-карбоксамида трифторацетат	542,0	A: 1,796 B: 1,714	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,51 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 8,26 (ушир. д, J=4,6 Гц, 1H), 8,16 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,08 - 8,03 (м, 2H), 7,68 - 7,60 (м, 1H), 7,35 (ушир. д, J=8,5 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,0, 4,9 Гц, 1H), 5,22 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,45 - 4,38 (м, 1H), 4,36 (с, 2H), 3,48 (ушир. с, 1H), 2,66 (дт, J=10,8, 5,6 Гц, 1H), 2,46 - 2,41 (м, 1H), 2,35 - 2,17 (м, 5H), 1,13 (с, 6H)
82		N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(3,3,3-трифторпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамида трифторацетат	504,2	C: 8,87 D: 7,48	¹ H-ЯМР: (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,54 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,46 - 8,44 (м, 1H), 8,27 - 8,23 (м, 2H), 8,16 (дд, J=7,4, 1,9 Гц, 1H), 8,08 (д, J=9,9 Гц, 1H), 7,68 (ушир. с, 1H), 7,58 (ушир. с, 1H), 7,23 (дд, J=9,6, 2,2 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=7,4, 4,7 Гц, 1H), 5,23 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 4,37 (секст, J=8,1 Гц, 1H), 4,28 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,83 (кв. т, J=11,3, 5,8 Гц, 2H), 2,68 - 2,63 (м, 1H), 2,47 - 2,43 (м, 2H), 2,36 - 2,31 (м, 1H), 2,28 - 2,13 (м, 4H)
83		2-((aR)-6-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)оксиникотинамида трифторацетат	370,0	A: 1,201 B: 1,176	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,49 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,27 (д, J=3,1 Гц, 1H), 8,17 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,69 (ушир. с, 1H), 7,60 (ушир. с, 1H), 6,61 (с, 1H), 5,22 (т, J=7,0 Гц, 1H), 4,35 - 4,25 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,72 - 2,62 (м, 1H), 2,49 - 2,38 (м, 2H), 2,37 - 2,29 (м, 1H), 2,29 - 2,11 (м, 7H).
84		2-((aR)-6-(5-(циклопропилметокси)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)оксиникотинамида трифторацетат	426,0	A: 1,599 B: 1,616	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,27 - 8,23 (м, 1H), 8,16 - 8,08 (м, 2H), 7,70 - 7,55 (м, 2H), 7,15 - 7,03 (м, 2H), 5,24 - 5,17 (м, 1H), 4,35 - 4,25 (м, 1H), 3,93 (д, J=7,3 Гц, 2H), 3,60 (с, 3H), 2,62 (дт, J=10,9, 5,7 Гц, 1H), 2,44 (дт, J=11,4, 5,9 Гц, 1H), 2,39 - 2,34 (м, 1H), 2,26 - 2,15 (м, 5H), 1,27 - 1,20 (м, 1H), 0,57 (ушир. д, J=7,0 Гц, 2H), 0,34 (ушир. д, J=4,6 Гц, 2H)

85		2-((αR)-6-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)оксиникотинамида трифторацетат	396,0	A: 1,460 B: 1,338	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,46 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,30 - 8,24 (м, 1H), 8,16 (дд, J=7,3, 1,5 Гц, 1H), 7,68 (ушир. с, 1H), 7,60 (ушир. с, 1H), 6,52 (с, 1H), 5,21 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,37 - 4,24 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,64 (дт, J=11,1, 5,7 Гц, 1H), 2,49 - 2,38 (м, 2H), 2,34 - 2,14 (м, 4H), 1,90 - 1,79 (м, 1H), 0,89 - 0,83 (м, 2H), 0,62 - 0,54 (м, 2H)
86		2-((αR)-6-(1-метил-3-(трифтомметил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)оксиникотинамида трифторацетат	422,1	A: 1,662 B: 1,663	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,79 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,26 (д, J=3,4 Гц, 1H), 8,16 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,69 (ушир. с, 1H), 7,59 (ушир. с, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,13 - 7,07 (м, 1H), 5,22 (т, J=7,0 Гц, 1H), 4,34 - 4,24 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 2,69 - 2,62 (м, 1H), 2,48 - 2,42 (м, 2H), 2,34 (д, J=4,9 Гц, 1H), 2,30 - 2,11 (м, 4H)
87		2-((αR)-6-(1-метил-5-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)-1H-пиразол-3-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)оксиникотинамида трифторацетат	486,1	A: 1,569 B: 1,511	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,26 - 8,24 (м, 1H), 8,21 - 8,14 (м, 2H), 7,67 (ушир. с, 1H), 7,59 (ушир. с, 1H), 7,09 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 6,80 - 6,57 (м, 1H), 5,20 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,74 (ушир. т, J=13,3 Гц, 2H), 4,30 (секст, J=8,1 Гц, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,65 - 2,60 (м, 1H), 2,47 - 2,42 (м, 1H), 2,39 - 2,34 (м, 1H), 2,28 - 2,14 (м, 6H)
88		N-((αR)-6-((3-карбаомилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-4-метил-2-(пиридин-2-ил)тиазол-5-карбоксамид трифторацетат	449,9	A: 1,583 B: 1,568	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,64 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,56 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,27 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,19 - 8,10 (м, 2H), 7,98 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,72 (ушир. с, 1H), 7,62 (ушир. с, 1H), 7,56 - 7,50 (м, 1H), 7,11 (дд, J=7,2, 5,0 Гц, 1H), 5,22 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,36 - 4,26 (м, 1H), 2,65 (дт, J=11,2, 5,7 Гц, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,49 - 2,41 (м, 2H), 2,37 - 2,31 (м, 1H), 2,28 - 2,14 (м, 4H)
89		2-((αR)-6-(1-метил-3-фенил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)оксиникотинамида трифторацетат	432,2	A: 1,702 B: 1,705	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,70 (д, J=7,4 Гц, 1H), 8,27 (д, J=3,4 Гц, 1H), 8,17 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,76 (д, J=7,7 Гц, 2H), 7,72 (ушир. с, 1H), 7,62 (ушир. с, 1H), 7,43 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,36 - 7,31 (м, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,11 (дд, J=7,2, 5,0 Гц, 1H), 5,23 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,38 - 4,28 (м, 1H), 4,07 (с, 3H), 2,66 (дд, J=11,4, 5,9 Гц, 1H), 2,48 - 2,42 (м, 2H), 2,39 - 2,32 (м, 1H), 2,30 - 2,15 (м, 4H)
90		N-((αR)-6-((3-карбаомилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид трифторацетат	462,1	A: 1,494 B: 1,443	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,25 (ушир. д, J=3,8 Гц, 1H), 8,15 (ушир. д, J=7,2 Гц, 1H), 7,98 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 7,69 (ушир. с, 1H), 7,60 (ушир. с, 1H), 5,22 - 5,16 (м, 1H), 4,49 (ушир. т, J=12,1 Гц, 4H), 4,26 - 4,19 (м, 1H), 2,61 (дт, J=11,1, 5,7 Гц, 1H), 2,45 (ушир. дд, J=11,5, 6,0 Гц, 1H), 2,38 (с, 4H), 2,29 - 2,11 (м, 5H)

91		2-((αR)-6-(1-метил-5-(3,3,3-трифторпропокси)-1Н-пиразол-3-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)оксиникотинамида трифторацетат	468,0	A: 1,649 B: 1,639	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,25 - 8,22 (м, 2H), 8,15 (дд, J=7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,66 (ушир. д, J=14,9 Гц, 2H), 7,10 (дд, J=7,4, 5,0 Гц, 1H), 6,10 (с, 1H), 5,17 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,34 - 4,24 (м, 3H), 3,57 (с, 3H), 2,81 - 2,72 (м, 2H), 2,65 - 2,61 (м, 1H), 2,47 - 2,42 (м, 1H), 2,39 - 2,35 (м, 1H), 2,28 - 2,12 (м, 5H)
92		N-((αR)-6-((3-карбаомилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилтиазол-5-карбоксамид трифторацетат	478,0	A: 1,460 B: 1,284	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,26 (ушир. д, J=4,3 Гц, 1H), 8,15 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 7,87 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 7,70 (ушир. с, 1H), 7,60 (ушир. с, 1H), 7,10 (ушир. т, J=5,8 Гц, 1H), 5,19 (квинт, J=6,9 Гц, 1H), 4,27 - 4,21 (м, 1H), 3,90 - 3,80 (м, 2H), 3,59 (ушир. т, J=6,9 Гц, 1H), 3,48 - 3,40 (м, 2H), 2,63 - 2,56 (м, 2H), 2,45 (ушир. дд, J=11,7, 5,8 Гц, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,28 - 2,10 (м, 6H)
93		5-бром-N-((αR)-6-((3-карбаомилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-индазол-3-карбоксамид трифторацетат	542,0	A: 1,730 B: 1,726	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,54 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 8,16 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 7,78 (ушир. д, J=9,0 Гц, 1H), 7,72 (ушир. с, 1H), 7,61 (ушир. с, 1H), 7,54 (ушир. д, J=8,8 Гц, 1H), 7,24 - 7,01 (м, 3H), 5,25 - 5,19 (м, 1H), 4,47 - 4,40 (м, 1H), 4,37 (с, 2H), 2,70 - 2,64 (м, 1H), 2,45 - 2,40 (м, 1H), 2,34 - 2,25 (м, 4H), 2,20 (ушир. дд, J=11,4, 7,5 Гц, 1H), 1,13 (с, 6H)
94		N-((αR)-6-((3-карбаомилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид трифторацетат	464,2	A: 1,256 B: 1,156	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,44 (ушир. д, J=7,7 Гц, 1H), 8,16 (ушир. д, J=7,4 Гц, 1H), 7,72 (ушир. с, 1H), 7,61 (ушир. с, 1H), 7,22 - 7,01 (м, 4H), 5,26 - 5,18 (м, 1H), 4,44 - 4,35 (м, 1H), 4,21 (с, 2H), 2,66 (ушир. дд, J=11,4, 6,0 Гц, 1H), 2,46 (ушир. д, J=6,1 Гц, 1H), 2,36 - 2,30 (м, 1H), 2,29 - 2,14 (м, 5H), 1,06 (с, 6H)
95		2-((αR)-6-(5-(2,2-дифторэтокси)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)оксиникотинамида трифторацетат	436,0	A: 1,359 B: 1,329	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,24 (ушир. д, J=6,1 Гц, 2H), 8,14 (ушир. д, J=7,4 Гц, 1H), 7,65 (ушир. с, 2H), 7,12 - 7,06 (м, 1H), 6,46 - 6,20 (м, 1H), 6,15 - 6,11 (м, 1H), 5,21 - 5,13 (м, 1H), 4,42 (ушир. т, J=14,9 Гц, 2H), 4,31 - 4,22 (м, 1H), 3,72 (ушир. с, 3H), 2,65 - 2,58 (м, 1H), 2,46 - 2,42 (м, 1H), 2,37 - 2,33 (м, 1H), 2,26 - 2,11 (м, 5H)
96		N-((αR)-6-((3-карбаомилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-4-метил-2-фенилтиазол-5-карбоксамид трифторацетат	449,2	A: 1,714 B: 1,706	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,53 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 8,26 (ушир. д, J=3,6 Гц, 1H), 8,15 (ушир. д, J=7,4 Гц, 1H), 7,92 (ушир. с, 2H), 7,69 (ушир. с, 1H), 7,62 (ушир. с, 1H), 7,52 (ушир. с, 3H), 7,12 - 7,09 (м, 1H), 5,24 - 5,17 (м, 1H), 4,33 - 4,26 (м, 1H), 2,67 - 2,62 (м, 1H), 2,60 - 2,55 (м, 3H), 2,46 - 2,41 (м, 1H), 2,36 - 2,29 (м, 1H), 2,26 - 2,13 (м, 4H)
97		N-((αR)-6-((3-карбаомилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-индазол-3-карбоксамид трифторацетат	482,2	A: 1,609 B: 1,601	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,47 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,26 (ушир. д, J=3,1 Гц, 1H), 8,17 - 8,09 (м, 2H), 7,70 - 7,57 (м, 3H), 7,23 - 7,02 (м, 3H), 5,25 - 5,18 (м, 1H), 4,45 - 4,37 (м, 1H), 4,33 (с, 2H), 2,69 - 2,63 (м, 1H), 2,43 (ушир. дд, J=11,0, 7,0 Гц, 1H), 2,32 - 2,16 (м, 5H), 1,16 - 1,12 (м, 6H)
98		N-((αR)-6-((3-карбаомилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-6-(трифторметокси)-1Н-индазол-3-карбоксамид трифторацетат	548,2	A: 1,866 B: 1,859	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,57 (ушир. д, J=8,0 Гц, 1H), 8,28 - 8,13 (м, 3H), 7,84 (с, 1H), 7,71 (ушир. с, 1H), 7,62 (ушир. с, 1H), 7,22 (ушир. д, J=8,8 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,2, 5,0 Гц, 1H), 5,22 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,46 - 4,40 (м, 1H), 4,39 (с, 2H), 2,70 - 2,62 (м, 1H), 2,46 - 2,41 (м, 1H), 2,34 - 2,18 (м, 5H), 1,13 (с, 6H)
99		N-((αR)-6-((3-карбаомилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-метокси-7-(3,3,3-трифторпропил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамид трифторацетат	518,1	A: 1,809 B: 1,804	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,52 (с, 1H), 8,34 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,25 (ушир. д, J=3,4 Гц, 1H), 8,17 - 8,11 (м, 2H), 7,64 (ушир. д, J=10,7 Гц, 1H), 7,58 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,16 - 7,05 (м, 1H), 5,21 (квинт, J=7,0 Гц, 1H), 4,41 - 4,32 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,62 (ушир. д, J=7,9 Гц, 2H), 3,38 (ушир. т, J=7,5 Гц, 2H), 2,69 - 2,62 (м, 3H), 2,45 - 2,41 (м, 1H), 2,36 - 2,31 (м, 1H), 2,26 - 2,12 (м, 4H)

100		<i>N</i> -((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-метоксипиразол[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида трифторацетат	443,9	A: 1,428 B: 1,424	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,41 (ушир. д, J=12,8 Гц, 2H), 8,32 - 8,24 (м, 2H), 8,17 - 8,14 (м, 1H), 8,05 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,64 (ушир. д, J=16,2 Гц, 2H), 7,24 (ушир. д, J=11,3 Гц, 1H), 7,13 - 7,07 (м, 1H), 5,21 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,39 - 4,31 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,65 (дт, J=11,3, 6,0 Гц, 1H), 2,46 - 2,42 (м, 1H), 2,35 - 2,30 (м, 1H), 2,26 - 2,11 (м, 4H)
101		<i>N</i> -((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида трифторацетат	560,0	A: 1,415 B: 1,415	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,89 (с, 1H), 8,57 (д, J=3,7 Гц, 2H), 8,34 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,26 (ушир. д, J=3,1 Гц, 1H), 8,17 - 8,08 (м, 2H), 7,68 - 7,60 (м, 3H), 7,10 (дт, J=7,5, 5,0 Гц, 1H), 5,26 - 5,20 (м, 1H), 4,38 (кв, J=8,0 Гц, 1H), 3,97 - 3,94 (м, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,28 - 3,23 (м, 1H), 3,18 - 3,14 (м, 1H), 2,69 - 2,64 (м, 1H), 2,35 (ушир. д, J=11,6 Гц, 1H), 2,29 - 2,14 (м, 4H), 1,24 (с, 6H)
102		<i>N</i> -((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-3-карбоксамида трифторацетат	464,2	A: 1,518 B: 1,520	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,44 - 8,39 (м, 1H), 8,29 - 8,25 (м, 1H), 8,18 - 8,10 (м, 2H), 7,79 - 7,74 (м, 1H), 7,72 - 7,66 (м, 1H), 7,62 - 7,58 (м, 1H), 7,40 (ушир. т, J=7,6 Гц, 1H), 7,25 - 7,20 (м, 1H), 7,10 (дт, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,25 - 5,19 (м, 1H), 4,47 - 4,40 (м, 1H), 4,39 - 4,34 (м, 2H), 2,70 - 2,64 (м, 1H), 2,45 - 2,40 (м, 1H), 2,33 - 2,17 (м, 5H), 1,13 (с, 6H)
103		<i>N</i> -((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(диформетил)-6-фтор-1H-индазол-3-карбоксамида трифторацетат	459,9	A: 1,948 B: 1,916	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,02 - 8,96 (м, 1H), 8,33 - 8,05 (м, 4H), 7,79 - 7,62 (м, 3H), 7,37 - 7,05 (м, 3H), 5,21 (квинт, J=6,9 Гц, 1H), 4,41 (секст, J=8,0 Гц, 1H), 2,66 (ушир. дт, J=11,3, 5,6 Гц, 1H), 2,46 (ушир. дт, J=13,1, 7,4 Гц, 1H), 2,34 - 2,17 (м, 5H)
104		<i>N</i> -((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-2-оксо-6-(триформетил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамида трифторацетат	476,2	A: 1,411 B: 1,393	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,20 (ушир. с, 1H), 10,77 (ушир. с, 1H), 8,86 (ушир. д, J=6,8 Гц, 1H), 8,26 (ушир. д, J=4,2 Гц, 1H), 8,16 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 7,90 - 7,79 (м, 1H), 7,76 - 7,57 (м, 2H), 7,29 (ушир. с, 1H), 7,10 (дт, J=7,1, 5,2 Гц, 1H), 5,22 (ушир. т, J=6,8 Гц, 1H), 4,41 - 4,34 (м, 1H), 2,66 (ушир. дт, J=10,9, 6,0 Гц, 1H), 2,43 (ушир. с, 1H), 2,37 - 2,31 (м, 1H), 2,29 - 2,19 (м, 4H)
105		<i>N</i> -((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-фтор-1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-индазол-3-карбоксамида трифторацетат	506,1	A: 1,905 B: 1,919	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,57 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 8,26 (ушир. д, J=3,1 Гц, 1H), 8,18 - 8,12 (м, 2H), 7,73 - 7,59 (м, 3H), 7,17 - 7,09 (м, 2H), 5,22 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,70 (ушир. т, J=6,7 Гц, 2H), 4,44 - 4,38 (м, 1H), 3,05 - 2,97 (м, 2H), 2,70 - 2,64 (м, 1H), 2,46 - 2,41 (м, 1H), 2,34 - 2,18 (м, 5H)
106		<i>N</i> -((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(диформетил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамида трифторацетат	522,1	A: 1,595 B: 1,558	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,88 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 8,29 - 8,25 (м, 2H), 8,15 (ушир. с, 1H), 7,99 (с, 2H), 7,68 - 7,61 (м, 3H), 7,29 - 7,05 (м, 2H), 5,24 - 5,17 (м, 1H), 4,45 - 4,36 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,69 - 2,63 (м, 1H), 2,45 - 2,41 (м, 1H), 2,34 - 2,15 (м, 5H)
107		<i>N</i> -((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-(3,3,3-трифторпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида трифторацетат	544,1	C: 8,65 D: 9,70	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,53 (с, 1H), 8,31 - 8,26 (м, 2H), 8,18 (дт, J=7,5, 2,0 Гц, 1H), 8,07 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,72 (ушир. с, 1H), 7,61 (ушир. с, 1H), 7,52 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,12 (дт, J=7,5, 4,8 Гц, 1H), 5,25 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,46 - 4,37 (м, 1H), 4,29 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,84 (тт, J=11,4, 5,6 Гц, 2H), 2,72 - 2,65 (м, 1H), 2,49 - 2,42 (м, 2H), 2,41 - 2,12 (м, 6H), 1,47 - 1,39 (м, 2H), 1,10 - 1,03 (м, 2H)
108		<i>N</i> -((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(диформетил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1H-индазол-3-карбоксамида трифторацетат	530,1	C: 8,77 D: 7,51	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,80 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,38 - 8,04 (м, 4H), 7,70 (ушир. с, 1H), 7,59 (ушир. с, 1H), 7,38 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,12 - 7,06 (м, 2H), 5,23 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 4,48 - 4,38 (м, 1H), 3,84 (с, 2H), 2,72 - 2,63 (м, 1H), 2,47 - 2,39 (м, 2H), 2,36 - 2,20 (м, 5H), 1,24 (с, 6H)

109		2-((αR)-6-(3-(метилсульфонил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)оксиникотинамида трифторацетат	430,1	A: 1,280 B: 1,276	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,92 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,37 (ушир. с, 1H), 8,27 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,17 (д, J=7,6 Гц, 2H), 8,07 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,76 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,69 (ушир. с, 1H), 7,62 (ушир. с, 1H), 7,13 - 7,08 (м, 1H), 5,27 - 5,21 (м, 1H), 4,42 - 4,34 (м, 1H), 3,25 (с, 3H), 3,18 (д, J=4,6 Гц, 1H), 2,68 (ушир. с, 1H), 2,37 (ушир. с, 1H), 2,30 - 2,17 (м, 4H)
110		4-(трет-бутил)-N-((αR)-6-(3-карбамоилпиридин-2-ил)оксин)спиро[3.3]гептан-2-ил)пиколидинамида бис-трифторацетат	409,4	A: 1,870 B: 1,719	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,87 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,54 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,17 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,69 - 7,60 (м, 3H), 7,11 (д, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,22 (т, J=7,0 Гц, 1H), 4,41 - 4,35 (м, 1H), 2,66 (дт, J=11,3, 5,6 Гц, 1H), 2,42 (ушир. с, 1H), 2,31 - 2,19 (м, 4H), 1,30 (с, 9H)
111		1-(диформетил)-6-[1-(² H ₃)метил-1H-пиразол-4-ил]-N-[(4s)-6-(3-карбамоилпиридин-2-ил)оксин]спиро[3.3]гептан-2-ил)-1H-индазол-3-карбоксамида трифторацетат	525,4	A: 1,573 B: 1,520	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,93 - 8,88 (м, 1H), 8,33 - 8,09 (м, 5H), 8,02 (д, J=13,5 Гц, 2H), 7,73 - 7,59 (м, 3H), 7,10 (дд, J=7,4, 4,9 Гц, 1H), 5,21 (квинт, J=7,0 Гц, 1H), 4,42 (секст, J=8,1 Гц, 1H), 2,69 - 2,64 (м, 1H), 2,47 - 2,41 (м, 1H), 2,34 - 2,16 (м, 5H)
112		N-((αR)-6-(3-карбамоилпиридин-2-ил)оксин)спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(диформетил)-6-(1-(диформетил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамида трифторацетат	558,0	A: 1,783 B: 1,805	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,99 - 8,94 (м, 1H), 8,90 - 8,85 (м, 1H), 8,44 - 8,39 (м, 1H), 8,30 - 8,14 (м, 5H), 7,84 - 7,76 (м, 2H), 7,71 - 7,63 (м, 2H), 7,10 (дд, J=7,3, 5,0 Гц, 1H), 5,20 (квинт, J=6,8 Гц, 1H), 4,46 - 4,37 (м, 1H), 2,68 - 2,63 (м, 1H), 2,47 - 2,43 (м, 1H), 2,35 - 2,16 (м, 5H)
113		2-((αR)-6-(3-(трет-бутил)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)оксиникотинамида трифторацетат	462,1	A: 1,937 B: 1,931	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,65 (ушир. д, J=6,6 Гц, 1H), 8,26 - 8,24 (м, 1H), 8,15 (дд, J=7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,69 (ушир. с, 1H), 7,62 (ушир. с, 1H), 7,10 (дд, J=7,4, 4,9 Гц, 1H), 6,86 - 6,82 (м, 1H), 6,36 - 6,14 (м, 1H), 5,23 - 5,16 (м, 1H), 4,86 (ушир. т, J=14,0 Гц, 2H), 4,31 - 4,23 (м, 1H), 2,66 - 2,62 (м, 1H), 2,46 - 2,41 (м, 1H), 2,33 - 2,28 (м, 1H), 2,26 - 2,12 (м, 4H), 1,23 (с, 9H)
114		2-((αR)-6-(3-(трет-бутил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)оксиникотинамида трифторацетат	494,4	A: 2,007 B: 1,985	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,58 (ушир. д, J=7,2 Гц, 1H), 8,28 - 8,25 (м, 1H), 8,15 (ушир. д, J=6,1 Гц, 1H), 7,71 (ушир. с, 1H), 7,60 (ушир. с, 1H), 7,10 (дд, J=7,3, 5,0 Гц, 1H), 6,83 - 6,78 (м, 1H), 5,20 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,65 (ушир. т, J=7,0 Гц, 2H), 4,30 (секст, J=8,0 Гц, 1H), 2,92 (кв, J=7,2 Гц, 1H), 2,78 - 2,68 (м, 2H), 2,67 - 2,62 (м, 1H), 2,46 - 2,40 (м, 1H), 2,32 - 2,13 (м, 5H), 1,23 (с, 9H)
115		N-((αR)-6-(3-карбамоилпиридин-2-ил)оксин)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(3,3,3-трифторпропокси)-7-(3,3,3-трифторпропил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамида трифторацетат	600,1	A: 2,051 B: 2,045	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,53 (с, 1H), 8,40 (ушир. д, J=5,1 Гц, 1H), 8,24 (ушир. д, J=3,2 Гц, 1H), 8,16 - 8,10 (м, 2H), 7,66 (ушир. с, 2H), 7,58 (ушир. д, J=9,7 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,3, 5,0 Гц, 1H), 5,24 - 5,16 (м, 1H), 4,38 - 4,29 (м, 3H), 2,78 (дт, J=10,9, 5,4 Гц, 2H), 2,68 - 2,59 (м, 3H), 2,47 - 2,38 (м, 2H), 2,35 - 2,29 (м, 1H), 2,26 - 2,10 (м, 4H)
116		N-((αR)-6-(3-карбамоилпиридин-2-ил)оксин)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(E)-3,3,3-трифторпроп-1-ен-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамида трифторацетат	484,1	A: 2,433 B: 2,426	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,10 (ушир. с, 1H), 8,60 (ушир. с, 1H), 8,44 (ушир. с, 1H), 8,28 - 8,24 (м, 1H), 8,18 - 8,14 (м, 1H), 7,86 (ушир. д, J=9,3 Гц, 1H), 7,70 (ушир. с, 1H), 7,62 (ушир. с, 1H), 7,42 (ушир. д, J=15,8 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,4, 4,9 Гц, 1H), 6,91 - 6,82 (м, 1H), 5,21 (ушир. т, J=7,1 Гц, 1H), 4,42 - 4,33 (м, 1H), 2,65 (ушир. дд, J=10,9, 5,8 Гц, 1H), 2,46 - 2,42 (м, 1H), 2,33 (ушир. д, J=5,9 Гц, 1H), 2,28 - 2,12 (м, 4H)

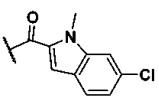
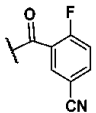
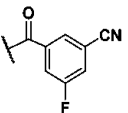
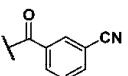
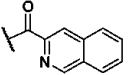
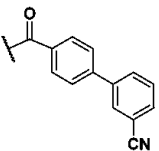
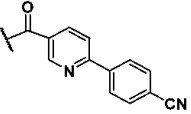
117		<i>N</i> -((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(3,3,3-трифторпропокси)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-индазол-3-карбоксамида трифторацетат	599,9	A: 1,987 B: 2,016	^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,49 (ушир. с, 1H), 8,26 (ушир. д, J=2,9 Гц, 1H), 8,15 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 7,97 (ушир. д, J=8,8 Гц, 1H), 7,69 (ушир. с, 1H), 7,63 (ушир. с, 1H), 7,30 (ушир. с, 1H), 7,17 - 7,05 (м, 2H), 6,88 (ушир. д, J=8,9 Гц, 1H), 5,24 - 5,18 (м, 1H), 4,70 - 4,64 (м, 2H), 4,43 - 4,35 (м, 1H), 4,29 (ушир. т, J=5,4 Гц, 2H), 2,99 (ушир. д, J=5,4 Гц, 2H), 2,87 - 2,80 (м, 2H), 2,69 - 2,63 (м, 1H), 2,48 - 2,38 (м, 2H), 2,33 - 2,17 (м, 5H)
118		<i>N</i> -((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(3,3,3-трифторпропил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида трифторацетат	488,2	A: 1,664 B: 1,663	^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,73 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,33 - 8,25 (м, 2H), 8,19 - 8,10 (м, 2H), 7,72 (ушир. с, 1H), 7,61 (ушир. с, 1H), 7,45 (ушир. д, J=9,1 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,17 - 7,06 (м, 2H), 5,22 (квинт, J=7,0 Гц, 1H), 4,38 (секст, J=8,0 Гц, 1H), 2,92 - 2,87 (м, 2H), 2,66 (ушир. дд, J=10,7, 6,1 Гц, 2H), 2,46 (ушир. с, 1H), 2,37 - 2,32 (м, 1H), 2,28 - 2,13 (м, 4H)
119		2-((αR)-6-(3-бром-5-(метилсульфонил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)оксиникотинамида трифторацетат	510,2	A: 1,453 B: 1,409	^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,99 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 8,34 (ушир. с, 2H), 8,27 - 8,22 (м, 2H), 8,16 (ушир. д, J=6,4 Гц, 1H), 7,67 (ушир. с, 1H), 7,60 (ушир. с, 1H), 7,10 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,25 - 5,19 (м, 1H), 4,35 (д кв, J=15,7, 7,9 Гц, 1H), 2,70 - 2,63 (м, 1H), 2,47 - 2,43 (м, 1H), 2,39 - 2,32 (м, 1H), 2,28 - 2,15 (м, 4H)
120		6-(2-(1H-имидазол-1-ил)этокси)- <i>N</i> -((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида трифторацетат	502,2	C: 3,74 D: 5,85	^1H -ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 9,11 (т, J=1,4 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,37 - 8,34 (м, 2H), 8,29 (дд, J=4,8, 2,1 Гц, 1H), 8,15 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,80 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,65 - 7,61 (м, 1H), 7,30 - 7,26 (м, 1H), 7,12 - 7,10 (м, 1H), 5,39 - 5,33 (м, 1H), 4,78 - 4,74 (м, 2H), 4,53 - 4,45 (м, 3H), 2,81 (дт, J=11,6, 5,9 Гц, 1H), 2,64 - 2,58 (м, 2H), 2,51 - 2,46 (м, 1H), 2,35 (дд, J=11,6, 7,2 Гц, 1H), 2,31 - 2,22 (м, 3H)
121		<i>N</i> -((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-(2-метоксизетокси)этокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида трифторацетат	510,1	A: 1,301 B: 1,253	^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,49 - 8,39 (м, 2H), 8,29 - 8,24 (м, 2H), 8,16 (ушир. д, J=6,1 Гц, 1H), 8,06 (ушир. д, J=9,8 Гц, 1H), 7,67 (ушир. с, 1H), 7,61 (ушир. с, 1H), 7,26 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,3, 5,2 Гц, 1H), 5,25 - 5,19 (м, 1H), 4,40 - 4,33 (м, 1H), 4,15 (ушир. с, 2H), 3,75 (ушир. с, 1H), 3,27 - 3,13 (м, 2H), 2,66 (дт, J=11,4, 5,6 Гц, 1H), 2,47 - 2,39 (м, 2H), 2,36 - 2,30 (м, 1H), 2,27 - 2,11 (м, 4H)
122		<i>N</i> -((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(4,4,4-трифторбutoкси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида трифторацетат	518,4	A: 1,742 B: 1,684	^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,43 (с, 2H), 8,33 (ушир. д, J=6,4 Гц, 1H), 8,25 (дд, J=4,7, 1,7 Гц, 1H), 8,15 (дд, J=7,4, 1,6 Гц, 1H), 8,06 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,69 (ушир. с, 1H), 7,63 (ушир. с, 1H), 7,26 (дд, J=9,6, 1,8 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,4, 4,9 Гц, 1H), 5,20 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,41 - 4,30 (м, 1H), 4,08 (ушир. т, J=5,9 Гц, 2H), 2,65 (дт, J=11,1, 5,7 Гц, 1H), 2,47 - 2,38 (м, 3H), 2,34 - 2,29 (м, 1H), 2,26 - 2,11 (м, 4H), 1,99 - 1,92 (м, 2H)
123		<i>N</i> -((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(3-гидрокси-3-метилбutoкси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида трифторацетат	508,2	A: 1,557 B: 1,565	^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,42 - 8,37 (м, 2H), 8,33 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,24 (дд, J=4,6, 1,5 Гц, 1H), 8,15 (дд, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 8,04 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,65 (ушир. с, 1H), 7,62 (ушир. с, 1H), 7,21 (дд, J=9,6, 1,7 Гц, 1H), 7,11 - 7,08 (м, 1H), 5,19 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,33 (секст, J=8,2 Гц, 1H), 4,04 (ушир. т, J=6,9 Гц, 2H), 2,64 (дт, J=11,2, 5,8 Гц, 1H), 2,47 - 2,39 (м, 2H), 2,34 - 2,30 (м, 1H), 2,26 - 2,11 (м, 4H), 1,92 (т, J=6,9 Гц, 2H), 1,18 - 1,13 (м, 6H)

124		<i>N</i> -((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропокси)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-3-карбоксамида трифторацетат	533,3	A: 1,216 B: 1,223	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,42 - 8,32 (м, 3H), 8,28 - 8,23 (м, 1H), 8,19 - 8,14 (м, 1H), 8,04 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,70 - 7,60 (м, 2H), 7,27 - 7,22 (м, 1H), 7,12 - 7,08 (м, 1H), 5,23 - 5,16 (м, 1H), 4,38 - 4,27 (м, 1H), 3,37 - 3,30 (м, 4H), 2,64 (дт, J=11,0, 5,8 Гц, 1H), 2,47 - 2,38 (м, 2H), 2,35 - 2,28 (м, 1H), 2,26 - 2,10 (м, 6H), 1,95 - 1,86 (м, 4H)
125		<i>N</i> -((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-(трифторметокси)этокси)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-3-карбоксамида трифторацетат	520,2	C: 9,01 D: 7,66	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,55 - 8,50 (м, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,29 - 8,22 (м, 2H), 8,16 (дд, J=7,5, 2,0 Гц, 1H), 8,09 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,69 (ушир. с, 1H), 7,58 (ушир. с, 1H), 7,28 (дд, J=9,7, 2,2 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,5, 4,8 Гц, 1H), 5,23 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 4,48 - 4,30 (м, 5H), 2,70 - 2,61 (м, 1H), 2,47 - 2,41 (м, 1H), 2,38 - 2,12 (м, 5H).
126		<i>N</i> -((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-((<i>S</i>)-2-оксооксазолидин-4-ил)этокси)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-3-карбоксамида трифторацетат	521,2	C: 6,81 D: 5,26	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,44 - 8,42 (м, 2H), 8,26 (дд, J=5,0, 2,2 Гц, 1H), 8,23 (д, J=7,7 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=7,4, 1,9 Гц, 1H), 8,07 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,68 (ушир. с, 1H), 7,58 (ушир. с, 1H), 7,26 (дд, J=9,6, 2,2 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,4, 4,7 Гц, 1H), 5,23 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 4,44 (т, J=8,3 Гц, 1H), 4,41 - 4,33 (м, 1H), 4,15 - 3,95 (м, 5H), 2,68 - 2,62 (м, 1H), 2,46 - 2,42 (м, 1H), 2,36 - 2,32 (м, 1H), 2,28 - 2,13 (м, 4H), 2,03 - 1,96 (м, 1H), 1,94 - 1,88 (м, 1H)
127		<i>N</i> -((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-3-карбоксамида трифторацетат	552,3	A: 1,395 B: 1,395	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,39 - 8,34 (м, 1H), 8,29 - 8,23 (м, 1H), 8,20 - 8,12 (м, 1H), 7,98 - 7,92 (м, 1H), 7,70 - 7,64 (м, 1H), 7,63 - 7,60 (м, 1H), 7,21 - 7,15 (м, 1H), 7,13 - 7,07 (м, 1H), 6,89 - 6,85 (м, 1H), 5,21 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,39 (д.кв, J=16,3, 8,1 Гц, 1H), 4,30 (с, 2H), 2,70 - 2,62 (м, 1H), 2,47 - 2,38 (м, 2H), 2,35 - 2,15 (м, 5H), 1,23 (с, 6H), 1,13 (с, 6H)
128		<i>N</i> -((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-(4-метилтиазол-5-ил)этокси)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-3-карбоксамида трифторацетат	533,0	A: 1,426 B: 1,198	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,81 (с, 1H), 8,47 - 8,40 (м, 2H), 8,38 - 8,33 (м, 1H), 8,27 - 8,22 (м, 1H), 8,15 (дд, J=7,4, 1,6 Гц, 1H), 8,08 - 8,02 (м, 1H), 7,71 - 7,61 (м, 2H), 7,26 - 7,20 (м, 1H), 7,13 - 7,08 (м, 1H), 5,24 - 5,16 (м, 1H), 4,39 - 4,29 (м, 1H), 4,20 (ушир. т, J=5,6 Гц, 2H), 3,27 - 3,21 (м, 2H), 2,64 (дт, J=11,0, 5,6 Гц, 1H), 2,46 - 2,42 (м, 1H), 2,35 - 2,10 (м, 8H)
129		2-(((αR)-6-(1-(пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамид	487,2	A: 1,38 B: 1,41	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,93 - 8,78 (м, 1H), 8,57 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,26 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,19 - 8,06 (м, 3H), 7,76 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,69 (ушир. с, 1H), 7,65 (ушир. с, 1H), 7,60 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=7,3, 5,0 Гц, 1H), 5,20 (с, 1H), 4,36 - 4,20 (м, 1H), 2,72 - 2,58 (м, 1H), 2,48 - 2,42 (м, 2H), 2,38 - 2,31 (м, 1H), 2,27 - 2,16 (м, 2H), 2,11 (д, J=10,4 Гц, 2H)

130		<i>N</i> -((α <i>R</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-2-(пиридин-2-ил)тиазол-4-карбоксамид, <i>bis</i> -трифторацетат	436,1	A: 1,46 B: 1,47	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,73 - 8,62 (м, 2H), 8,40 - 8,32 (м, 2H), 8,28 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,17 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,03 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,72 (ушир. с, 1H), 7,63 (ушир. с, 1H), 7,61 - 7,51 (м, 1H), 7,11 (дд, J=7,3, 5,0 Гц, 1H), 5,23 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,55 - 4,30 (м, 1H), 2,74 - 2,63 (м, 1H), 2,46 (ушир. с, 1H), 2,38 - 2,19 (м, 5H)
131		2-((α <i>R</i>)-6-(3-(<i>N</i> -метил- <i>N</i> -фенилсульфамонил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)оксиникотинамида трифторацетат	521,2	A: 1,74 B: 1,74	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,87 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,27 (д, J=3,1 Гц, 1H), 8,16 (т, J=7,9 Гц, 2H), 8,04 (с, 1H), 7,74 - 7,50 (м, 4H), 7,39 - 7,26 (м, 3H), 7,15 - 7,02 (м, 3H), 5,23 (т, J=7,0 Гц, 1H), 4,43 - 4,27 (м, 1H), 3,21 - 3,12 (м, 3H), 2,66 (дд, J=11,4, 6,0 Гц, 1H), 2,49 - 2,43 (м, 2H), 2,38 - 2,31 (м, 1H), 2,31 - 2,15 (м, 4H)
132		1-бензил- <i>N</i> -((α <i>R</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид, трифторацетат	482,1	A: 1,88 B: 1,90	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,57 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,28 (д, J=4,3 Гц, 1H), 8,17 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,74 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,69 (ушир. с, 1H), 7,61 (ушир. с, 1H), 7,43 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,37 - 7,30 (м, 2H), 7,30 - 7,20 (м, 4H), 7,16 - 7,08 (м, 1H), 5,75 (с, 2H), 5,23 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,51 - 4,38 (м, 1H), 2,67 (дд, J=11,4, 5,6 Гц, 1H), 2,52 - 2,40 (м, 3H), 2,37 - 2,25 (м, 3H), 2,25 (с, 1H)
133		2-((α <i>R</i>)-6-(3-(2-метилтиазол-4-ил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)оксиникотинамида трифторацетат	499,1	A: 1,51 B: 1,50	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,74 (ушир. д, J=7,2 Гц, 1H), 8,37 - 8,23 (м, 2H), 8,21 - 7,89 (м, 3H), 7,85 - 7,63 (м, 3H), 7,51 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=7,4, 5,0 Гц, 1H), 5,21 (ушир. т, J=7,0 Гц, 1H), 4,49 - 4,26 (м, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,68 - 2,60 (м, 1H), 2,39 - 2,30 (м, 1H), 2,26 - 2,09 (м, 4H);
134		2-((α <i>R</i>)-6-(3-(1H-пиразол-1-ил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)оксиникотинамида трифторацетат	418,1	A: 1,35 B: 1,37	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,78 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,49 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,34 - 8,08 (м, 3H), 7,95 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 7,85 - 7,74 (м, 1H), 7,71 - 7,52 (м, 3H), 7,11 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 6,58 (с, 1H), 5,22 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,48 - 4,22 (м, 1H), 3,71 - 3,55 (м, 1H), 2,81 - 2,64 (м, 1H), 2,40 - 2,13 (м, 4H)
135		<i>N</i> -((α <i>R</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-4-метил-2-(пиридин-3-ил)тиазол-5-карбоксамид, <i>bis</i> -трифторацетат	450,1	A: 1,26 B: 1,09	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,10 (с, 1H), 8,77 - 8,51 (м, 2H), 8,38 - 8,23 (м, 2H), 8,16 (дд, J=7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,64 (ушир. д, J=9,5 Гц, 2H), 7,56 (дд, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,21 (т, J=7,0 Гц, 1H), 4,41 - 4,18 (м, 1H), 2,73 - 2,56 (м, 3H), 2,26 - 1,93 (м, 3H)
136		<i>N</i> -((α <i>R</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-2-(4-метоксифенил)тиазол-4-карбоксамид, трифторацетат	465,1	A: 1,74 B: 1,77	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,63 (ушир. д, J=7,7 Гц, 1H), 8,34 - 7,94 (м, 5H), 7,67 (ушир. д, J=16,0 Гц, 2H), 7,22 - 6,85 (м, 3H), 5,21 (ушир. т, J=7,1 Гц, 1H), 4,49 - 4,28 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,16 (д, J=5,1 Гц, 1H), 2,67 (дт, J=11,0, 5,7 Гц, 1H), 2,39 - 2,12 (м, 5H)
138		2-((α <i>R</i>)-6-(2-(<i>N</i> -изопропилсульфамонил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)оксиникотинамида трифторацетат	473,0	A: 1,52 B: 1,53	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,96 (ушир. д, J=6,5 Гц, 1H), 8,27 (дд, J=4,8, 1,9 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,89 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,80 - 7,47 (м, 6H), 7,11 (дд, J=7,4, 4,9 Гц, 1H), 5,44 - 5,07 (м, 1H), 4,47 - 4,13 (м, 1H), 3,30 (дт, J=12,9, 6,6 Гц, 1H), 2,78 - 2,61 (м, 2H), 2,41 - 2,06 (м, 6H), 0,96 (д, J=6,4 Гц, 6H)
139		<i>N</i> -((α <i>R</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-хлор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, трифторацетат	494,1	A: 1,58 B: 1,61	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,09 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,32 - 8,11 (м, 2H), 7,81 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,70 - 7,54 (м, 3H), 7,11 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,21 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,44 - 4,27 (м, 1H), 3,70 (ушир. д, J=5,8 Гц, 1H), 2,66 (дт, J=12,1, 6,2 Гц, 1H), 2,31 - 2,08 (м, 4H), 1,20 - 1,10 (м, 2H)

140		2-(((αR)-6-(2-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамида трифторацетат	467,9	A: 1,54 B: 1,42	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,54 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=4,6, 1,8 Гц, 1H), 8,17 (дд, J=7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,87 (д, J=6 Гц, 1H), 7,77 - 7,44 (м, 8H), 7,21 (ушир. с, 2H), 7,10 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,17 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 4,39 - 4,04 (м, 1H), 2,61 (дт, J=11,3, 5,6 Гц, 1H), 2,41 - 2,31 (м, 2H), 2,32 - 2,23 (м, 1H), 2,20 (ушир. дд, J=11,4, 7,5 Гц, 1H), 2,12 - 1,95 (м, 3H)
141		2-(((αR)-6-(3-(1H-имидазол-1-ил)метил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамида трифторацетат	432,1	A: 1,14 B: 0,92	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,66 (ушир. д, J=6,6 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=4,8, 1,8 Гц, 1H), 8,15 (дд, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,87 - 7,59 (м, 4H), 7,53 - 7,31 (м, 2H), 7,11 (дд, J=7,4, 4,9 Гц, 2H), 5,45 - 5,04 (м, 3H), 4,54 - 4,21 (м, 1H), 3,85 (ушир. с, 1H), 2,75 - 2,58 (м, 1H), 2,48 - 2,39 (м, 1H), 2,36 - 2,28 (м, 1H), 2,27 - 2,11 (м, 3H), дополнительные пики под пиками воды/DMSO
142		2-(((αR)-6-(3-(5-метил-1H-тетразол-1-ил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамида трифторацетат	434,1	A: 1,22 B: 1,17	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,88 (ушир. д, J=6,5 Гц, 1H), 8,25 (дд, J=4,8, 1,7 Гц, 1H), 8,15 (дд, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 8,11 - 8,02 (м, 2H), 7,86 - 7,79 (м, 1H), 7,77 - 7,71 (м, 1H), 7,67 (ушир. д, J=6,3 Гц, 2H), 7,11 (дд, J=7,4, 5,0 Гц, 1H), 5,20 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,36 (секст, J=7,9 Гц, 1H), 2,74 - 2,63 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,47 - 2,42 (м, 1H), 2,40 - 2,32 (м, 1H), 2,30 - 2,23 (м, 1H), 2,21 - 2,09 (м, 3H)
143		2-(((αR)-6-(2-(4-метоксифенил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамида трифторацетат	486,1	A: 1,85 B: 1,79	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,54 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 8,25 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,67 (ушир. д, J=8,4 Гц, 2H), 7,34 - 7,19 (м, 4H), 7,16 - 7,03 (м, 3H), 6,82 (ушир. д, J=8,4 Гц, 2H), 5,19 (ушир. т, J=7,1 Гц, 1H), 4,37 - 4,24 (м, 1H), 3,78 - 3,69 (м, 3H), 2,96 - 2,80 (м, 2H), 2,76 - 2,59 (м, 3H), 2,48 - 2,41 (м, 2H), 2,39 - 2,30 (м, 1H), 2,23 (ушир. дд, J=11,2, 7,4 Гц, 1H), 2,19 - 2,04 (м, 3H)
144		4-(benzo[d]тиазол-2-ил)-N-((αR)-6-(3-(карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)тиазол-2-карбоксамида трифторацетат	492,1	A: 1,88 B: 1,82	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,14 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,25 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,16 (т, J=6,9 Гц, 2H), 8,06 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,67 (ушир. с, 1H), 7,63 (ушир. с, 1H), 7,58 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,50 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=7,5, 5,0 Гц, 1H), 5,21 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,41 - 4,32 (м, 1H), 3,80 - 3,68 (м, 1H), 2,67 (дт, J=11,6, 5,8 Гц, 1H), 2,55 - 2,53 (м, 1H), 2,49 - 2,41 (м, 1H), 2,38 - 2,31 (м, 2H), 2,30 - 2,16 (м, 2H)
145		N-((αR)-6-((3-(карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-4-(пиридин-2-ил)тиазол-2-карбоксамида трифторацетат	436,1	A: 1,52 B: 1,11	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,10 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 8,61 (ушир. д, J=4,6 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,30 - 8,24 (м, 1H), 8,16 (дд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 8,00 - 7,88 (м, 1H), 7,68 (ушир. с, 1H), 7,63 (ушир. с, 1H), 7,41 (дд, J=6,9, 5,0 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,21 (ушир. т, J=7,2 Гц, 1H), 4,44 - 4,26 (м, 1H), 3,95 - 3,73 (м, 2H), 3,16 (ушир. д, J=4,0 Гц, 1H), 2,72 - 2,63 (м, 1H), 2,55-2,50 (м, 2H), 2,40 - 2,30 (м, 2H), 2,28 - 2,15 (м, 1H)
146		N-((αR)-6-((3-(карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-2-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)тиазол-4-карбоксамида трифторацетат	489,2	A: 1,57 B: 1,50	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,01 (ушир. д, J=5,6 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,27 (ушир. д, J=3,0 Гц, 1H), 8,22 - 8,10 (м, 1H), 7,83 - 7,66 (м, 3H), 7,63 (ушир. с, 1H), 7,45 - 7,37 (м, 1H), 7,35 - 7,28 (м, 1H), 7,11 (дд, J=7,3, 5,0 Гц, 1H), 5,23 (квинт, J=6,9 Гц, 1H), 4,39 - 4,30 (м, 1H), 4,26 (с, 3H), 2,74 - 2,61 (м, 1H), 2,55 (с, 2H), 2,42 - 2,33 (м, 1H), 2,31 - 2,14 (м, 4H)
147		2-(((αR)-6-(3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамида трифторацетат	434,1	A: 1,46 B: 1,40	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,93 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,29 - 8,11 (м, 4H), 7,76 - 7,59 (м, 3H), 7,11 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,23 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,44 - 4,33 (м, 1H), 3,66 - 3,55 (м, 1H), 2,67 (дт, J=11,2, 5,8 Гц, 1H), 2,55 - 2,49 (м, 6H), 2,41 - 2,32 (м, 1H), 2,30 - 2,17 (м, 4H)

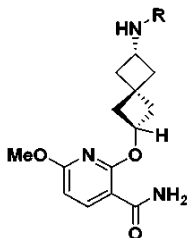
148		2-(((αR)-6-(2-хлор-4-фтор-5-сульфамойлбензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамида трифторацетат	482,8	A: 1,19 B: 1,14	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,88 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,25 (дд, J=4,9, 1,8 Гц, 1H), 8,15 (дд, J=7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,80 - 7,70 (м, 2H), 7,64 (ушир. с, 2H), 7,10 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,20 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,25 (секст, J=7,8 Гц, 1H), 2,64 (дт, J=11,2, 5,8 Гц, 1H), 2,55 (с, 1H), 2,49 - 2,41 (м, 2H), 2,40 - 2,29 (м, 1H), 2,23 (ушир. дд, J=11,4, 7,2 Гц, 1H), 2,18 (ушир. дд, J=11,7, 7,5 Гц, 1H), 2,12 - 2,01 (м, 2H)
149		N-((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидробензо[d]изотиазол-6-карбоксамид-1,1-диоксид, трифторацетат	457,2	A: 1,05 B: 1,11	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,96 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,32 - 8,23 (м, 2H), 8,16 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,85 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,66 (ушир. с, 1H), 7,63 (ушир. с, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,11 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 5,22 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,45 - 4,24 (м, 1H), 2,66 (ушир. дд, J=11,4, 6,0 Гц, 1H), 2,41 - 2,33 (м, 1H), 2,28 - 2,10 (м, 4H).
150		2-(((αR)-6-(4-фтор-3-сульфамойлбензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамида трифторацетат	448,9	A: 1,06 B: 1,05	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,87 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,35 - 8,24 (м, 2H), 8,20 - 8,05 (м, 2H), 7,73 - 7,57 (м, 2H), 7,52 (ушир. т, J=9,3 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=7,2, 5,0 Гц, 1H), 5,22 (квинт, J=7,0 Гц, 1H), 4,35 (секст, J=7,9 Гц, 1H), 2,66 (дт, J=10,8, 5,5 Гц, 1H), 2,53 (м, 3H), 2,47 - 2,40 (м, 1H), 2,38 - 2,31 (м, 1H), 2,30 - 2,12 (м, 4H)
151		N-((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбоксамид трифторацетат	436,0	A: 0,88 B:	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,61 (ушир. д, J=6,5 Гц, 1H), 8,27 (дд, J=4,8, 1,7 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,71 (ушир. с, 1H), 7,63 (ушир. с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,57 (ушир. д, J=8,4 Гц, 1H), 7,29 - 7,02 (м, 2H), 5,21 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 4,33 (д.кв, J=16,1, 8,0 Гц, 1H), 2,71 - 2,61 (м, 1H), 2,49 - 2,38 (м, 2H), 2,37 - 2,30 (м, 1H), 2,29 - 2,21 (м, 1H), 2,21 - 2,10 (м, 3H)
152		2-(((αR)-6-(4-хлор-3-сульфамойлбензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамида трифторацетат	465,1	A: 1,16 B: 1,15	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,94 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 8,33 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,26 - 8,19 (м, 1H), 8,15 (дд, J=7,3, 1,5 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=8,1, 1,7 Гц, 1H), 7,85 - 7,63 (м, 3H), 7,56 (ушир. с, 1H), 7,10 (дд, J=7,5, 5,0 Гц, 1H), 5,17 (квинт, J=7,0 Гц, 1H), 4,41 - 4,20 (м, 1H), 2,79 - 2,62 (м, 1H), 2,62 (ушир. с, 1H), 2,49 - 2,38 (м, 2H), 2,37 - 2,28 (м, 1H), 2,21 (ушир. дд, J=11,4, 7,5 Гц, 1H), 2,18 - 2,06 (м, 3H)
153		N-((αR)-6-((3-хлорпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксамид трифторацетат	426,2	A: 1,58 B: 1,38	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,86 (с, 1H), 8,56 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 8,37 - 8,25 (м, 2H), 8,17 (дд, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,89 - 7,55 (м, 3H), 7,40 (дд, J=9,6, 1,7 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,22 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 4,53 - 4,24 (м, 1H), 3,60 - 3,35 (м, 1H), 2,66 (дт, J=11,2, 5,5 Гц, 1H), 2,48 - 2,44 (м, 1H), 2,41 (ушир. дд, J=10,7, 7,3 Гц, 1H), 2,33 - 2,09 (м, 4H)

154		<i>N</i> -((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-хлор-1-метил-1H-индол-2-карбоксамид	439,1	A: 1,848 B: 1,869	1H-ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,70 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,26 (ушир. д, J=4,6 Гц, 1H), 8,16 (ушир. д, J=5,8 Гц, 1H), 7,67 - 7,61 (м, 3H), 7,12 - 7,08 (м, 2H), 5,22 (ушир. т, J=7,2 Гц, 1H), 4,38 - 4,21 (м, 1H), 3,92 (с, 2H), 3,61 - 3,54 (м, 4H), 2,68 - 2,63 (м, 1H), 2,46 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 2,34 (ушир. с, 1H), 2,27 - 2,16 (м, 3H), 1,31 - 1,29 (м, 1H)
155		2-(((αR)-6-(5-циано-2-фторбензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамид	395,0	A: 1,295 B: 1,275	1H-ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,86 - 8,79 (м, 1H), 8,29 - 8,23 (м, 1H), 8,18 - 8,12 (м, 1H), 8,06 - 7,97 (м, 1H), 7,74 - 7,60 (м, 1H), 7,52 (ушир. т, J=9,0 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=7,4, 4,9 Гц, 1H), 5,20 (ушир. т, J=7,1 Гц, 1H), 4,34 - 4,24 (м, 1H), 3,67 - 3,57 (м, 4H), 2,55 - 2,47 (м, 1H), 2,49 - 2,44 (м, 1H), 2,38 - 2,32 (м, 1H), 2,27 - 2,08 (м, 1H)
156		2-(((αR)-6-(3-циано-4-фторбензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамид	395,1	A: 1,388 B: 1,363	1H-ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,84 (ушир. д, J=6,6 Гц, 1H), 8,39 - 8,30 (м, 1H), 8,29 - 8,23 (м, 1H), 8,22 - 8,14 (м, 2H), 7,69 (ушир. с, 1H), 7,66 - 7,58 (м, 2H), 7,11 (дд, J=7,4, 4,9 Гц, 1H), 5,21 (ушир. т, J=7,1 Гц, 1H), 4,38 - 4,26 (м, 1H), 3,89 (с, 1H), 2,89 - 2,59 (м, 1H), 2,49 - 2,42 (м, 2H), 2,39 - 2,30 (м, 1H), 2,28 - 2,13 (м, 4H)
157		2-(((αR)-6-(3-циано-5-фторбензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамид	395,1	A: 1,416 B: 1,388	1H-ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,89 (ушир. д, J=6,6 Гц, 1H), 8,26 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,19 - 8,12 (м, 1H), 8,04 (ушир. д, J=7,4 Гц, 1H), 7,98 (ушир. д, J=9,3 Гц, 1H), 7,71 (ушир. с, 1H), 7,62 (ушир. с, 1H), 7,11 (дд, J=7,4, 4,9 Гц, 1H), 5,22 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,40 - 4,29 (м, 1H), 2,66 (дт, J=11,1, 5,5 Гц, 1H), 2,58 - 2,53 (м, 3H), 2,40 - 2,33 (м, 1H), 2,49 - 2,32 (м, 1H), 2,29 - 2,14 (м, 2H)
158		2-(((αR)-6-(3-цианобензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамид	377,1	A: 1,308 B: 1,302	1H-ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,84 - 8,75 (м, 1H), 8,24 (ушир. с, 1H), 8,19 - 8,10 (м, 1H), 7,97 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 7,67 (ушир. д, J=6,1 Гц, 2H), 7,09 (ушир. д, J=4,9 Гц, 1H), 5,21 (ушир. д, J=5,8 Гц, 1H), 2,71 - 2,63 (м, 2H), 2,38 - 2,09 (м, 6H)
159		<i>N</i> -((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)изохинолин-3-карбоксамид	403,3	A: 1,745 B: 1,734	1H-ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,10 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 8,50 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,24 (ушир. д, J=3,1 Гц, 1H), 8,18 - 8,13 (м, 2H), 8,07 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,02 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,85 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,75 (ушир. с, 1H), 7,69 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,58 (ушир. с, 1H), 7,11 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,19 (т, J=7,0 Гц, 1H), 4,45 - 4,33 (м, 1H), 3,16 (д, J=4,3 Гц, 1H), 2,67 (дт, J=11,4, 5,8 Гц, 1H), 2,48 - 2,43 (м, 1H), 2,39 - 2,33 (м, 1H), 2,31 - 2,15 (м, 4H)
160		2-(((αR)-6-(3'-циано-[1,1'-бифенил]-4-илкарбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамид	453,3	A: 1,733 B: 1,737	1H-ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,74 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,26 (ушир. д, J=3,4 Гц, 1H), 8,22 - 8,12 (м, 3H), 8,08 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 7,94 - 7,81 (м, 3H), 7,74 - 7,56 (м, 3H), 7,11 (дд, J=7,3, 5,2 Гц, 1H), 5,23 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,53 - 4,34 (м, 1H), 2,75 - 2,60 (м, 1H), 2,49 - 2,44 (м, 1H), 2,37 (ушир. т, J=11,6 Гц, 1H), 2,30 - 2,16 (м, 4H)
161		<i>N</i> -((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(4-цианофенил)никотинамид	454,4	A: 1,418 B: 1,469	1H-ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,06 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,95 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,26 (ушир. д, J=3,4 Гц, 1H), 8,16 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,04 - 7,95 (м, 4H), 7,66 (с, 1H), 7,64 (ушир. с, 1H), 7,11 (т, J=6,5 Гц, 1H), 5,35 - 5,17 (м, 1H), 4,47 - 4,27 (м, 1H), 2,75 - 2,60 (м, 1H), 2,45 - 2,34 (м, 1H), 2,31 - 2,14 (м, 4H)

162		2-(((αR)-6-(3'-фтор-[1,1'-бибензил]-4-илкарбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)оксиникотинамид	446,3	A: 1,847	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,75 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,26 (ушир. д, J=3,1 Гц, 1H), 8,16 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,84 (ушир. д, J=7,6 Гц, 2H), 7,65 (ушир. с, 2H), 7,62 - 7,51 (м, 4H), 7,23 (ушир. т, J=7,9 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=7,3, 5,2 Гц, 1H), 5,22 (ушир. т, J=7,2 Гц, 1H), 4,44 - 4,27 (м, 1H), 3,17 (д, J=4,9 Гц, 1H), 2,67 (ушир. дд, J=11,7, 6,0 Гц, 1H), 2,49 - 2,42 (м, 1H), 2,36 (ушир. д, J=5,2 Гц, 1H), 2,29 - 2,14 (м, 4H)
163		2-(((αR)-6-(2,2-диметил-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)оксиникотинамид	422,0	A: 1,766 B: 1,727	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,27 (ушир. д, J=2,7 Гц, 1H), 8,17 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 7,87 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 7,69 (ушир. с, 1H), 7,59 (ушир. д, J=7,9 Гц, 2H), 7,35 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=7,5, 5,0 Гц, 1H), 6,91 (т, J=7,6 Гц, 1H), 5,23 (квинт, J=6,9 Гц, 1H), 4,37 - 4,28 (м, 1H), 3,07 (с, 2H), 2,74 - 2,59 (м, 1H), 2,48 - 2,37 (м, 1H), 2,31 - 2,20 (м, 2H), 2,12 - 2,02 (м, 2H), 1,50 (ушир. д, J=4,0 Гц, 6H)
164		N-(((αR)-6-(3-карбамоилпиридин-2-ил)оксин)спиро[3.3]гептан-2-ил)-4-метил-2-фенилсказол-5-карбоксамид	433,1	A: 1,649 B: 1,612	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) Shift 8,64 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,27 (ушир. д, J=2,7 Гц, 1H), 8,17 (ушир. д, J=5,5 Гц, 2H), 7,69 (ушир. с, 1H), 7,64 - 7,54 (м, 3H), 7,11 (дд, J=7,3, 5,2 Гц, 1H), 5,24 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,51 - 4,31 (м, 1H), 2,74 - 2,60 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,38 - 2,20 (м, 4H), 1,00 (д, J=6,4 Гц, 1H)
165		N-(((αR)-6-(3-карбамоилпиридин-2-ил)оксин)спиро[3.3]гептан-2-ил)-5-фенилсказол-4-карбоксамид	419,3	A: 1,743 B: 1,723	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,60 - 8,48 (м, 1H), 8,33 - 8,22 (м, 1H), 8,17 (ушир. д, J=7,6 Гц, 3H), 7,69 - 7,60 (ушир. с, 1H), 7,54 - 7,44 (м, 2H), 7,11 (дд, J=7,5, 5,0 Гц, 1H), 5,22 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 4,42 - 4,30 (м, 1H), 2,65 (дт, J=11,2, 5,8 Гц, 1H), 2,34 - 2,16 (м, 5H), 1,23 (с, 2H)
166		N-(((αR)-6-(3-карбамоилпиридин-2-ил)оксин)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-(2-гидрокси-2-метилпропокси)имидазо[1,2-а]пирин-3-карбоксамид	480,43	A: 1,22 B: 1,01	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,25 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,49 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,27 (дд, J=4,9, 1,8 Гц, 1H), 8,20 - 8,10 (м, 2H), 7,74 - 7,55 (м, 2H), 7,11 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 7,01 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,83 (дд, J=7,6, 2,1 Гц, 1H), 5,23 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,45 - 4,28 (м, 1H), 3,83 (с, 2H), 2,66 (ушир. дд, J=11,9, 5,8 Гц, 1H), 2,50 - 2,41 (м, 2H), 2,40 - 2,31 (м, 1H), 2,30 - 2,10 (м, 4H), 1,91 (с, 1H), 1,22 (с, 6H)

Следующие примеры, представленные в табл. 5, получали с использованием методики, аналогичной использованной для получения примера 42. Промежуточный продукт 126 сочетали с карбоновой кислотой. Карбоновые кислоты были коммерчески доступными или были синтезированы, как описано выше. Могут быть использованы различные основания, отличные от описанных в примере 42, такие как TEA, DBU или DABCO. Могут быть использованы различные агенты сочетания, отличные от описанных в примере 42, такие как EDCI, BOP или T3P.

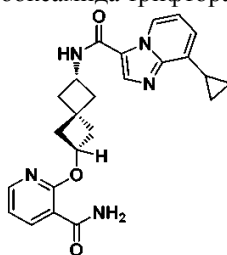
Таблица 5



Пример	R	Название	LCMS (M+H) ⁺	Способ HPLC, RT (мин)	¹ H-ЯМР
167		N-(((αR)-6-(3-карбамоил-6-метоксипиридин-2-ил)оксин)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пироло[1,5-а]пирин-3-карбоксамид	550,3	A: 1,649 B: 1,661	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,49 (с, 1H), 8,27 (ушир. д, J=7,5 Гц, 1H), 8,16 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,02 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,55 - 7,51 (м, 1H), 7,45 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,40 - 7,35 (м, 1H), 6,48 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,19 (с, 1H), 4,42 - 4,33 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,78 (с, 2H), 3,46 - 3,40 (м, 1H), 2,76 - 2,69 (м, 1H), 2,59 (ушир. с, 1H), 2,45 - 2,41 (м, 1H), 2,38 - 2,24 (м, 3H), 2,16 (с, 2H), 1,51 - 1,41 (м, 2H), 1,23 (с, 6H), 1,07 - 1,01 (м, 2H)

168		<i>N</i> -((α <i>R</i>)-6-((3-карбамоил-6-метоксипиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-7-(3,3,3-трифторпропил)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	606,1	A: 1,842 B: 1,862	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,56 (с, 1H), 8,32 (ушир. д, J=7,5 Гц, 1H), 8,17 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,13 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,59 - 7,55 (м, 2H), 7,38 (ушир. с, 1H), 6,49 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,20 (т, J=7,1 Гц, 1H), 4,42 - 4,37 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,85 (с, 2H), 2,76 - 2,67 (м, 3H), 2,56 - 2,53 (м, 1H), 2,48 - 2,45 (м, 1H), 2,38 - 2,27 (м, 3H), 2,18 (ушир. т, J=9,9 Гц, 2H), 1,24 (с, 6H)
169		<i>N</i> -((α <i>R</i>)-6-((3-карбамоил-6-метоксипиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-5-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-3-карбоксамид	512,11	A: 1,678 B: 1,743	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,50 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,16 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=9,1, 4,2 Гц, 1H), 7,75 (ушир. д, J=6,9 Гц, 1H), 7,53 (ушир. с, 1H), 7,39 (ушир. с, 1H), 7,33 (т, J=8,8 Гц, 1H), 6,49 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,19 (т, J=7,1 Гц, 1H), 4,45 - 4,37 (м, 2H), 3,90 (с, 2H), 2,75 - 2,70 (м, 1H), 2,56 - 2,53 (м, 4H), 2,47 - 2,42 (м, 1H), 2,35 - 2,24 (м, 4H), 1,23 (с, 2H), 1,17 - 1,11 (м, 6H)

Пример 170. Получение *N*-((α*R*)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-8-циклопропилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид трифторацетата



Пример 42С (10 мг, 0,040 ммоль) суспендировали в безводном толуоле (1 мл), а затем при к.т. по каплям добавляли триметиалюминий (2,0 М в толуоле) (0,061 мл, 0,121 ммоль). Спустя 5 мин добавляли этил-8-циклопропилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат (11,2 мг, 0,049 ммоль) и перемешивали полную смесь при 120°C в течение 30 мин. После этого реакционную смесь охлаждали до к.т., осторожно гасили добавлением TFA, концентрировали и очищали методом хроматографии с обращенной фазой с получением целевого продукта (1,3 мг, 5,9%).

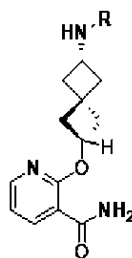
MS (ESI) *m/z*: 430,3 (*M*+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,31 (д, J=6,2 Гц, 1H), 8,70 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,28 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,17 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,73 (ушир. с, 1H), 7,61 (ушир. с, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,13-7,05 (м, 4H), 5,30-5,20 (м, 1H), 4,45-4,37 (м, 1H), 2,74-2,63 (м, 1H), 2,37 (ушир. с, 1H), 2,31-2,17 (м, 4H), 1,08 (д, J=7,9 Гц, 2H), 0,97 (д, J=3,8 Гц, 2H).

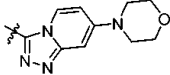
Согласно аналитической HPLC RT = 1,517 мин (Способ А) и RT = 1,206 мин (Способ В), чистота = 100%.

Следующие примеры, представленные в табл. 6, получали с использованием методики, которую использовали для получения примера 170. Пример 42С сочетали со сложным эфиром с использованием триметиалюминия.

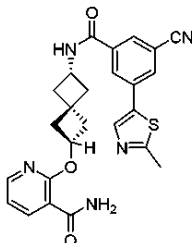
Таблица 6



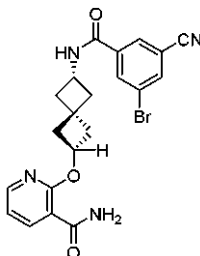
Пример	R	Название	LCMS (M+H) ⁺	Способ HPLC, RT (мин)	¹ H-ЯМР
171		6-(бензилокси)- <i>N</i> -((<i>αR</i>)-6-((3-карбаомилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(диформетил)-1H-индазол-3-карбоксамида трифторацетат	548,2	A: 2,142 B: 2,148	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,82 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 8,25 (ушир. д, J=2,7 Гц, 1H), 8,15 (дд, J=7,2, 5,3 Гц, 1H), 8,07 - 8,02 (м, 1H), 7,64 (ушир. д, J=10,4 Гц, 2H), 7,48 (ушир. д, J=7,3 Гц, 2H), 7,43 - 7,38 (м, 3H), 7,35 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 7,13 - 7,08 (м, 2H), 5,24 - 5,17 (м, 3H), 4,42 - 4,36 (м, 1H), 2,65 (дт, J=10,9, 5,4 Гц, 1H), 2,45 - 2,40 (м, 1H), 2,34 - 2,15 (м, 6H)
172		6-бром- <i>N</i> -((<i>αR</i>)-6-((3-карбаомилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(диформетил)-1H-индазол-3-карбоксамида трифторацетат	520,2	A: 2,020 B: 2,019	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,96 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,25 - 8,10 (м, 4H), 7,67 - 7,59 (м, 2H), 7,26 - 7,03 (м, 3H), 5,21 (ушир. т, J=7,2 Гц, 1H), 4,45 - 4,37 (м, 1H), 2,66 (ушир. дд, J=11,4, 6,0 Гц, 1H), 2,46 - 2,41 (м, 1H), 2,34 - 2,17 (м, 5H)
173		<i>N</i> -((<i>αR</i>)-6-((3-карбаомилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-фтор-1-метил-1H-индазол-3-карбоксамида трифторацетат	424,1	A: 1,669 B: 1,658	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,56 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 8,25 (ушир. д, J=3,1 Гц, 1H), 8,16 - 8,09 (м, 2H), 7,64 (ушир. с, 2H), 7,55 (ушир. д, J=8,5 Гц, 1H), 7,15 - 7,08 (м, 2H), 5,19 (квинт, J=7,0 Гц, 1H), 4,38 (секстет, J=8,1 Гц, 1H), 4,05 (с, 3H), 2,65 (дт, J=11,1, 5,7 Гц, 1H), 2,47 - 2,35 (м, 2H), 2,32 - 2,14 (м, 5H)
174		6-фтор-1-(² H ₃)метил- <i>N</i> -[(<i>αR</i>)-6-((3-карбаомилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-1H-индазол-3-карбоксамида трифторацетат	427,1	A: 1,673 B: 1,656	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,55 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 8,26 - 8,23 (м, 1H), 8,17 - 8,09 (м, 2H), 7,64 (ушир. с, 2H), 7,57 - 7,53 (м, 1H), 7,15 - 7,08 (м, 2H), 5,22 - 5,16 (м, 1H), 4,42 - 4,34 (м, 1H), 2,65 (дт, J=11,0, 5,8 Гц, 1H), 2,46 - 2,38 (м, 2H), 2,33 - 2,15 (м, 5H)
175		<i>N</i> -((<i>αR</i>)-6-((3-карбаомилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(2,2-дифторэтил)-6-фтор-1H-индазол-3-карбоксамида трифторацетат	474,1	A: 1,742 B: 1,647	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,61 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 8,26 (ушир. д, J=3,1 Гц, 1H), 8,18 - 8,14 (м, 2H), 7,71 - 7,58 (м, 3H), 7,18 (ушир. т, J=9,0 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,0, 5,2 Гц, 1H), 6,59 - 6,34 (м, 1H), 5,25 - 5,18 (м, 1H), 5,01 - 4,94 (м, 2H), 4,41 (секстет, J=8,1 Гц, 1H), 2,66 (дт, J=10,9, 5,7 Гц, 1H), 2,47 - 2,38 (м, 2H), 2,33 - 2,17 (м, 5H)
176		6-фтор-2-(² H ₃)метил- <i>N</i> -[(<i>αR</i>)-6-((3-карбаомилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-2H-индазол-3-карбоксамида трифторацетат	427,2	A: 1,451 B: 1,421	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,89 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 8,26 (ушир. д, J=3,1 Гц, 1H), 8,16 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 7,79 (ушир. дд, J=9,0, 5,3 Гц, 1H), 7,70 - 7,64 (м, 1H), 7,62 (ушир. с, 1H), 7,40 (ушир. д, J=9,2 Гц, 1H), 7,16 - 7,04 (м, 3H), 5,26 - 5,19 (м, 1H), 4,45 - 4,37 (м, 1H), 2,71 - 2,64 (м, 1H), 2,42 - 2,36 (м, 1H), 2,29 - 2,18 (м, 4H)
177		<i>N</i> -((<i>αR</i>)-6-((3-карбаомилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(диформетил)-6-(3-метоксифенил)-1H-индазол-3-карбоксамида трифторацетат	548,1	A: 2,139 B: 2,146	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,93 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 8,46 - 8,20 (м, 3H), 8,17 (ушир. с, 2H), 7,77 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 7,68 (ушир. с, 1H), 7,61 (ушир. с, 1H), 7,47 - 7,42 (м, 1H), 7,37 - 7,30 (м, 2H), 7,10 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 7,02 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 5,23 (квинт, J=7,0 Гц, 1H), 4,49 - 4,41 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,68 (дт, J=10,8, 5,6 Гц, 1H), 2,47 - 2,42 (м, 1H), 2,36 - 2,18 (м, 5H)
178		<i>N</i> -((<i>αR</i>)-6-((3-карбаомилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-(пирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-карбоксамида	462,02	A: 1,48 B: 1,15	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,07 (ушир. с, 1H), 8,87 (ушир. д, J=7,7 Гц, 1H), 8,34 - 8,20 (м, 1H), 8,16 (дд, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,84 - 7,54 (м, 2H), 7,11 (дд, J=7,4, 4,9 Гц, 1H), 6,81 (ушир. д, J=7,7 Гц, 1H), 6,38 (ушир. с, 1H), 5,20 (квинт, J=6,9 Гц, 1H), 4,52 - 4,24 (м, 1H), 3,35 (ушир. с, 4H), 2,70 - 2,62 (м, 1H), 2,48 - 2,38 (м, 2H), 2,34 - 2,13 (м, 5H), 1,97 (ушир. с, 4H)

179		<i>N</i> -((6 <i>R</i>)-6-((3-карбамоилпирдин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-морфолино-[1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i>]пиридин-3-карбоксамид	478,41	A: 1,18 B: 1,02	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,24 - 9,06 (м, 1H), 8,90 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,26 (ушир. д, J=3,1 Гц, 1H), 8,19 - 8,12 (м, 1H), 7,64 (ушир. д, J=17,7 Гц, 2H), 7,19 - 7,06 (м, 2H), 6,88 (с, 1H), 5,21 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,39 (д кв, J=16,2, 8,0 Гц, 1H), 3,87 - 3,64 (м, 4H), 3,32 (ушир. д, J=4,3 Гц, 4H), 2,66 (дт, J=11,1, 5,4 Гц, 1H), 2,48 - 2,39 (м, 2H), 2,36 - 2,11 (м, 5H)
-----	---	--	--------	--------------------	--

Пример 180. Получение 2-(((6*R*)-6-(3-циано-5-(2-метилтиазол-5-ил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)оксиг)никотинамида трифторацетата



Пример 180A. Получение 2-(((6*R*)-6-(3-бром-5-цианобензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-никотинамида



В небольшом флаконе, пример 42C (0,361 г, 1,460 ммоль) объединяли с 3-бром-5-цианобензойной кислотой (0,33 г, 1,46 ммоль), DMF (5 мл) и DIEA (1,275 мл, 7,30 ммоль). Спустя 24 ч реакционную смесь распределяли между водой (20 мл) и этилацетатом (50 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (15 мл), солевым раствором (15 мл) и сушили (Na₂SO₄). Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (градиент 0-100% EtOAc в DCM) с получением 2-(((6-(3-бром-5-цианобензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамида (0,67 г, выход 100%) в виде белой пены, содержащей небольшое количество DMF.

LCMS (ESI) *m/z*: 457,0 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,53 (дд, J=7,5, 2,0 Гц, 1H), 8,29 (дд, J=4,8, 2,0 Гц, 1H), 8,16 (т, J=1,8 Гц, 1H), 8,00 (т, J=1,4 Гц, 1H), 7,93 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,79 (ушир. с, 1H), 7,08 (дд, J=7,7, 4,8 Гц, 1H), 6,32 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 5,82 (ушир. с, 1H), 5,38 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 4,64-4,49 (м, 1H), 2,83 (дт, J=12,0, 5,9 Гц, 1H), 2,77-2,53 (м, 3H), 2,38-2,24 (м, 2H), 2,20-2,11 (м, 2H).

Пример 180.

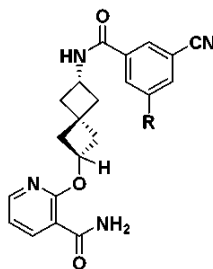
Во флаконе для микроволновой обработки, объединяли пример 180A (24 мг, 0,053 ммоль) и K₃PO₄ (3 М водн.) (53 мкл, 158 ммоль) в диоксане (1,0 мл), дегазировали N₂, добавляли хлор-(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (4,15 мг, 5,27 мкмоль), герметизировали и нагревали до 120°C в микроволновом реакторе в течение 30 мин. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления, остаток растворяли в DMF (2 мл), фильтровали и очищали методом хроматографии с обращенной фазой с получением примера 180 (9,9 мг, выход 32,0%).

LCMS (ESI) *m/z*: 474,2.

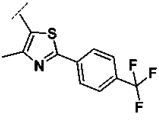
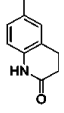
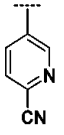
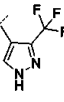
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,98 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 8,23 (ушир. д, J=3,1 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,15 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,75 (ушир. с, 1H), 7,57 (ушир. с, 1H), 7,17-7,04 (м, 1H), 5,24-5,12 (м, 1H), 3,16 (ушир. д, J=4,6 Гц, 1H), 2,67 (с, 4H), 2,59-2,55 (м, 3H), 2,48-2,42 (м, 1H), 2,36 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 2,22 (ушир. дд, J=11,3, 7,3 Гц, 1H), 2,21-2,09 (м, 2H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,50 мин (Способ А) и RT = 1,40 мин (Способ В), чистота 100%.

Следующие примеры, представленные в табл. 7, получали с использованием коммерчески доступных бороновых кислот или боронов и методики, аналогичной использованной для получения примера 180. Различные защитные группы снимались соответствующими реагентами, такими как TFA.

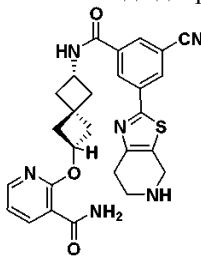


-166 -

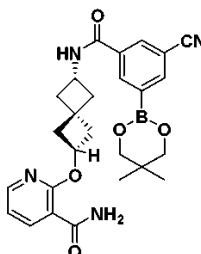
188		2-((αR)-6-(3-циано-5-(4-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-5-ил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)оксиникотинамида трифторацетат	618,1	A: 2,357 B: 2,346	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,91 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,31 - 8,13 (м, 7H), 7,88 (ушир. д, J=8,2 Гц, 2H), 7,67 (ушир. с, 1H), 7,60 (ушир. с, 1H), 7,10 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,22 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,40 - 4,33 (м, 1H), 2,69 - 2,62 (м, 1H), 2,56 - 2,53 (м, 3H), 2,48 - 2,43 (м, 1H), 2,40 - 2,33 (м, 1H), 2,29 - 2,16 (м, 4H)
189		2-((αR)-6-(3-циано-5-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)оксиникотинамида трифторацетат	522,0	A: 1,631 B: 1,576	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,30 - 10,24 (м, 1H), 8,97 - 8,87 (м, 1H), 8,33 (ушир. с, 1H), 8,29 - 8,23 (м, 2H), 8,18 - 8,13 (м, 2H), 7,74 - 7,59 (м, 4H), 7,10 (дд, J=7,4, 4,9 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,26 - 5,19 (м, 1H), 4,42 - 4,34 (м, 1H), 3,00 - 2,93 (м, 2H), 2,72 - 2,63 (м, 1H), 2,47 - 2,43 (м, 1H), 2,41 - 2,33 (м, 1H), 2,30 - 2,17 (м, 4H)
190		2-((αR)-6-(3-циано-5-(3,5-диметилзоксазол-4-ил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)оксиникотинамида трифторацетат	471,9	A: 1,724 B: 1,665	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,89 - 8,85 (м, 1H), 8,26 - 8,21 (м, 2H), 8,16 - 8,13 (м, 1H), 8,08 - 8,04 (м, 1H), 8,03 - 8,00 (м, 1H), 7,13 - 7,06 (м, 1H), 5,20 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,33 (секст, J=8,0 Гц, 1H), 2,68 - 2,62 (м, 1H), 2,48 - 2,42 (м, 2H), 2,41 - 2,38 (м, 3H), 2,37 - 2,32 (м, 1H), 2,28 - 2,14 (м, 7H)
191		2-(((αR)-6-(3-циано-5-(6-цианопиридин-3-ил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)оксиникотинамида трифторацетат	479,2	A: 1,688 B: 1,636	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,22 (с, 1H), 8,90 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 8,52 - 8,48 (м, 3H), 8,35 - 8,31 (м, 1H), 8,28 - 8,24 (м, 1H), 8,22 - 8,19 (м, 1H), 8,18 - 8,14 (м, 1H), 7,69 (ушир. с, 1H), 7,60 (ушир. с, 1H), 7,10 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,26 - 5,20 (м, 1H), 4,39 (секст, J=8,1 Гц, 1H), 2,71 - 2,63 (м, 1H), 2,48 - 2,43 (м, 1H), 2,42 - 2,35 (м, 1H), 2,30 - 2,16 (м, 4H)
192		2-(((αR)-6-(3-циано-5-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)оксиникотинамида трифторацетат	484,1	A: 1,237 B: 1,223	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,91 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 8,39 (ушир. д, J=19,5 Гц, 2H), 8,31 - 8,25 (м, 2H), 8,16 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 7,85 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 7,76 - 7,68 (м, 1H), 7,59 (ушир. с, 1H), 7,11 (ушир. д, J=4,6 Гц, 1H), 7,23 - 7,01 (м, 1H), 6,91 (ушир. с, 1H), 6,71 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 5,28 - 5,20 (м, 1H), 4,43 - 4,33 (м, 1H), 2,73 - 2,65 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,43 - 2,34 (м, 1H), 2,33 - 2,18 (м, 4H)
193		2-(((αR)-6-(3-циано-5-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)оксиникотинамида трифторацетат	511,2	A: 1,541 B: 1,532	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,84 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,42 - 8,34 (м, 1H), 8,30 - 8,24 (м, 2H), 8,19 - 8,12 (м, 2H), 8,00 (с, 1H), 7,71 - 7,66 (м, 1H), 7,64 - 7,52 (м, 3H), 7,10 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,22 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,36 (секст, J=7,8 Гц, 1H), 2,71 - 2,63 (м, 1H), 2,47 - 2,44 (м, 1H), 2,41 - 2,33 (м, 1H), 2,28 - 2,14 (м, 4H)
194		2-(((αR)-6-(3-циано-5-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)оксиникотинамида трифторацетат	484,0	A: 1,284 B: 1,273	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,84 - 8,78 (м, 1H), 8,45 - 8,40 (м, 1H), 8,35 - 8,31 (м, 1H), 8,29 - 8,24 (м, 1H), 8,19 - 8,13 (м, 2H), 7,86 - 7,81 (м, 2H), 7,72 - 7,66 (м, 1H), 7,63 - 7,57 (м, 1H), 7,10 (дд, J=7,3, 5,2 Гц, 1H), 6,40 (т, J=6,7 Гц, 1H), 5,23 (квинт, J=7,0 Гц, 1H), 4,41 - 4,33 (м, 1H), 2,70 - 2,63 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,47 - 2,43 (м, 1H), 2,40 - 2,34 (м, 1H), 2,29 - 2,15 (м, 4H)
195		2-(((αR)-6-(3-циано-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)оксиникотинамид	454,9	A: 1,458 B: 1,455	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,81 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,26 (ушир. с, 2H), 8,20 (с, 1H), 8,18 - 8,15 (м, 1H), 8,02 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,68 (ушир. с, 1H), 7,62 (ушир. с, 1H), 7,11 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,23 (ушир. т, J=7,2 Гц, 1H), 4,47 - 4,28 (м, 1H), 3,53 (ушир. с, 1H), 2,67 (ушир. дд, J=11,1, 5,6 Гц, 1H), 2,56 - 2,54 (м, 3H), 2,46 - 2,33 (м, 2H), 2,30 - 2,15 (м, 4H)

196		2-(((aR)-6-(5-циано-2'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-3-илкарбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамид	531,4	A: 1,485 B: 1,484	1H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,01 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,34 (ушир. с, 1H), 8,25 - 8,13 (м, 2H), 8,09 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 7,97 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 7,87 - 7,67 (м, 2H), 7,57 (ушир. с, 1H), 7,10 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,18 (т, J=7,0 Гц, 1H), 4,48 - 4,26 (м, 1H), 2,73 - 2,59 (с, 3H), 2,56 - 2,53 (м, 1H), 2,49 - 2,44 (м, 1H), 2,42 - 2,31 (м, 1H), 2,25 - 2,13 (м, 4H)
197		2-(((aR)-6-(3-циано-5-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамид	457,0	A: 1,394 B: 1,470	1H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,88 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 8,31 - 8,15 (м, 2H), 7,69 (ушир. с, 1H), 7,60 (ушир. с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,11 (дд, J=7,5, 5,0 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 5,23 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,48 - 4,27 (м, 1H), 3,00 (с, 1H), 2,83 - 2,60 (м, 1H), 2,56 - 2,53 (с, 3H), 2,49 - 2,44 (м, 1H), 2,42 - 2,33 (м, 1H), 2,32 - 2,15 (м, 4H)
198		2-(((aR)-6-(3-циано-5-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамид	493,4	A: 1,536 B: 1,571	1H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,90 (ушир. д, J=6,6 Гц, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,41 - 8,30 (м, 3H), 8,25 (дд, J=4,8, 1,8 Гц, 1H), 8,15 (дд, J=7,4, 1,7 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,94 - 7,93 (м, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,68 (ушир. с, 2H), 7,11 (дд, J=7,5, 4,9 Гц, 1H), 5,20 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,50 - 4,30 (м, 1H), 3,81 (с, 1H), 2,66 (дт, J=11,4, 5,7 Гц, 1H), 2,57 - 2,54 (м, 1H), 2,49 - 2,44 (м, 1H), 2,41 - 2,31 (м, 1H), 2,28 - 2,14 (м, 4H)

Пример 199. Получение 2-(((aR)-6-(3-циано-5-(4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамида дитрифторацетата



Пример 199А. Получение 2-(((aR)-6-(3-циано-5-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамида



Объединяли пример 180А (0,2 г, 0,439 ммоль), 5,5,5',5'-тетраметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборинан) (0,109 г, 0,483 ммоль), ацетат калия (0,129 г, 1,318 ммоль) в диоксане (5 мл). Смесь дегазировали N₂, добавляли аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,018 г, 0,022 ммоль) и нагревали на масляной бане до 90°C. Спустя 18 ч реакционную смесь фильтровали через вату/0,45 мкм фритту и распределяли между водой (10 мл) и этилацетатом (30 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали до 0,31 г темного остатка, который использовали в полученном виде на последующих стадиях.

LCMS (ESI) m/z: 421,1 [M+H]⁺

Пример 199.

Объединяли неочищенный 2-(((aR)-6-(3-циано-5-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамид (20 мг, 0,041 ммоль), трет-бутил-2-бром-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат (13,0 мг, 0,041 ммоль), 3 М K₃PO₄ (0,04 мл, 0,123 ммоль) в диоксане (1,0 мл), дегазировали N₂, добавляли хлор-(2-дициклогексилфосфино-2',4'6'-триизопропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (3,22 мг, 4,10 мкмоль), герметизировали и нагревали до 120°C в микроволновом реакторе в течение 30 мин.

LCMS (ESI) m/z: 615,1 [M+H]⁺

Реакционную смесь концентрировали и обрабатывали остаток избытком DCM/TFA в течение 30 мин. Растворители удаляли, остаток разбавляли DMF, фильтровали и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением 2-(((2S,4S,6S)-6-(3-циано-5-(4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамида дитрифторацетата (1,6 мг, выход 5,2%).

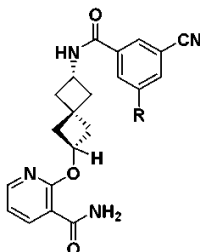
LCMS (ESI) m/z: 515,1 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,02 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,26 (ушир. д, J=3,1 Гц, 1H), 8,17 (ушир. д, J=6,4 Гц, 1H), 7,68 (ушир. с, 1H), 7,63 (ушир. с, 1H), 7,11 (ушир. дд, J=7,0, 5,2 Гц, 1H), 5,23 (квинт, J=7,0 Гц, 1H), 4,49 (ушир. с, 2H), 4,42-4,28 (м, 1H), 3,70-3,47 (м, 1H), 3,23-3,13 (м, 1H), 3,10 (ушир. с, 1H), 2,76-2,63 (м, 1H), 2,59-2,55 (м, 4H), 2,43-2,33 (м, 1H), 2,31-2,15 (м, 4H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,13 мин (Способ А) и RT = 1,06 мин (Способ В), чистота 100%.

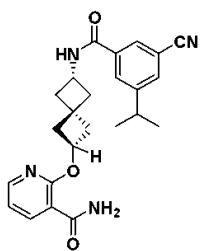
Следующие примеры, представленные в табл. 8, получали с использованием коммерчески доступных соединений и методики, аналогичной использованной для получения примера 199. Различные защитные группы снимались соответствующими реагентами, такими как TFA.

Таблица 8



Пример	R	Название	LCMS (M+H) ⁺	Способ HPLC, RT (мин)	¹ H-ЯМР
200		2-(((αR)-6-(3-циано-5-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамид, bis-трифторацетат	529,2	A: 1,44 B: 1,07	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,02 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,27 (ушир. д, J=3,1 Гц, 1H), 8,17 (дд, J=7,3, 1,5 Гц, 1H), 7,70 (ушир. с, 1H), 7,60 (ушир. с, 1H), 7,28 (ушир. с, 1H), 7,18 (ушир. с, 1H), 7,13 - 6,93 (м, 1H), 5,24 (квинт, J=7,0 Гц, 1H), 4,61 (ушир. с, 1H), 4,41 - 4,24 (м, 1H), 3,18 (с, 3H), 2,98 (с, 2H), 2,76 - 2,62 (м, 2H), 2,45 - 2,41 (м, 2H), 2,31 - 2,08 (м, 4H)
201		2-(((αR)-6-(3-циано-5-(2,4-диметилтиазол-5-ил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамида трифторацетат	488,1	A: 1,55 B: 1,46	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,88 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 8,27 (дд, J=4,9, 1,8 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,17 (дд, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,69 (ушир. с, 1H), 7,61 (ушир. с, 1H), 7,11 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,23 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,44 - 4,28 (м, 1H), 3,59 - 3,35 (м, 1H), 2,75 - 2,61 (м, 3H), 2,48 - 2,43 (м, 2H), 2,43 - 2,32 (м, 3H), 2,32 - 2,10 (м, 4H)
202		2-(((αR)-6-(3-циано-5-(2-(трифторметил)тиазол-5-ил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамида трифторацетат	528,1	A: 1,86 B: 1,86	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,91 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,27 (ушир. д, J=3,1 Гц, 1H), 8,17 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 7,69 (ушир. с, 1H), 7,61 (ушир. с, 1H), 7,11 (дд, J=7,2, 5,0 Гц, 1H), 5,24 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 4,47 - 4,26 (м, 1H), 2,75 - 2,62 (м, 1H), 2,57 - 2,55 (м, 1H), 2,38 (ушир. д, J=5,2 Гц, 1H), 2,32 - 2,14 (м, 4H)
203		2-(((αR)-6-(3-циано-5-(2-метилтиазол-4-ил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамида трифторацетат	474,4	A: 1,57 B: 1,56	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,96 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,29 - 8,21 (м, 1H), 8,19 - 8,05 (м, 3H), 7,73 (ушир. с, 1H), 7,58 (ушир. с, 1H), 7,11 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,18 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 4,40 - 4,25 (м, 1H), 3,16 (д, J=4,9 Гц, 1H), 2,73 - 2,60 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,47 - 2,41 (м, 1H), 2,40 - 2,31 (м, 1H), 2,22 (ушир. дд, J=11,1, 7,5 Гц, 1H), 2,18 - 2,05 (м, 2H)

Пример 204. Получение 2-(((2S,4s,6S)-6-(3-циано-5-изопропилбензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамида трифторацетата



Во флаконе объединенные пример 180А (30 мг, 0,066 ммоль), 2-бромпропан (8,1 мг, 0,066 ммоль), гексафторфосфат (4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридин)-бис-[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил-κN)фенил-κC]иридия(III) (0,68 мг, 0,66 мкмоль), комплекс хлорида никеля(II)/этиленгликоля/диметилового эфира (0,72 мг, 3,3 мкмоль) и трис-(триметилсилил)силан (20 мкл, 0,06 ммоль) в дегазированном DME (1,3 мл) помещали в атмосферу N₂ и облучали светом голубого LED в течение 72 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли DMF, фильтровали и очищали методом

HPLC с обращенной фазой с получением примера 204 (5,2 мг, выход 14%).

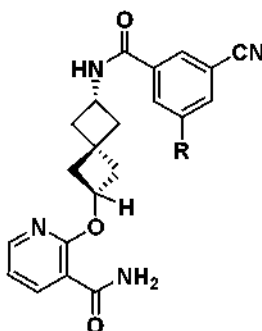
LCMS (ESI) m/z : 419,4.

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,77 (ушир. д, $J=7,3$ Гц, 1H), 8,27 (ушир. д, $J=3,1$ Гц, 1H), 8,17 (ушир. д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,68 (ушир. с, 1H), 7,61 (ушир. с, 1H), 7,11 (дд, $J=7,2, 5,0$ Гц, 1H), 5,31-5,14 (м, 1H), 4,35 (д.кв, $J=15,8, 7,7$ Гц, 1H), 3,17 (ушир. с, 1H), 3,02 (дт, $J=13,5, 6,8$ Гц, 1H), 2,66 (ушир. дд, $J=11,7, 6,0$ Гц, 1H), 2,47 (м, 1H), 2,42-2,31 (м, 1H), 2,28-2,13 (м, 4H), 1,23 (ушир. д, $J=7,0$ Гц, 6H).

Аналитическая HPLC: $R_T = 1,74$ мин (Способ А) и $R_T = 1,72$ мин (Способ В), чистота 96%.

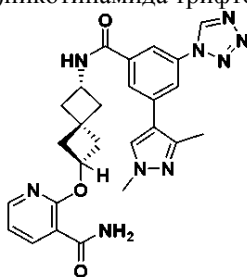
Следующие соединения, представленные в табл. 9, получали способом, аналогичным с описанным для примера 204 с использованием примера 180А.

Таблица 9

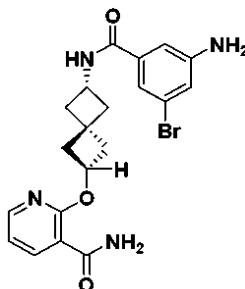


Пример	R	Название	LCMS (M+H) ⁺	Способ HPLC, R_T (мин)	^1H -ЯМР
205		2-(((<i>aR</i>)-6-(3-циано-5-(3,3,3-трифторпропил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамида трифторацетат	472,8	A: 1,70 B: 1,72	^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,76 (ушир. д, $J=7,3$ Гц, 1H), 8,27 (дд, $J=4,7, 1,7$ Гц, 1H), 8,17 (дд, $J=7,5, 1,7$ Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,69 (ушир. с, 1H), 7,61 (ушир. с, 1H), 7,11 (дд, $J=7,5, 5,0$ Гц, 1H), 5,23 (квинт, $J=7,1$ Гц, 1H), 4,36 (д.кв, $J=16,0, 8,2$ Гц, 1H), 3,02 - 2,88 (м, 2H), 2,75 - 2,60 (м, 3H), 2,49 - 2,42 (м, 2H), 2,40 - 2,31 (м, 1H), 2,30 - 2,12 (м, 4H)
206		2-(((<i>aR</i>)-6-(3-циано-5-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамида трифторацетат	475,1	A: 1,55 B: 1,53	^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,76 (ушир. д, $J=7,3$ Гц, 1H), 8,30 - 8,24 (м, 1H), 8,17 (дд, $J=7,5, 1,7$ Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,68 (ушир. с, 1H), 7,61 (ушир. с, 1H), 7,11 (дд, $J=7,3, 4,9$ Гц, 1H), 5,23 (квинт, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,42 - 4,27 (м, 1H), 3,87 - 3,75 (м, 2H), 3,27 - 3,18 (м, 2H), 2,73 - 2,65 (м, 1H), 2,62 (ушир. д, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,48 - 2,41 (м, 1H), 2,39 - 2,31 (м, 1H), 2,30 - 2,10 (м, 4H), 1,78 (ушир. дд, $J=7,3, 3,7$ Гц, 1H), 1,43 (ушир. д, $J=12,2$ Гц, 2H), 1,30 - 1,14 (м, 3H)

Пример 207. Получение 2-(((*aR*)-6-(3-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-тетразол-1-ил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамида трифторацетата



Пример 207А. Получение 2-(((*aR*)-6-(3-амино-5-бромбензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамида



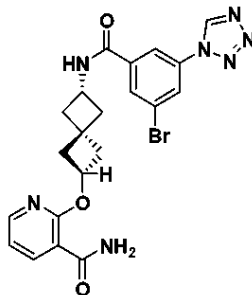
Объединяли пример 42С (85 мг, 0,344 ммоль) с 3-амино-5-бромбензойной кислотой (74,3 мг, 0,344 ммоль), ВОР (152 мг, 0,344 ммоль), DMF (5 мл) и DIEA (0,300 мл, 1,719 ммоль). Спустя 72 ч реак-

ционную смесь распределяли между водой (20 мл) и этилацетатом (50 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (15 мл), соевым раствором (15 мл) и сушили (Na₂SO₄). После фильтрования и концентрирования, неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% этилацетатом в DCM, затем промывали продукт 10% MeOH в DCM с получением 0,16 г (105%) оранжевого твердого вещества.

LCMS (ESI) m/z: 445,0 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,40 (ушир. д, J=7,7 Гц, 1H), 8,26-8,03 (м, 1H), 7,76 (ушир. с, 1H), 7,33-7,21 (м, 1H), 7,02 (с, 2H), 7,01-6,89 (м, 1H), 6,84 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,72 (ушир. с, 1H), 5,48-5,08 (м, 1H), 4,64-4,34 (м, 1H), 4,12-3,86 (м, 1H), 2,69-2,63 (м, 1H), 2,48 (ушир. дд, J=11,0, 5,5 Гц, 2H), 2,42-2,36 (м, 1H), 2,24-2,05 (м, 4H).

Пример 207В. Получение 2-(((аR)-6-(3-бром-5-(1H-тетразол-1-ил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамида



К примеру 207А (0,15 г, 0,337 ммоль) в AcOH (3 мл) и триметилортоформиату (0,372 мл, 3,37 ммоль), охлажденным до 0°C, добавляли азид натрия (0,065 г, 1 ммоль). Спустя 48 ч, растворители удаляли и очищали остаток методом хроматографии на силикагеле, элюируя 0-10% MeOH в DCM, с получением Промежуточного продукта 207В (0,120 г, выход 71,5%).

LCMS (ESI) m/z: 498-500,0 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,11 (с, 1H), 8,54 (дд, J=7,5, 2,0 Гц, 1H), 8,29 (дд, J=4,8, 2,0 Гц, 1H), 8,18-8,05 (м, 2H), 8,03 (с, 1H), 7,79 (ушир. д, J=3,3 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=7,5, 4,8 Гц, 1H), 6,35 (ушир. д, J=7,7 Гц, 1H), 5,79 (ушир. с, 1H), 5,49-5,30 (м, 1H), 4,70-4,51 (м, 1H), 2,95-2,79 (м, 1H), 2,77-2,47 (м, 3H), 2,45-2,25 (м, 2H), 2,22-2,09 (м, 2H).

Пример 207.

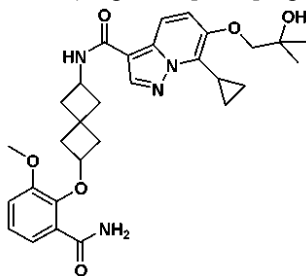
Объединяли пример 207В (25 мг, 0,050 ммоль), 1,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (11,5 мг, 0,050 ммоль), 3 М К₃РO₄ (31,9 мг, 0,151 ммоль) в диоксане (1,0 мл), смесь дегазировали N₂, добавляли хлор-(2-дициклогексил-фосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (3,95 мг, 5,02 мкмоль) и нагревали реакционную смесь до 120°C в микроволновом реакторе в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли DMF, фильтровали и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением примера 207 (12,6 мг, 0,020 ммоль, выход 39,4%).

LCMS (ESI) m/z: 514,2 [M+H]⁺.

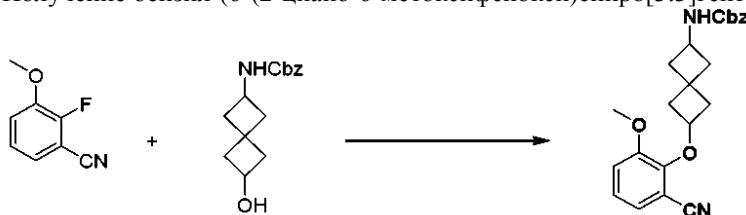
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,15 (с, 1H), 8,86 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,27 (дд, J=4,6, 1,8 Гц, 1H), 8,20-8,13 (м, 2H), 8,10 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,69 (ушир. с, 1H), 7,62 (ушир. с, 1H), 7,11 (дд, J=7,5, 5,0 Гц, 1H), 5,24 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,53-4,32 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,57-3,40 (м, 1H), 2,93 (кв, J=7,3 Гц, 1H), 2,79-2,64 (м, 1H), 2,38 (с, 4H), 2,32-2,13 (м, 4H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,32 мин (Способ А) и RT = 1,29 мин (Способ В), чистота 98%.

Пример 208. Получение N-(6-(2-карбамоил-6-метоксифенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида



Пример 208А. Получение бензил-(6-(2-циано-6-метоксифенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата

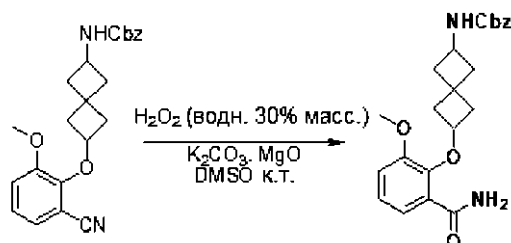


Промежуточный продукт 1 (93 мг, 0,36 ммоль) растворяли в безводном THF (2 мл). Реакционную смесь охлаждали на бане со льдом и добавляли трет-бутоксид калия (1 М в THF, 0,36 мл, 0,36 ммоль). Формировалась нерастворимая смола. Спустя 30 мин одной порцией добавляли 2-фтор-3-метоксибензонитрил (134 мг, 0,89 ммоль). Баню со льдом удаляли, реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, а затем помещали на ночь в морозильник. Реакционную смесь гасили добавлением воды (0,5 мл), концентрировали и очищали методом флэш-хроматографии (градиент 0-100% EtOAc в гексанах) с получением примера 208А (110 мг, 79%) в виде прозрачного масла.

MS (ESI) m/z : 393,1 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,43-7,28 (м, 5H), 7,16-7,02 (м, 3H), 5,07 (с, 2H), 4,82 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,72 (квинт, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,23-4,00 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,54-2,21 (м, 6H), 1,95 (т, $J=10,1$ Гц, 1H), 1,86 (т, $J=9,7$ Гц, 1H).

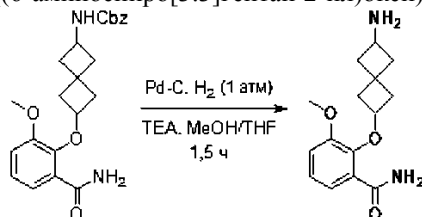
Пример 208В. Получение бензил-(6-(2-карбамоил-6-метоксифенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата



К раствору примера 208А (110 мг, 0,28 ммоль) в DMSO (2 мл) добавляли карбонат калия (116 мг, 0,84 ммоль), оксид магния (57,9 мг, 1,40 ммоль), а затем по каплям пероксид водорода (0,32 мл, 3,08 ммоль) (выделение тепла, при большем масштабе следует использовать баню со льдом). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, разбавляли EtOAc и подкисляли добавлением 1н. HCl. Органическую фазу разделяли, промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄) и фильтровали. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления с получением примера 208В (115 мг, 100%) в виде бесцветного масла.

MS (ESI) m/z : 411,1 ($M+H$)⁺.

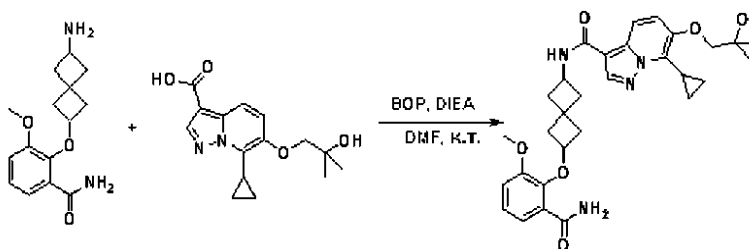
Пример 208С. Получение 2-((6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-3-метоксибензамида



К раствору примера 208В (115 мг, 0,28 ммоль) и TEA (0,20 мл, 1,40 ммоль) в THF (3 мл) и MeOH (3 мл) в атмосфере N₂ добавляли Pd-C (10 мас.%) (29,8 мг, 0,03 ммоль). Реакционную смесь гидрировали в атмосфере H₂ (баллон) в течение 125 ч. Смесь фильтровали и концентрировали фильтрат с получением примера 208С (62 мг, 80%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 277,0 ($M+H$)⁺.

Пример 208.



Пример 208С (10 мг, 0,04 ммоль) и Промежуточный продукт 4 (10,5 мг, 0,04 ммоль) растворяли в безводном DMF (1,5 мл), затем добавляли DIEA (0,034 мл, 0,18 ммоль), а затем BOP (17,6 мг,

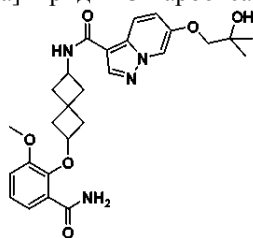
0,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, гасили добавлением MeOH (0,1 мл), разбавляли DMF (общий объем 2 мл), фильтровали и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением примера 208 (11,9 мг, 60%).

MS (ESI) m/z : 549,3 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,48 (с, 1H), 8,25 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,02 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,64-7,49 (м, 2H), 7,45 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,23-7,05 (м, 3H), 4,56 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 4,38-4,27 (м, 1H), 3,84-3,75 (м, 4H), 2,64-2,57 (м, 1H), 2,46-2,39 (м, 1H), 2,36-2,14 (м, 5H), 2,14-1,99 (м, 2H), 1,47 (д, J=3,6 Гц, 2H), 1,24 (с, 6H), 1,05 (дд, J=8,7, 2,2 Гц, 2H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,700 мин (Способ А) и RT = 1,695 мин (Способ В), чистота 100%.

Пример 209. Получение N-(6-(2-карбамоил-6-метоксифенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида



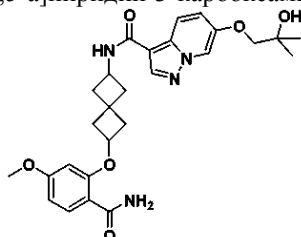
Пример 209 (14,5 мг, 79%) получали способом, аналогичным описанному для Примера 208, заменяя Промежуточный продукт 4 Промежуточным продуктом 2 и проводя сочетание с примером 208С.

MS (ESI) m/z : 508,9 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,43 (с, 2H), 8,24 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,07 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,66-7,47 (м, 2H), 7,33-7,05 (м, 4H), 4,56 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,40-4,28 (м, 1H), 3,87-3,72 (м, 4H), 2,43 (д, J=5,1 Гц, 1H), 2,34-2,16 (м, 5H), 2,14-1,98 (м, 2H), 1,22 (с, 6H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,426 мин (Способ А) и RT = 1,445 мин (Способ В), чистота 100%.

Пример 210. Получение N-(6-(2-карбамоил-5-метоксифенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида



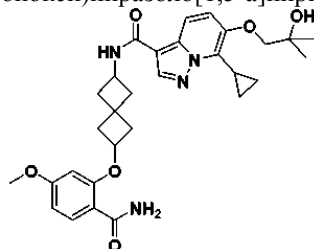
Пример 210 (10,8 мг, 56%) получали способом, аналогичным описанному для примера 208, заменяя коммерчески доступный 2-фтор-3-метоксибензонитрил 2-фтор-4-метоксибензонитрилом и заменяя Промежуточный продукт 4 Промежуточным продуктом 2.

MS (ESI) m/z : 508,9 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,44 (д, J=2,9 Гц, 2H), 8,28 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,08 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,85 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,41 (д, J=5,7 Гц, 2H), 7,28 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,62 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 4,82 (т, J=6,6 Гц, 1H), 4,50-4,31 (м, 1H), 3,87-3,73 (м, 4H), 2,74 (ушир. с, 1H), 2,34 (ушир. с, 1H), 2,28-2,06 (м, 4H), 1,29-1,15 (м, 6H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,442 мин (Способ А) и RT = 1,472 мин (Способ В), чистота 96%.

Пример 211. Получение N-(6-(2-карбамоил-5-метоксифенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида



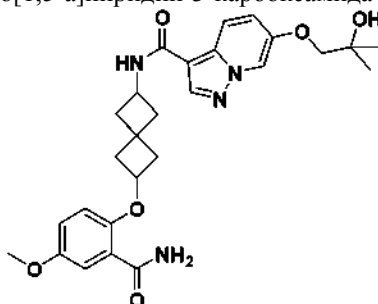
Пример 211 (10,8 мг, 53%) получали способом, аналогичным описанному для Примера 208, заменяя коммерчески доступный 2-фтор-3-метоксибензонитрил 2-фтор-4-метоксибензонитрилом.

MS (ESI) m/z : 549,2 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,50 (с, 1H), 8,27 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,03 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,46 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,41 (ушир. с, 2H), 6,62 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 4,82 (т, J=6,8 Гц, 1H), 4,42-4,31 (м, 1H), 3,83-3,75 (м, 4H), 2,78-2,68 (м, 1H), 2,64-2,57 (м, 1H), 2,38-2,29 (м, 1H), 2,27-2,10 (м, 4H), 1,48 (д, J=3,6 Гц, 2H), 1,24 (с, 6H), 1,09-1,00 (м, 2H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,655 мин (Способ А) и RT = 1,678 мин (Способ В), чистота 98%.

Пример 212. Получение N-(6-(2-карбамоил-4-метоксифенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида



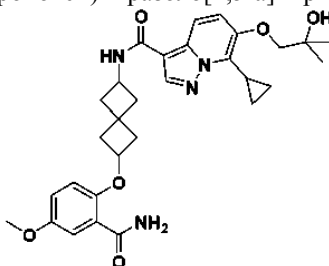
Пример 212 (2,6 мг, 27%) получали способом, аналогичным описанному для Примера 208, заменяя коммерчески доступный 2-фтор-3-метоксибензонитрил 2-фтор-5-метоксибензонитрилом и Промежуточный продукт 4 Промежуточным продуктом 2.

MS (ESI) m/z: 509,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,43 (д, J=3,2 Гц, 2H), 8,29 (д, J=7,7 Гц, 1H), 8,07 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,61 (д, J=9,3 Гц, 2H), 7,37 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=9,6, 1,8 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=8,9, 3,1 Гц, 1H), 6,92 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,71 (т, J=6,8 Гц, 1H), 4,41-4,31 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,73 (с, 3H), 2,69 (дт, J=11,0, 5,6 Гц, 1H), 2,46-2,39 (м, 1H), 2,37-2,25 (м, 1H), 2,23-2,09 (м, 4H), 1,25-1,18 (м, 6H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,500 мин (Способ А) и RT = 1,504 мин (Способ В), чистота 95%.

Пример 213. Получение N-(6-(2-карбамоил-4-метоксифенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида



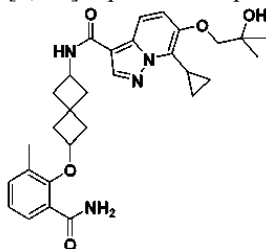
Пример 213 (2,8 мг, 27%) получали способом, аналогичным описанному для Примера 208, заменяя коммерчески доступный 2-фтор-3-метоксибензонитрил 2-фтор-5-метоксибензонитрилом.

MS (ESI) m/z: 549,4 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,50 (с, 1H), 8,27 (д, J=7,7 Гц, 1H), 8,03 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,61 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,46 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,37 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=9,0, 3,2 Гц, 1H), 6,93 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,72-4,66 (м, 1H), 4,42-4,32 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,73 (с, 3H), 2,73-2,65 (м, 1H), 2,64-2,56 (м, 1H), 2,46-2,40 (м, 1H), 2,37-2,25 (м, 1H), 2,24-2,11 (м, 4H), 1,52-1,44 (м, 2H), 1,29-1,19 (м, 6H), 1,05 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 2H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,590 мин (Способ А) и RT = 1,619 мин (Способ В), чистота 96%.

Пример 214. Получение N-(6-(2-карбамоил-6-метилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида



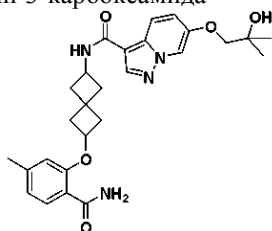
Пример 214 (7,3 мг, 97%) получали способом, аналогичным описанному для примера 208, заменяя коммерчески доступный 2-фтор-3-метоксибензонитрил 2-фтор-3-метилбензонитрилом.

MS (ESI) m/z: 533,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,49 (с, 1H), 8,25 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,02 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,51-7,42 (м, 2H), 7,37 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,30 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,05 (т, J=7,5 Гц, 1H), 4,39-4,27 (м, 2H), 3,79 (с, 2H), 2,64-2,57 (м, 1H), 2,48-2,43 (м, 1H), 2,33-2,17 (м, 8H), 2,15-1,99 (м, 2H), 1,52-1,42 (м, 2H), 1,24 (с, 6H), 1,08-1,01 (м, 2H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,634 мин (Способ А) и RT = 1,675 мин (Способ В), чистота 97%.

Пример 215. Получение N-(6-(2-карбамоил-5-метилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида



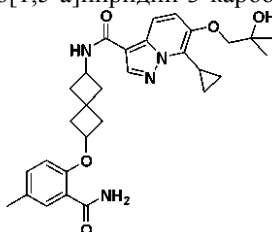
Пример 215 (6,8 мг, 31%) получали способом, аналогичным описанному для Примера 208, заменяя коммерчески доступный 2-фтор-3-метоксибензонитрил 2-фтор-4-метилбензонитрилом и Промежуточный продукт 4 Промежуточным продуктом 2.

MS (ESI) m/z : 493,3 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,51-8,37 (м, 1H), 8,29 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,08 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,74 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,49 (д, J=13,0 Гц, 2H), 7,28 (дд, J=9,6, 1,8 Гц, 1H), 6,84 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 4,83-4,74 (м, 2H), 4,43-4,31 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 2,75 (дт, J=11,1, 5,8 Гц, 1H), 2,39-2,28 (м, 4H), 2,26-2,12 (м, 4H), 1,28-1,17 (м, 6H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,449 мин (Способ А) и RT = 1,484 мин (Способ В), чистота 95%.

Пример 216. Получение N-(6-(2-карбамоил-4-метилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида



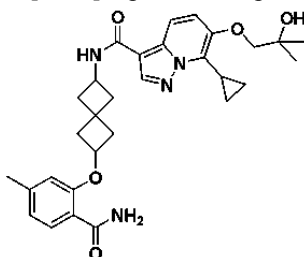
Пример 216 (8 мг, 35%) получали способом, аналогичным описанному для примера 208, заменяя коммерчески доступный 2-фтор-3-метоксибензонитрил 2-фтор-5-метилбензонитрилом.

MS (ESI) m/z : 533,3 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,49 (с, 1H), 8,29 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,02 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,57 (ушир. с, 1H), 7,50 (ушир. с, 1H), 7,46 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,26-7,20 (м, 1H), 6,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,73 (т, J=6,8 Гц, 1H), 4,40-4,32 (м, 1H), 3,78 (с, 1H), 2,73-2,65 (м, 1H), 2,63-2,57 (м, 1H), 2,47-2,41 (м, 1H), 2,32 (дт, J=11,7, 5,9 Гц, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,18-2,09 (м, 3H), 1,49-1,43 (м, 2H), 1,27-1,20 (м, 6H), 1,09-1,01 (м, 2H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,772 мин (Способ А) и RT = 1,782 мин (Способ В), чистота 97%.

Пример 217. Получение N-(6-(2-карбамоил-5-метилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамида

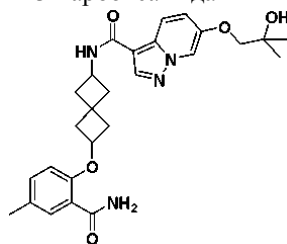


Пример 217 (7,3 мг, 32%) получали способом, аналогичным описанному для Примера 208, заменяя коммерчески доступный 2-фтор-3-метоксибензонитрил 2-фтор-4-метилбензонитрилом.

MS (ESI) m/z: 533,4 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,50 (с, 1H), 8,28 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,03 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,74 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,55-7,42 (м, 3H), 6,84 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 4,78 (т, J=6,8 Гц, 1H), 4,45-4,31 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 2,79-2,70 (м, 1H), 2,65-2,57 (м, 1H), 2,33 (с, 4H), 2,28-2,09 (м, 4H), 1,52-1,43 (м, 2H), 1,29-1,18 (м, 6H), 1,06 (дд, J=8,7, 2,3 Гц, 2H). Аналитическая HPLC: RT = 1,657 мин (Способ А) и RT = 1,677 мин (Способ В), чистота 97%.

Пример 218. Получение N-(6-(2-карбамоил-4-метилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид



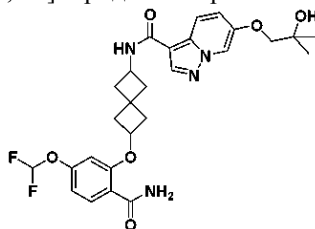
Пример 218 (4,9 мг, 23%) получали способом, аналогичным описанному для примера 208, заменяя коммерчески доступный 2-фтор-3-метоксибензонитрил 2-фтор-5-метилбензонитрилом и Промежуточный продукт 4 Промежуточным продуктом 2.

MS (ESI) m/z : 493,2 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,45-8,39 (м, 2H), 8,30 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,07 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,56 (ушир. с, 1H), 7,50 (ушир. с, 1H), 7,33-7,20 (м, 2H), 6,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,73 (т, J=6,9 Гц, 1H), 4,41-4,30 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 2,70 (дд, J=10,7, 5,3 Гц, 1H), 2,48-2,41 (м, 1H), 2,32 (д, J=5,0 Гц, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,21-2,09 (м, 4H), 1,21 (с, 6H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,558 мин (Способ А) и RT = 1,558 мин (Способ В), чистота 97%.

Пример 219. Получение N-(6-(2-карбамоил-5-(дифторметокси)фенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид



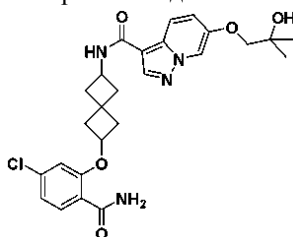
Пример 219 (7,5 мг, 52%) получали способом, аналогичным описанному для Примера 208, заменяя коммерчески доступный 2-фтор-3-метоксибензонитрил 2-фтор-4-(дифторметокси)бензонитрилом и Промежуточный продукт 4 Промежуточным продуктом 2.

MS (ESI) m/z : 544,9 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,44 (ушир. с, 2H), 8,28 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,08 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,58 (ушир. с, 1H), 7,49 (ушир. с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,28 (дд, J=9,6, 1,9 Гц, 1H), 6,82 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,73 (д, J=1,9 Гц, 1H), 4,82 (квинт, J=6,8 Гц, 1H), 4,73 (с, 1H), 4,43-4,31 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 2,74 (дт, J=10,9, 5,6 Гц, 1H), 2,39-2,30 (м, 1H), 2,28-2,11 (м, 4H), 1,29-1,17 (м, 6H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,563 мин (Способ А) и RT = 1,548 мин (Способ В), чистота 97%.

Пример 220. Получение N-(6-(2-карбамоил-5-хлорфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид



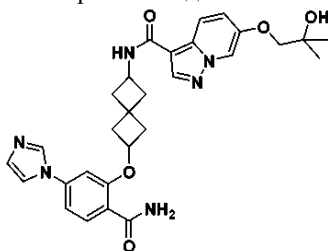
Пример 220 (2,6 мг, 20%) получали способом, аналогичным описанному для примера 208, заменяя коммерчески доступный 2-фтор-3-метоксибензонитрил 4-хлор-2-фторбензонитрилом и Промежуточный продукт 4 Промежуточным продуктом 2. TMSI использовали для снятия Cbz-групп по аналогии с примером 221C.

MS (ESI) m/z : 513,1 (M+H)⁺.

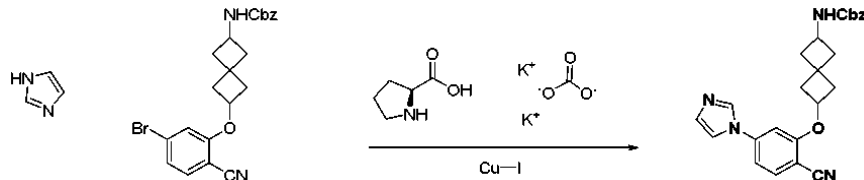
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,46-8,39 (м, 2H), 8,30 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,07 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,61 (ушир. с, 1H), 7,53 (ушир. с, 1H), 7,28 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 4,83 (т, J=6,9 Гц, 1H), 4,80 (с, 1H), 4,41-4,30 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 2,76-2,67 (м, 1H), 2,33 (д, J=5,0 Гц, 1H), 2,26-2,10 (м, 4H), 1,26-1,17 (м, 6H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,601 мин (Способ А) и RT = 1,587 мин (Способ В), чистота 96%.

Пример 221. Получение N-(6-(2-карбамоил-5-хлорфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамида



Пример 221 А. Получение бензил-(6-(2-циано-5-(1Н-имидазол-1-ил)фенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат

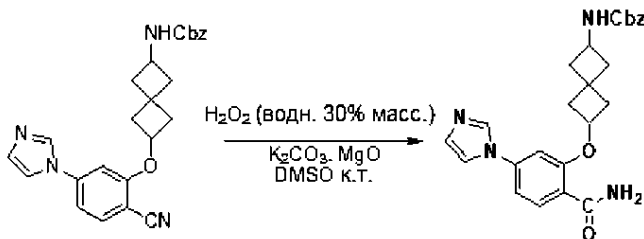


Смесь бензил-(6-(5-бром-2-цианофенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата (Промежуточный продукт 209A) (50 мг, 0,11 ммоль), имидазола (7,0 мг, 0,10 ммоль), K_2CO_3 (28,5 мг, 0,21 ммоль), L-пролина (11,9 мг, 0,10 ммоль) и йодида меди (I) (3,9 мг, 0,02 ммоль) в DMSO (5 мл) нагревали при 130°C в течение 2 ч, а затем перемешивали при к.т. в течение ночи. Добавляли воду, и экстрагировали смесь EtOAc (3×). Объединенный органический слой концентрировали и очищали методом флэш-хроматографии (0-100% EtOAc в гексанах, затем градиент 0-10% MeOH в CH_2Cl_2) с получением примера 221A (38 мг, 86%).

MS (ESI) m/z: 429,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,88 (ушир. с, 1H), 7,66 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,41-7,21 (м, 6H), 7,03 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 6,75 (д, J=1,5 Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 5,03 (ушир. д, J=6,8 Гц, 1H), 4,73 (ушир. т, J=6,7 Гц, 1H), 4,19-4,08 (м, 1H), 2,75-2,65 (м, 1H), 2,57-2,26 (м, 5H), 2,08-1,96 (м, 2H).

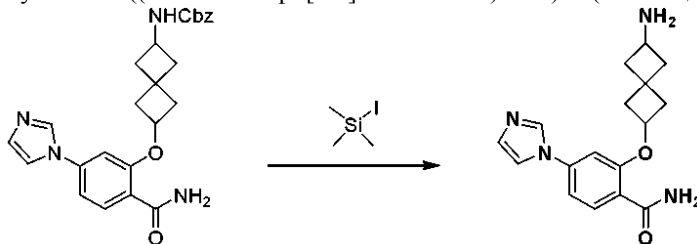
Пример 221В. Получение бензил-(6-(2-карбамоил-5-(1Н-имидазол-1-ил)фенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата



К раствору примера 221А (38 мг, 0,089 ммоль) в DMSO (1 мл) добавляли карбонат калия (36,8 мг, 0,27 ммоль), оксид магния (18,3 мг, 0,44 ммоль), а затем по каплям пероксид водорода (400 мкл, 3,92 ммоль). Спустя 2 ч реакционную смесь разбавляли водой и 1н. HCl для растворения MgO, и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенный органический слой концентрировали. Остаточное количество DMSO удаляли путем добавления и отбрасывания воды (1 мл), а затем сушили остаток с получением примера 221В (27 мг, 68%) в виде липкого белого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

MS (ESI) m/z: 447,1 (M+H)⁺.

Пример 221С. Получение 2-((6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-4-(1H-имидазол-1-ил)бензамида



К раствору примера 221В (17 мг, 0,04 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) при 0°C добавляли йодтриметилсилан (20 мкл, 0,15 ммоль) в атмосфере N_2 . Спустя 2 ч при 0°C, реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 , подщелачивали добавлением NaHCO_3 (нас.) и экстрагировали CH_2Cl_2 (2×). Объединенный органический слой концентрировали досуха с получением примера 221С (11,89 мг, 100%) в виде желтого стекловидного вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

MS (ESI) m/z : 313,1 (M+H)⁺.

Пример 221.

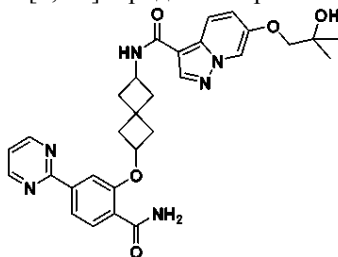
Пример 221 (1,7 мг, 9%) получали способом, аналогичным описанному для Примера 208, заменяя Промежуточный продукт 4 Промежуточным продуктом 2 и проводя сочетание с примером 221С.

MS (ESI) m/z : 545,2 (M+H)⁺.

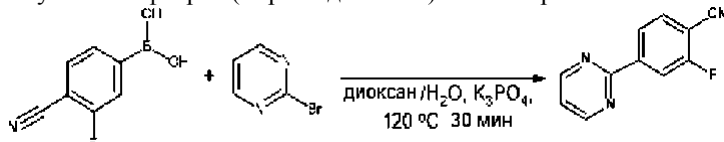
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,47-8,37 (м, 3H), 8,30 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,08 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,94-7,89 (м, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,63 (ушир. с, 1H), 7,57 (ушир. с, 1H), 7,35-7,24 (м, 2H), 7,15 (ушир. с, 2H), 4,99 (т, J=6,8 Гц, 1H), 4,43-4,34 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,43 (ушир. с, 1H), 2,85-2,74 (м, 1H), 2,63-2,57 (м, 1H), 2,39-2,30 (м, 1H), 2,28-2,12 (м, 4H), 1,22 (с, 6H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,139 мин (Способ А) и RT = 0,977 мин (Способ В), чистота 91%.

Пример 222. Получение N-(6-(2-карбамоил-5-(пиридин-2-ил)фенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид



Пример 222А. Получение 2-фтор-4-(пиридин-2-ил)бензонитрила



Раствор 2-бромпиридина (38,6 мг, 0,24 ммоль), (4-циано-3-фторфенил)бороновой кислоты (40 мг, 0,24 ммоль) и калиевой соли фосфорной кислоты (3 М водн.) (0,40 мл, 1,21 ммоль) в диоксане (3 мл) продували N₂. Добавляли Pd-XPhos G3 (2,05 мг, 2,43 мкмоль). Реакционную смесь обрабатывали микроволнами при 120°C в течение 30 мин. Добавляли воду, и экстрагировали смесь EtOAc. Органический слой концентрировали, а затем очищали методом флэш-хроматографии (градиент 0-10% EtOAc в гексанах) с получением примера 222А (35 мг, 73%).

MS (ESI) m/z : 200,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,86 (д, J=4,8 Гц, 2H), 8,45-8,29 (м, 2H), 7,74 (дд, J=8,1, 6,4 Гц, 1H), 7,36-7,28 (м, 1H).

Пример 222.

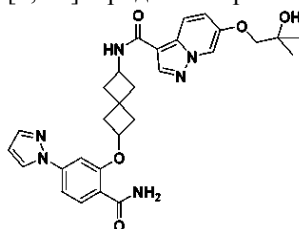
Пример 222 (6,4 мг, 25%) получали способом, аналогичным описанному для Примера 208, заменяя коммерчески доступный 2-фтор-3-метоксибензонитрил примером 222А и Промежуточный продукт 4 Промежуточным продуктом 2.

MS (ESI) m/z : 557,2 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,96 (д, J=4,9 Гц, 2H), 8,51-8,37 (м, 2H), 8,31 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,06 (дд, J=16,5, 9,0 Гц, 2H), 7,96-7,85 (м, 2H), 7,65 (ушир. с, 2H), 7,51 (т, J=4,8 Гц, 1H), 7,36-7,20 (м, 1H), 4,90 (т, J=6,8 Гц, 1H), 4,47-4,32 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 2,83-2,70 (м, 1H), 2,63-2,56 (м, 1H), 2,42-2,30 (м, 2H), 2,27 (дд, J=11,7, 6,9 Гц, 1H), 2,22-2,11 (м, 2H), 1,22 (с, 6H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,288 мин (Способ А) и RT = 1,343 мин (Способ В), чистота 99%.

Пример 223. Получение N-(6-(2-карбамоил-5-(1H-пиразол-1-ил)фенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид



Пример 223 (13,3 мг, 28%) получали способом, аналогичным описанному для Примера 221, заменяя коммерчески доступный имидазол 1H-пиразолом, и использовали Pd/C H₂ для снятия Cbz-группы по аналогии с примером 208.

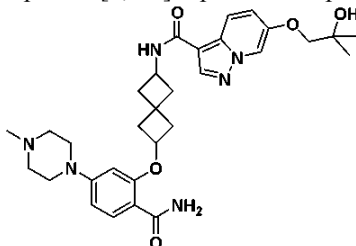
MS (ESI) m/z : 545,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,49-8,41 (м, 2H), 8,26 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,09 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,94 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,62-7,47 (м, 3H), 7,39 (с, 1H), 7,28 (дд, J=9,6, 2,0 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,95 (т, J=6,7 Гц, 1H), 4,45-4,33 (м, 1H), 3,80 (с, 2H), 2,84-2,73 (м, 1H), 2,64-2,56 (м, 1H),

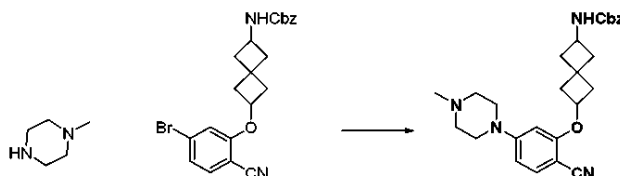
2,42-2,33 (м, 1H), 2,33-2,23 (м, 2H), 2,22-2,13 (м, 2H), 1,22 (с, 6H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,357 мин (Способ А) и RT = 1,388 мин (Способ В), чистота 100%.

Пример 224. Получение N-(6-(2-карбамоил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида



Пример 224А. Получение бензил-(6-(2-циано-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата



Раствор Промежуточного продукта 85А (100 мг, 0,23 ммоль), 1-метилпиперазина (0,035 мл, 0,32 ммоль), Cs₂CO₃ (103 мг, 0,32 ммоль) и BINAP (28,2 мг, 0,05 ммоль) в толуоле (2 мл) продували N₂, добавляли Pd₂(dba)₃ (20,8 мг, 0,02 ммоль) и нагревали смесь при 110°C в течение ночи. Добавляли воду и экстрагировали смесь EtOAc (3×). Объединенный органический слой концентрировали и очищали методом флэш-хроматографии (0-100% EtOAc в гексанах, затем градиент 0-15% MeOH в CH₂Cl₂) с получением примера 224А (57 мг, 54,6%) в виде коричневого масла.

MS (ESI) m/z: 461,1 (M+H)⁺.

Пример 224.

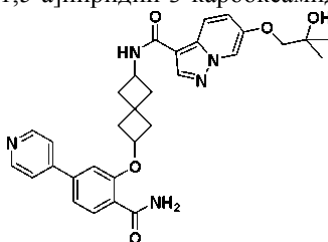
Пример 224 (17,1 мг, 65%) получали способом, аналогичным описанному для примера 208, заменяя пример 208А примером 224А и Промежуточный продукт 4 Промежуточным продуктом 2.

MS (ESI) m/z: 577,4 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,43 (д, J=3,7 Гц, 2H), 8,25 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,08 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,76 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,36 (ушир. с, 1H), 7,28 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,21 (ушир. с, 1H), 6,57 (д, J=8,9 Гц, 1H), 6,30 (с, 1H), 4,84 (т, J=6,9 Гц, 1H), 4,44-4,32 (м, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,26 (м, 3H), 2,80-2,70 (м, 1H), 2,45 (м, 4H), 2,38-2,29 (м, 2H), 2,27-2,10 (м, 7H), 1,22 (с, 6H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,294 мин (Способ А) и RT = 0,975 мин (Способ В), чистота 96%.

Пример 225. Получение N-(6-(2-карбамоил-5-(пиридин-4-ил)фенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида



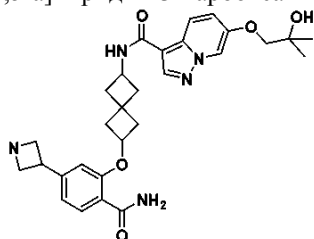
Пример 225 (8,4 мг, 31%) получали способом, аналогичным описанному для примера 222, заменяя коммерчески доступную (4-циано-3-фторфенил)бороновую кислоту пинаколовым эфиром пиридин-4-бороновой кислоты и 2-бромпиридин Промежуточным продуктом 85А.

MS (ESI) m/z: 556,0 (M+H)⁺.

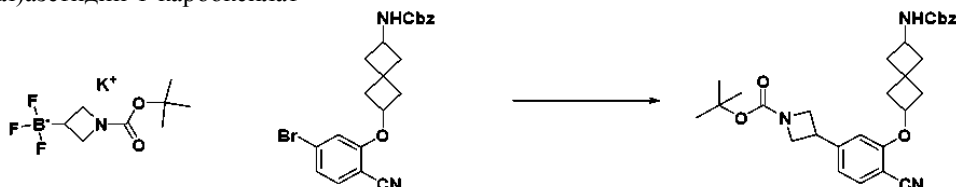
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,67 (д, J=3,8 Гц, 2H), 8,42 (д, J=8,3 Гц, 2H), 8,31 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,07 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,91 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,76 (д, J=3,9 Гц, 2H), 7,63 (ушир. с, 2H), 7,44 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,31-7,22 (м, 2H), 4,99 (т, J=6,4 Гц, 1H), 4,43-4,30 (м, 1H), 3,78 (с, 1H), 2,79 (ушир. с, 1H), 2,58 (д, J=5,5 Гц, 1H), 2,34 (ушир. с, 1H), 2,29-2,12 (м, 4H), 1,21 (с, 6H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,438 мин (Способ А) и RT = 1,158 мин (Способ В), чистота 95%.

Пример 226. Получение N-(6-(5-(азетидин-3-ил)-2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида



Пример 226А. трет-Бутил-3-(3-(((6-(((бензилокси)карбонил)амино)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-4-цианофенил)азетидин-1-карбоксилат



Смесь (1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)трифторбората калия (48,5 мг, 0,18 ммоль), Промежуточного продукта 85А (74 мг, 0,17 ммоль) и Cs_2CO_3 (164 мг, 0,50 ммоль) в толуоле (2 мл) и воде (0,68 мл) продували N_2 . Добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (13,69 мг, 0,017 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи, добавляли NH_4Cl (нас.) и экстрагировали смесь EtOAc (3×). Объединенный органический слой концентрировали, затем очищали методом флэш-хроматографии (градиент 0-100% EtOAc в гексанах) с получением примера 226А (37 мг, 43%).

MS (ESI) m/z : 518,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 226.

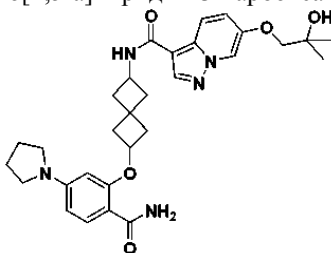
Пример 226 (1,2 мг, 2%) получали способом, аналогичным описанному для Примера 208, заменяя пример 208А примером 226А и Промежуточный продукт 4 Промежуточным продуктом 2. Защитную Вос-группу снимали с использованием TFA в CH_2Cl_2 (1:1, 1 мл) в течение 1 ч при к.т.

MS (ESI) m/z : 534,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,44 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 8,29 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,08 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,52 (ушир. с, 2H), 7,28 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,94 (ушир.с, 1H), 4,84 (т, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,49-4,29 (м, 1H), 3,90 (с, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,17 (с, 1H), 2,77 (ушир. с, 1H), 2,40-2,27 (м, 1H), 2,27-2,10 (м, 4H), 1,95-1,71 (м, 2H), 1,29-1,15 (м, 9H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,379 мин (Способ А) и RT = 1,125 мин (Способ В), чистота 97%.

Пример 227. Получение N-(6-(2-карбамоил-5-(пирролидин-1-ил)фенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида



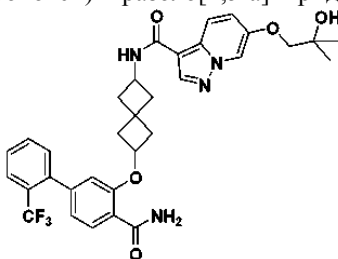
Пример 227 (0,9 мг, 9%) получали способом, аналогичным описанному для Примера 224 заменяя коммерчески доступный 1-метилпиперазин пирролидином.

MS (ESI) m/z : 548,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,44 (д, $J=5,2$ Гц, 2H), 8,29 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,08 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,32 (ушир. с, 1H), 7,28 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,11 (ушир. с, 1H), 6,19 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,88-4,77 (м, 1H), 4,42-4,33 (м, 1H), 3,91 (с, 1H), 3,83-3,74 (м, 2H), 3,29 (ушир. с, 1H), 3,17 (с, 2H), 2,76 (ушир. с, 1H), 2,40-2,11 (м, 6H), 1,96 (ушир. с, 4H), 1,23-1,22 (м, 1H), 1,23 (д, $J=8,2$ Гц, 6H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,651 мин (Способ А) и RT = 1,631 мин (Способ В), чистота 100%.

Пример 228. Получение N-(6-((4-карбамоил-2'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразолол[5-a]пиридин-3-карбоксамида



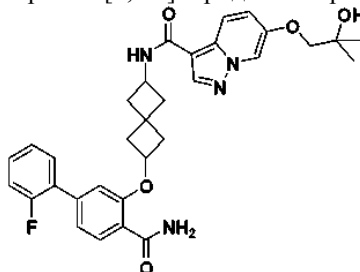
Пример 228 (9,5 мг, 39%) получали способом, аналогичным описанному для примера 222, заменяя коммерчески доступную (4-циано-3-фторфенил)бороновую кислоту (2-(трифторметил)фенил)бороновой кислотой и 2-бромпиридин Промежуточным продуктом 85А.

MS (ESI) m/z: 623,2 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,41 (с, 2H), 8,25 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,06 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,90-7,81 (м, 2H), 7,78-7,71 (м, 1H), 7,69-7,53 (м, 3H), 7,43 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=9,5, 1,8 Гц, 1H), 6,96 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,80 (т, J=6,7 Гц, 1H), 4,39-4,28 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 2,75-2,61 (м, 1H), 2,41 (ушир. с, 1H), 2,36-2,29 (м, 1H), 2,27-2,04 (м, 4H), 1,21 (с, 6H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,816 мин (Способ А) и RT = 1,803 мин (Способ В), чистота 97%.

Пример 229. Получение N-(6-((4-карбамоил-2'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида



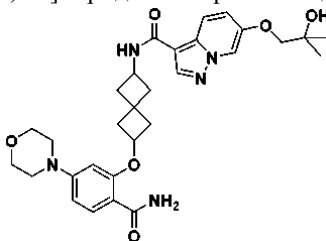
Пример 229 (9 мг, 35%) получали способом, аналогичным описанному для примера 222, заменяя коммерчески доступную (4-циано-3-фторфенил)бороновую кислоту (2-фторфенил)бороновой кислотой и 2-бромпиримидин Промежуточным продуктом 85А.

MS (ESI) m/z: 573,3 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,46-8,39 (м, 2H), 8,27 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,07 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,89 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,59 (д, J=10,1 Гц, 3H), 7,51-7,42 (м, 1H), 7,38-7,30 (м, 2H), 7,27 (дд, J=9,8, 1,8 Гц, 1H), 7,20 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,88 (т, J=6,9 Гц, 1H), 4,43-4,30 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 2,78-2,69 (м, 1H), 2,49-2,42 (м, 1H), 2,39-2,31 (м, 1H), 2,30-2,20 (м, 2H), 2,20-2,11 (м, 2H), 1,22 (с, 6H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,706 мин (Способ А) и RT = 1,693 мин (Способ В), чистота 97%.

Пример 230. Получение N-(6-(2-карбамоил-5-морфолинофенокс)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида



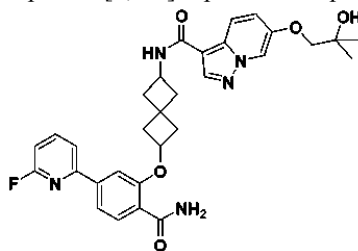
Пример 230 (4,4 мг, 16%) получали способом, аналогичным описанному для примера 224, заменяя коммерчески доступный 1-метилпиперазин морфолином.

MS (ESI) m/z : 564,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,44 (с, 2H), 8,27 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,08 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,38 (ушир. с, 1H), 7,31-7,21 (м, 2H), 6,58 (д, J=8 ц, 1H), 6,32 (с, 1H), 4,84 (т, J=6,7 Гц, 1H), 4,44-4,31 (м, 1H), 3,85-3,68 (м, 5H), 3,37 (ушир. с, 3H), 3,22 (ушир. с, 2H), 2,76 (ушир. с, 1H), 2,34 (ушир. с, 1H), 2,26-2,10 (м, 4H), 1,22 (с, 6H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,315 мин (Способ А) и RT = 1,276 мин (Способ В), чистота 100%.

Пример 231. Получение N-(6-(2-карбамоил-5-(6-фторпиридин-2-ил)фенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида



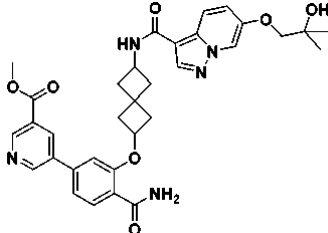
Пример 231 (13,8 мг, 55%) получали способом, аналогичным описанному для примера 222, заменяя коммерчески доступную (4-циано-3-фторфенил)бороновую кислоту пинаколовым эфиром 6-фторпиридин-2-бороновой кислоты и 2-бромпиридин Промежуточным продуктом 85A.

MS (ESI) m/z : 574,4 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,44 (д, J=4,6 Гц, 2H), 8,29 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,17-8,01 (м, 3H), 7,91 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,63 (д, J=15,5 Гц, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,28 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,96 (т, J=6,8 Гц, 1H), 4,45-4,34 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 2,83-2,73 (м, 1H), 2,63-2,56 (м, 1H), 2,41-2,33 (м, 1H), 2,33-2,23 (м, 2H), 2,22-2,12 (м, 2H), 1,22 (с, 6H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,556 мин (Способ А) и RT = 1,552 мин (Способ В), чистота 100%.

Пример 232. Получение метил-5-(4-карбамоил-3-((6-(6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)фенил)никотината



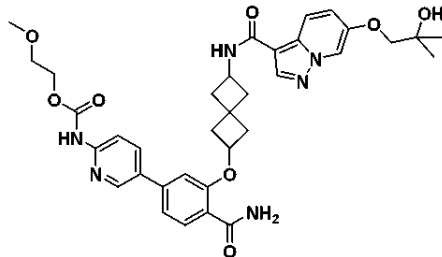
Пример 232 (4,2 мг, 11%) получали способом, аналогичным описанному для примера 222, заменяя коммерчески доступную (4-циано-3-фторфенил)бороновую кислоту (5-(метоксикарбонил)пиридин-3-ил)бороновой кислотой, и 2-бромпиридин Промежуточным продуктом 85B.

MS (ESI) m/z : 614,0 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,30-9,03 (м, 2H), 8,50 (ушир. с, 1H), 8,42 (д, J=10,1 Гц, 2H), 8,29 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,07 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,94 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,62 (д, J=18,3 Гц, 2H), 7,42 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,33-7,24 (м, 2H), 5,08-4,97 (м, 1H), 4,43-4,32 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,79 (с, 2H), 2,78 (ушир. с, 1H), 2,35 (ушир. с, 1H), 2,30-2,11 (м, 4H), 1,22 (с, 6H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,443 мин (Способ А) и RT = 1,392 мин (Способ В), чистота 96%.

Пример 233. Получение 2-метоксиэтил-(5-(4-карбамоил-3-((6-(6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)фенил)пиридин-2-ил)карбамата

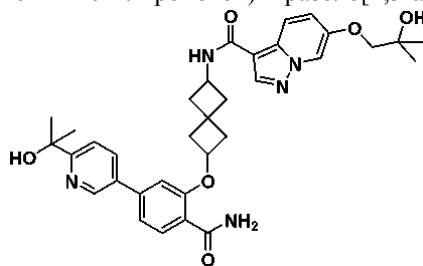


Пример 233 (5,8 мг, 31%) получали способом, аналогичным описанному для примера 222, заменяя коммерчески доступную (4-циано-3-фторфенил)бороновую кислоту 2-метоксиэтил-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)карбаматом и 2-бромпиридин Промежуточным продуктом 85B.

MS (ESI) m/z : 673,2 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,33 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,42 (д, J=11,0 Гц, 2H), 8,29 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,14 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,08 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,92 (т, J=8,7 Гц, 2H), 7,64-7,51 (м, 2H), 7,35 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,28 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 4,99 (т, J=6,9 Гц, 1H), 4,44-4,32 (м, 1H), 4,29-4,21 (м, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,62-3,56 (м, 1H), 3,29 (с, 3H), 3,17 (д, J=4,3 Гц, 1H), 2,79 (д, J=5,2 Гц, 1H), 2,65-2,57 (м, 1H), 2,35 (ушир. с, 1H), 2,29-2,12 (м, 4H), 1,20-1,20 (м, 1H), 1,22 (с, 6H). Аналитическая HPLC: RT = 1,322 мин (Способ В), чистота 98%.

Пример 234. Получение N-(6-(2-карбамоил-5-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)фенокси)-спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамида



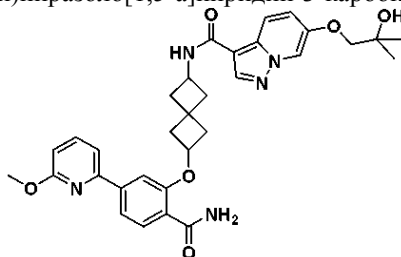
Пример 234 (27,6 мг, 58%) получали способом, аналогичным описанному для примера 222, заменяя коммерчески доступную (4-циано-3-фторфенил)бороновую кислоту 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2-((триметилсилил)окси)пропан-2-ил)пиридином и 2-бромпиридин. Промежуточным продуктом 85В. Триметилсилильную защитную группу снимали в TBAF (1 М в THF, 0,1 мл, 0,10 ммоль) и THF (1 мл) в течение 2 ч при к.т.

MS (ESI) m/z : 614,2 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,85 (с, 1H), 8,44 (д, J=6,5 Гц, 2H), 8,29 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,10 (дд, J=15,7, 9,0 Гц, 2H), 7,91 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,60 (ушир. с, 2H), 7,36 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,27 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,00 (т, J=6,8 Гц, 1H), 4,45-4,31 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 2,84-2,74 (м, 1H), 2,63-2,56 (м, 1H), 2,34 (д, J=5,0 Гц, 1H), 2,25 (тд, J=12,9, 7,0 Гц, 2H), 2,17 (т, J=9,8 Гц, 2H), 1,49 (с, 6H), 1,22 (с, 6H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,424 мин (Способ А) и RT = 1,077 мин (Способ В), чистота 99%.

Пример 235. Получение N-(6-(2-карбамоил-5-(6-метоксипиридин-2-ил)фенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамида



Промежуточный продукт 85 (7,5 мг, 0,01 ммоль), (6-метоксипиридин-2-ил)бороновую кислоту (6,2 мг, 0,040 ммоль) и Pd-XPhos G3 (0,9 мг, 1,01 мкмоль) помещали в толстостенный флакон. Затем добавляли THF (1,5 мл) и калиевую соль фосфорной кислоты (0,5 М водн.) (9 мкл, 0,03 ммоль). Реакционную смесь продували N₂. Толстостенный флакон закрывали крышкой и перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления, остаток растворяли в DMF (2 мл), фильтровали и очищали методом хроматографии с обращенной фазой с получением примера 235 (4,1 мг, 50%).

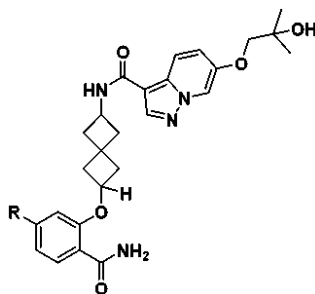
MS (ESI) m/z : 586,2 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,45 (д, J=3,2 Гц, 2H), 8,28 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,08 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,83 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,71-7,57 (м, 4H), 7,28 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,85 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,94 (т, J=6,8 Гц, 1H), 4,47-4,34 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,80 (с, 2H), 2,83-2,75 (м, 1H), 2,66-2,56 (м, 1H), 2,41-2,24 (м, 3H), 2,19 (т, J=9,8 Гц, 2H), 1,22 (с, 6H).

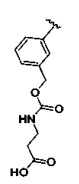
Аналитическая HPLC: RT = 1,696 мин (Способ А) и RT = 1,649 мин (Способ В), чистота 96%.

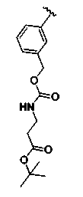
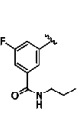
Следующие примеры, представленные в табл. 10, получали с использованием методики, которую использовали для получения примера 235, и соответствующих бороновых кислот/боронатных эфиров/трифторборатов калия. Для способствования прохождению реакции могут быть использованы большее время и более высокая температура. Также использовали условия микроволновой обработки (120°C в течение 30 мин). Различные защитные группы снимались соответствующими реагентами, такими как TFA и TMSI.

Таблица 10

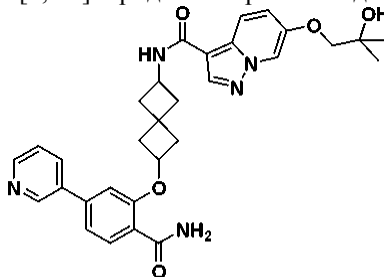


Пример	R	Название	MS (M+H) ⁺	Способ HPLC, RT (мин)	¹ H-ЯМР
236		<i>N</i> -(6-(5-(6-аминопиридин-2-ил)-2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	571,0	A: 1,416	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,45 (ушир. с, 2H), 8,29 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,08 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,89 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,70 - 7,52 (м, 4H), 7,47 (ушир. с, 1H), 7,32 - 7,13 (м, 3H), 5,00 - 4,81 (м, 1H), 4,47 - 4,33 (м, 1H), 3,80 (с, 2H), 2,88 - 2,75 (м, 1H), 2,63 - 2,57 (м, 2H), 2,40 - 2,33 (м, 1H), 2,32 - 2,23 (м, 2H), 2,19 (ушир. с, 2H), 1,22 (с, 6H)
237		<i>N</i> -(6-(2-карбамоил-5-(пиридин-2-ил)фенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	556,2	A: 1,411 B: 1,152	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,70 (ушир. с, 1H), 8,42 (д, J=9,0 Гц, 2H), 8,33 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,05 (дд, J=17,5, 8,9 Гц, 2H), 7,97 - 7,88 (м, 2H), 7,71 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,65 - 7,57 (м, 3H), 7,41 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,28 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,94 (т, J=6,5 Гц, 1H), 4,45 - 4,33 (м, 1H), 3,89 (с, 2H), 3,78 (с, 1H), 2,78 (ушир. с, 1H), 2,59 (ушир. с, 1H), 2,40 - 2,10 (м, 5H), 1,21 (с, 6H)
238		<i>N</i> -(6-(4-карбамоил-3'-(2,2,2-трифторэтокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	653,2	A: 1,867 B: 1,881	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,42 (д, J=8,2 Гц, 2H), 8,31 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,07 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,90 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,60 (д, J=10,7 Гц, 2H), 7,49 - 7,43 (м, 1H), 7,39 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,36 (м, 2H), 7,27 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,11 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,02 - 6,02 (м, 1H), 5,00 (т, J=6,8 Гц, 1H), 4,87 (кв, J=8,9 Гц, 2H), 4,43 - 4,31 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 2,82 - 2,73 (м, 1H), 2,57 (м, 1H), 2,35 (д, J=4,5 Гц, 1H), 2,30 - 2,20 (м, 2H), 2,17 (т, J=8,5 Гц, 2H), 1,21 (с, 6H)
239		<i>N</i> -(6-(4-карбамоил-3'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	585,3	A: 1,759 B: 1,757	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,43 (д, J=6,0 Гц, 2H), 8,29 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,08 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,89 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,59 (ушир. с, 2H), 7,48 - 7,37 (м, 1H), 7,35 - 7,24 (м, 3H), 7,22 (ушир. с, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,00 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,99 (т, J=6,7 Гц, 1H), 4,44 - 4,32 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,79 (с, 2H), 3,42 (м, 1H), 2,81 - 2,71 (м, 1H), 2,58 (д, J=5,6 Гц, 1H), 2,35 (м, 1H), 2,31 - 2,20 (м, 2H), 2,17 (т, J=9,0 Гц, 2H), 1,22 (с, 6H)
240		<i>N</i> -(6-(4-карбамоил-3'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	571,2	A: 1,428 B: 1,412	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,43 (д, J=6,9 Гц, 2H), 8,30 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,08 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,88 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,58 (д, J=6,4 Гц, 2H), 7,33 - 7,21 (м, 3H), 7,16 - 7,02 (м, 3H), 6,82 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,96 (т, J=6,8 Гц, 1H), 4,45 - 4,32 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,44 (ушир. с, 2H), 2,77 (м, 1H), 2,58 (м, 1H), 2,35 (м, 1H), 2,26 (дд, J=18,9, 11,5, 7,1 Гц, 2H), 2,17 (т, J=9,9 Гц, 2H), 1,27 - 1,15 (м, 6H)

241		<i>N</i> -(6-((4-карбамоил-3'-(дифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидроксипропоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	605,1	A: 1,742 B: 1,772	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,44 (д, J=4,1 Гц, 2H), 8,29 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,08 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,96 - 7,85 (м, 3H), 7,71 - 7,56 (м, 4H), 7,35 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,27 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 5,00 (т, J=6,7 Гц, 1H), 4,43 - 4,33 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 2,82 - 2,75 (м, 1H), 2,62 - 2,56 (м, 1H), 2,36 (м, 1H), 2,31 - 2,22 (м, 2H), 2,18 (т, J=9,9 Гц, 2H), 1,22 (с, 6H)
242		<i>N</i> -(6-((4-карбамоил-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидроксипропоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	573,2	A: 1,855 B: 1,815	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,42 (д, J=5,5 Гц, 2H), 8,24 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,06 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,88 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,68 - 7,46 (м, 5H), 7,34 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,29 - 7,21 (м, 2H), 7,17 (с, 1H), 5,00 (т, J=6,9 Гц, 1H), 4,46 - 4,26 (м, 1H), 3,78 (с, 2H), 2,84 - 2,70 (м, 1H), 2,63 - 2,55 (м, 1H), 2,34 (м, 1H), 2,28 - 2,09 (м, 4H), 1,20 (с, 6H)
243		<i>N</i> -(6-((4-карбамоил-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидроксипропоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	623,3	A: 1,889 B: 1,885	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,43 (д, J=6,1 Гц, 2H), 8,29 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,12 - 8,02 (м, 2H), 8,00 (с, 1H), 7,92 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,84 - 7,70 (м, 2H), 7,62 (ушир. с, 2H), 7,39 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,27 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 5,08 - 4,96 (м, 1H), 4,77 (с, 1H), 4,47 - 4,31 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 2,82 - 2,70 (м, 1H), 2,62 - 2,56 (м, 1H), 2,35 (д, J=5,7 Гц, 1H), 2,31 - 2,20 (м, 2H), 2,17 (т, J=9,8 Гц, 2H), 1,22 (с, 6H)
244		<i>N</i> -(6-((4-карбамоил-3'-циано-[1,1'-бифенил]-3-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидроксипропоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	580,2	A: 1,655 B: 1,650	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,43 (д, J=6,4 Гц, 2H), 8,30 - 8,19 (м, 2H), 8,07 (д, J=9,2 Гц, 2H), 7,89 (д, J=12,4, 8,1 Гц, 2H), 7,70 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,60 (ушир. с, 2H), 7,39 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,30 - 7,20 (м, 2H), 5,02 (т, J=6,7 Гц, 1H), 4,44 - 4,32 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 2,84 - 2,74 (м, 1H), 2,59 (д, J=11,1, 6,0 Гц, 1H), 2,35 (м, 1H), 2,30 - 2,11 (м, 4H), 1,22 (с, 6H)
245		<i>N</i> -(6-((4-карбамоил-3'-(метоксиметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидроксипропоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	598,9	A: 1,674 B: 1,639	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,49 - 8,39 (м, 2H), 8,29 (ушир. с, 1H), 8,08 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,71 - 7,55 (м, 4H), 7,49 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,38 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,29 (д, J=18,6, 8,9 Гц, 2H), 7,15 (с, 1H), 4,99 (т, J=6,7 Гц, 1H), 4,51 (с, 2H), 4,43 - 4,33 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,34 (с, 2H), 2,83 - 2,72 (м, 1H), 2,62 - 2,55 (м, 1H), 2,35 (д, J=6,1 Гц, 1H), 2,32 - 2,21 (м, 2H), 2,17 (т, J=9,9 Гц, 2H), 1,22 (с, 6H)
246		<i>N</i> -(6-((3'-(5-амино-4-циано-3-метил-1H-пирозол-1-ил)-4-карбамоил-[1,1'-бифенил]-3-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидроксипропоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	675,3	A: 1,522 B: 1,486	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,41 (д, J=11,3 Гц, 2H), 8,29 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,07 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,91 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,76 - 7,70 (м, 2H), 7,67 - 7,59 (м, 2H), 7,57 - 7,48 (м, 2H), 7,36 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,75 (с, 2H), 4,98 (м, 1H), 4,50 - 4,29 (м, 1H), 3,78 (с, 2H), 2,77 (м, 1H), 2,35 (м, 1H), 2,29 - 2,09 (м, 7H), 1,21 (с, 6H)
247		<i>N</i> -(6-((4-карбамоил-3'-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидроксипропоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	585,2	A: 1,404 B: 1,398	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,44 (д, J=7,2 Гц, 2H), 8,29 (д, J=6,2 Гц, 1H), 8,08 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,66 - 7,55 (м, 4H), 7,46 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,37 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,33 - 7,25 (м, 2H), 7,13 (с, 1H), 4,97 (м, 1H), 4,60 (с, 2H), 4,39 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 2,78 (м, 1H), 2,36 (м, 1H), 2,32 - 2,21 (м, 2H), 2,18 (т, J=9,8 Гц, 2H), 1,22 (с, 6H)
248		<i>N</i> -(6-(2-карбамоил-5-(6-хлорпиридин-2-ил)фенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидроксипропоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	590,4	A: 1,663 B: 1,644	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,44 (д, J=4,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,11 - 8,06 (м, 2H), 8,00 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,66 (ушир. с, 1H), 7,62 (ушир. с, 1H), 7,58 - 7,52 (м, 2H), 7,28 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,96 (т, J=6,8 Гц, 1H), 4,46 - 4,34 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 2,81 - 2,74 (м, 1H), 2,62 - 2,56 (м, 1H), 2,41 - 2,23 (м, 3H), 2,23 - 2,14 (м, 2H), 1,22 (с, 6H)
249		3-((((4'-карбамоил-3'-((6-(6-(2-гидроксипропоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)карбонил)амино)пропановая кислота	700,2	A: 1,236 B: 1,422	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,44 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,35 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,07 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,90 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,68 - 7,54 (м, 4H), 7,49 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,41 - 7,24 (м, 4H), 7,12 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 5,01 - 4,92 (м, 1H), 4,42 - 4,32 (м, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,22 (м, 2H), 2,77 (м, 1H), 2,43 - 2,32 (м, 3H), 2,31 - 2,12 (м, 4H), 1,21 (с, 6H)

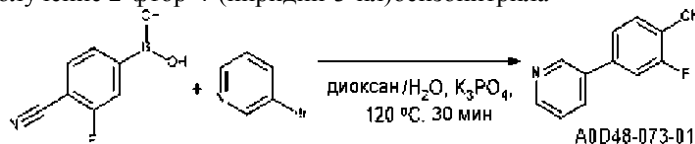
250		трет-бутил-3-(((4'-карбамоил-3'-((6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамидо)-спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-карбонил)амино)пропановат		A: 1,854 B: 1,817	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,42 (д, J=9,1 Гц, 2H), 8,32 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,07 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,90 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,69 - 7,55 (м, 4H), 7,49 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,41 - 7,25 (м, 4H), 7,12 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,96 (т, J=6,6 Гц, 1H), 4,42 - 4,33 (м, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,25 - 3,18 (м, 2H), 2,77 (м, 1H), 2,36 (м, 3H), 2,30 - 2,20 (м, 2H), 2,17 (м, 2H), 1,34 (с, 9H), 1,21 (с, 6H)
251		5-фтор-3'-((6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-N3-пропил-[1,1'-бифенил]-3,4'-дикарбоксамид	658,5	A: 1,580 B: 1,566	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,46 - 8,37 (м, 2H), 8,34 (ушир. с, 1H), 8,06 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,97 (ушир. с, 1H), 7,91 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,76 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,68 - 7,57 (м, 3H), 7,41 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,28 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,21 (ушир. с, 1H), 5,05 - 4,96 (м, 1H), 4,42 - 4,30 (м, 1H), 3,78 (ушир. с, 2H), 3,25 (кв, J=6,4 Гц, 2H), 2,77 (ушир. с, 1H), 2,58 (ушир. с, 1H), 2,34 (ушир. с, 1H), 2,29 - 2,11 (м, 4H), 1,60 - 1,50 (м, 2H), 1,21 (с, 6H), 0,90 (т, J=7,2 Гц, 3H)
252		N-(6-((3'-(аминометил)-4-карбамоил-[1,1'-бифенил]-3-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	584,4	A: 1,097 B: 1,097	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,45 - 8,38 (м, 2H), 8,35 (ушир. с, 1H), 8,06 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,79 - 7,67 (м, 2H), 7,63 (ушир. с, 2H), 7,57 (ушир. с, 1H), 7,47 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,41 (д, J=6,8 Гц, 2H), 7,33 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,28 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 5,00 - 4,91 (м, 1H), 4,36 (д, J=7,3 Гц, 1H), 3,91 (ушир. с, 2H), 3,88 (ушир. с, 2H), 2,77 (д, J=5,7 Гц, 1H), 2,35 (ушир. с, 1H), 2,29 - 2,21 (м, 2H), 2,16 (т, J=9,9 Гц, 2H), 1,21 (с, 6H)
253		N-(6-((4-карбамоил-3'-циано-5'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	598,3	A: 1,576 B: 1,720	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,41 (д, J=12,5 Гц, 2H), 8,30 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,06 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,99 (д, J=10,1 Гц, 1H), 7,89 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,85 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,63 (ушир. с, 1H), 7,59 (ушир. с, 1H), 7,42 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,27 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 5,03 (т, J=6,6 Гц, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,42 - 4,33 (м, 1H), 3,78 (с, 2H), 2,83 - 2,73 (м, 1H), 2,62 - 2,57 (м, 1H), 2,34 (д, J=5,8 Гц, 1H), 2,27 - 2,11 (м, 4H), 1,21 (с, 6H)
254		N-(6-((4-карбамоил-3'-циано-5'-нитро-[1,1'-бифенил]-3-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	625,3	A: 1,674 B: 1,646	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,85 - 8,62 (м, 3H), 8,42 (д, J=7,0 Гц, 2H), 8,26 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,07 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,92 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,63 (ушир. с, 2H), 7,49 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,27 (д, J=9,8 Гц, 1H), 5,05 (т, J=6,6 Гц, 1H), 4,73 (с, 1H), 4,45 - 4,32 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 2,79 (м, 1H), 2,60 (м, 1H), 2,36 (м, 1H), 2,30 - 2,10 (м, 4H), 1,33 - 1,14 (м, 6H)
255		4'-карбамоил-3'-((6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-3,5-дикарбоновая кислота	643,4	A: 0,770 B: 1,199	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,50 (с, 1H), 8,42 (д, J=9,5 Гц, 2H), 8,38 (с, 2H), 8,30 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,07 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,94 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,63 (ушир. с, 1H), 7,59 (ушир. с, 1H), 7,37 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,28 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 5,02 (т, J=6,7 Гц, 1H), 4,42 - 4,33 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 2,99 (с, 1H), 2,75 (ушир. с, 1H), 2,37 (м, 1H), 2,33 - 2,28 (м, 1H), 2,24 (д, J=11,4, 6,6 Гц, 1H), 2,18 (т, J=9,8 Гц, 2H), 1,22 (с, 6H)

Пример 256. Получение N-(6-(2-карбамоил-5-(пиридин-3-ил)фенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид



A0F94-087-01

Пример 256А. Получение 2-фтор-4-(пиридин-3-ил)бензонитрила



Пример 256А (63 мг, 87%) получали способом, аналогичным описанному для примера 222А, заменяя коммерчески доступный 2-бромпиридин 3-бромпиридином.

MS (ESI) m/z : 198,9.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,88-8,84 (м, 1H), 8,70 (дд, $J=4,8, 1,5$ Гц, 1H), 7,90-7,84 (м, 1H), 7,75 (дд, $J=7,9, 6,6$ Гц, 1H), 7,49 (дд, $J=8,0, 1,7$ Гц, 1H), 7,47-7,40 (м, 2H).

Пример 256.

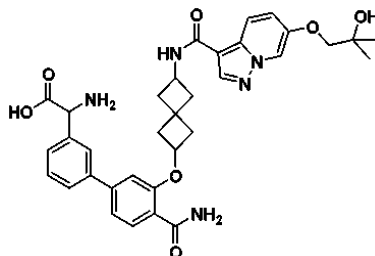
Пример 256 (3,6 мг, 21%) получали способом, аналогичным описанному для примера 208, заменяя коммерчески доступный 2-фтор-3-метоксибензонитрил 2-фтор-4-(пиридин-3-ил)бензонитрилом и заменяя Промежуточный продукт 4 Промежуточным продуктом 2.

MS (ESI) m/z : 556,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

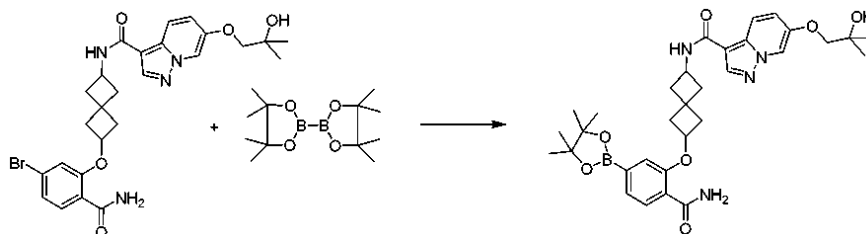
^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,95 (с, 1H), 8,62 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 8,43 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 8,30 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,07 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,92 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,61 (ушир. с, 2H), 7,53 (дд, $J=7,7, 4,9$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J=9,8$ Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,01 (т, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,42-4,31 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 2,84-2,74 (м, 1H), 2,63-2,56 (м, 1H), 2,35 (ушир. с, 1H), 2,30-2,11 (м, 4H), 1,22 (с, 6H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,373 мин (Способ А) и RT = 1,174 мин (Способ В), чистота 98%.

Пример 257. Получение 2-амино-2-(4'-карбамоил-3'-((6-(6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)уксусной кислоты



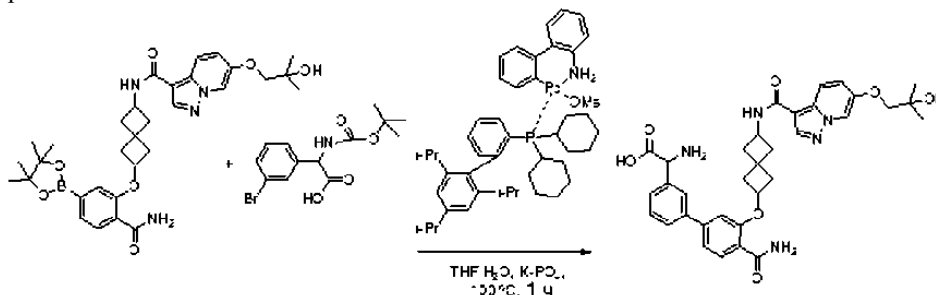
Пример 257А. Получение N-(6-(2-карбамоил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамидо



Смесь Промежуточного продукта 85А (20 мг, 0,04 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (15 мг, 0,06 ммоль), ацетата калия (15 мг, 0,15 ммоль) и аддукта $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (2,1 мг, 2,5 мкмоль) в 1,4-диоксане (1 мл) продували N_2 . Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2,5 ч, а затем при 80°C в течение ночи. Смесь фильтровали и использовали без очистки.

MS (ESI) m/z : 605,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 257.



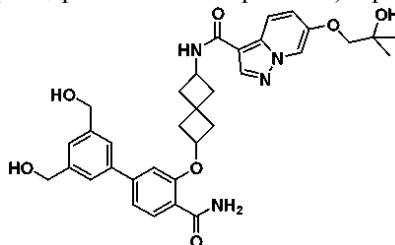
Реакционную смесь, содержащую половину неочищенного раствора примера 257А (10 мг, 0,02 ммоль), (3-бромфенил)[(трет-бутоксикарбонил)амино]уксусную кислоту (16,4 мг, 0,05 ммоль), калиевую соль фосфорной кислоты (3М) (40 мкл, 0,12 ммоль) и THF (1,5 мл) продували N_2 . Добавляли Pd-XPhos G3 (1,1 мг, 1,2 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 3,5 ч. Смесь фильтровали и удаляли растворитель в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в $\text{TFA}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1, 1 мл) и перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением примера 257 (3,1 мг, 29%).

MS (ESI) m/z : 626,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,43 (д, J=9,8 Гц, 2H), 8,28 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,08 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,92 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,76 (ушир. с, 1H), 7,65 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,58 (ушир. с, 2H), 7,50-7,42 (м, 2H), 7,33 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,27 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 5,06-4,88 (м, 1H), 4,37 (м, 2H), 3,79 (с, 2H), 2,78 (м, 1H), 2,59 (м, 1H), 2,40-2,13 (м, 5H), 1,30-1,16 (м, 6H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,132 мин (Способ А) и RT = 1,229 мин (Способ В), чистота 96%.

Пример 258. Получение N-(6-((4-карбамоил-3',5'-бис-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид



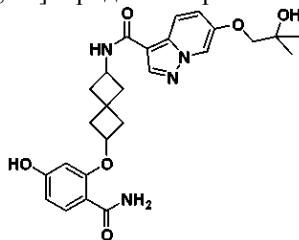
Пример 258 (5,2 мг, 48%) получали способом, аналогичным описанному для примера 257, заменяя коммерчески доступную (3-бромфенил)[(трет-бутоксикарбонил)амино]уксусную кислоту (5-бром-1,3-фенилен)диметанолом.

MS (ESI) m/z : 615,2 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,42 (д, J=7,6 Гц, 2H), 8,27 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,07 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,57 (д, J=19,5 Гц, 2H), 7,49 (с, 2H), 7,40-7,20 (м, 3H), 7,11 (с, 1H), 5,31 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,96 (т, J=6,7 Гц, 1H), 4,58 (д, J=5,8 Гц, 4H), 4,43-4,31 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 2,80-2,73 (м, 1H), 2,62-2,56 (м, 1H), 2,41-2,12 (м, 5H), 1,27-1,16 (м, 6H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,199 мин (Способ А) и RT = 1,179 мин (Способ В), чистота 93%.

Пример 259. Получение N-(6-(2-карбамоил-5-гидроксифенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид



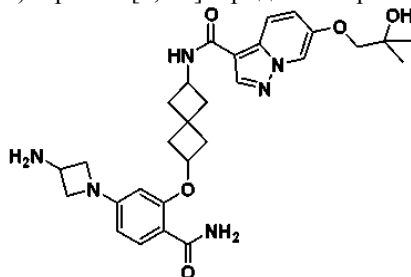
Пример 259 (0,8 мг, 7%) выделяли в качестве побочного продукта в процессе получения 5-(аминометил)-4'-карбамоил-3'-((6-(6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты способом, аналогичным описанному в примере 257, заменяя коммерчески доступную (3-бромфенил)[(трет-бутоксикарбонил)амино]уксусную кислоту 3-(аминометил)-5-бромбензойной кислотой.

MS (ESI) m/z : 495,5 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,45 (д, J=7,3 Гц, 2H), 8,27 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,09 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,37-7,18 (м, 3H), 6,40 (д, J=9,5 Гц, 1H), 6,32 (с, 1H), 4,70 (т, J=6,9 Гц, 1H), 4,43-4,32 (м, 1H), 3,80 (с, 2H), 2,76-2,67 (м, 1H), 2,47-2,41 (м, 1H), 2,35 (ушир. с, 1H), 2,28-2,11 (м, 4H), 1,67 (с, 1H), 1,23 (с, 6H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,108 мин (Способ А) и RT = 1,141 мин (Способ В), чистота 95%.

Пример 260. Получение N-(6-(5-(3-аминоазетидин-1-ил)-2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид трифторацетата



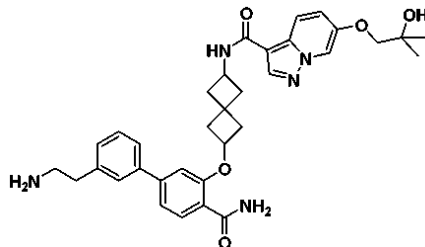
Пример 260 (1,0 мг, 8%) получали способом, аналогичным описанному для примера 224, заменяя коммерчески доступный 1-метилпиперазин 3-N-Вос-аминоазетидином и Промежуточный продукт 85А Промежуточным продуктом 85. Защитную Вос-группу снимали с использованием TFA:CH₂Cl₂ (1:1) в течение 0,5 ч при к.т.

MS (ESI) m/z : 549,4 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,45 (д, J=4,6 Гц, 4H), 8,27 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,08 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,38-7,12 (м, 5H), 7,06 (ушир. с, 1H), 6,14 (д, J=7,3 Гц, 1H), 5,89 (с, 1H), 4,84 (т, J=6,7 Гц, 1H), 4,38 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,19 (д, J=7,9 Гц, 3H), 3,88 (ушир. с, 2H), 3,80 (с, 2H), 2,74 (ушир. с, 1H), 2,35 (ушир. с, 1H), 2,27-2,13 (м, 4H), 1,23 (с, 6H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,001 мин (Способ А) и RT = 0,964 мин (Способ В), чистота 94%.

Пример 261. Получение N-(6-((3'-(2-аминоэтил)-4-карбамоил-[1,1'-бифенил]-3-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид



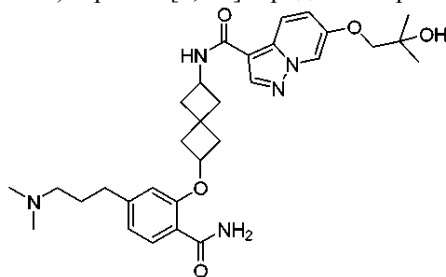
Пример 261 (2,7 мг, 22%) получали способом, аналогичным описанному для примера 257, заменяя коммерчески доступную (3-бромфенил)[(трет-бутоксикарбонил)амино]уксусную кислоту трет-бутил-3-бромфенэтилкарбаматом. Защитную Вос-группу снимали с использованием TFA:CH₂Cl₂ (1:1) в течение 0,5 ч при к.т.

MS (ESI) m/z : 598,6 ($M+H$)⁺.

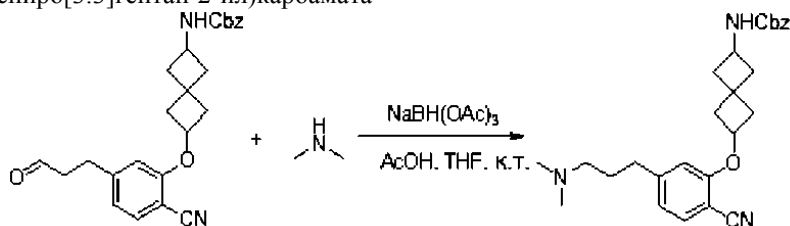
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,43 (д, J=9,5 Гц, 2H), 8,30 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,08 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,91 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,63-7,49 (м, 4H), 7,44 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,35-7,23 (м, 3H), 7,14 (с, 1H), 4,98 (т, J=6,7 Гц, 1H), 4,42-4,31 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,50 (м, 2H), 2,99-2,72 (м, 4H), 2,42-2,12 (м, 5H), 1,22 (с, 6H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,123 мин (Способ А) и RT = 1,200 мин (Способ В), чистота 93%.

Пример 262. Получение N-(6-(2-карбамоил-5-(3-(диметиламино)пропил)фенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид



Пример 262A. Получение бензил-бензил-(6-(2-циано-5-(3-(диметиламино)пропил)фенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата

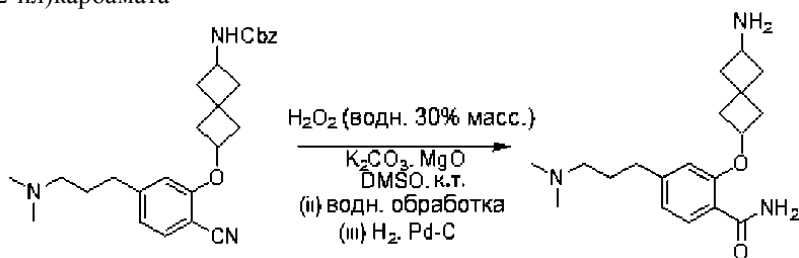


К раствору Промежуточного продукта 84 (50 мг, 0,119 ммоль), диметиламина (2 М в THF) (0,24 мл, 0,478 ммоль) и уксусной кислоты (0,014 мл, 0,239 ммоль) в безводном THF (3 мл) добавляли триацетоксигидрид натрия (152 мг, 0,717 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением NH₄Cl (водн. нас; ~0,5 мл) и удаляли большую часть растворителя в условиях пониженного давления. Остаток разбавляли EtOAc (50 мл) и K₂CO₃ (водн. нас; 25 мл); органическую фазу разделяли, промывали водой (1×25 мл), солевым раствором (1×25 мл), сушили (Na₂SO₄) и фильтровали. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления с получением примера 262A (39 мг, выход 73%) в виде бесцветной пленки.

MS (ESI) m/z : 448,1 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,45 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,36 (с, 3H), 6,81 (дд, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 5,09 (ушир. с, 2H), 4,85 (ушир. с, 1H), 4,66 (т, J=6,9 Гц, 1H), 4,13 (ушир. с, 1H), 2,70-2,62 (м, 3H), 2,56-2,40 (м, 3H), 2,29 (ушир. д, J=9,6 Гц, 6H), 2,04-1,94 (м, 2H), 1,82 (ушир. с, 2H), 1,27 (с, 6H).

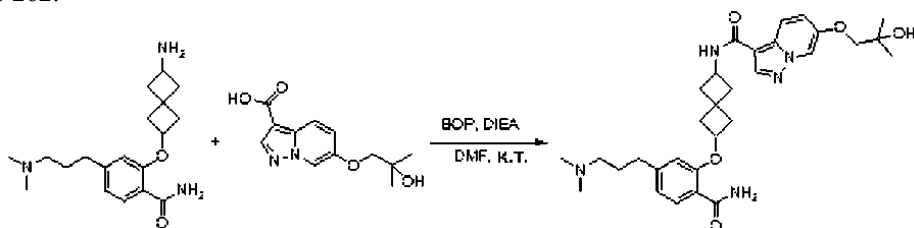
Пример 262В. Получение бензил-бензил-(6-(2-циано-5-(3-(диметиламино)пропил)фенокси)-спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата



Промежуточный продукт 84А (39 мг, 0,087 ммоль) растворяли в DMSO (2,0 мл), а затем при к.т. добавляли K_2CO_3 (36 мг, 0,261 ммоль) и оксид магния (17,56 мг, 0,436 ммоль). К реакционной смеси по каплям в течение 5 мин добавляли пероксид водорода (30 мас.% водн.) (0,098 мл, 0,959 ммоль) (небольшое выделение тепла) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество пероксида водорода (30 мас.% водн.) (0,098 мл, 0,959 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. дополнительно в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл), затем гасили добавлением HCl (1 М водн.) (1,39 мл, 1,394 ммоль) и добавляли Na_2CO_3 (нас. водн. 1×25 мл). Органическую фазу разделяли, промывали соевым раствором (1×25 мл), сушили (Na_2SO_4) и фильтровали. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Полученное вещество растворяли в THF (2 мл) и MeOH (2 мл) и добавляли TEA (0,06 мл, 0,436 ммоль). Реакционную смесь дегазировали (3×, вакуум/Ar), а затем добавляли палладированный уголь (10 мас.%) (9,3 мг, 8,71 мкмоль). Реакционную смесь снова дегазировали и перемешивали ее в атмосфере водорода (1 атм; баллон) в течение 2 ч. Pd-C отфильтровывали с использованием мембранного фильтра и концентрировали фильтрат с получением примера 262В (28 мг, выход 97%) в виде бесцветной пленки.

MS (ESI) m/z: 332,1 (M+H)⁺.

Пример 262.



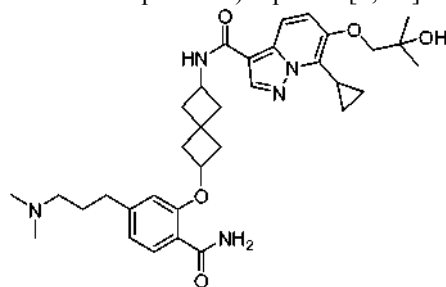
Пример 262В (14 мг, 0,042 ммоль) и Промежуточный продукт 2 (11,6 мг, 0,046 ммоль) растворяли в безводном DMF (1,5 мл), затем добавляли DIEA (0,037 мл, 0,211 ммоль), а затем BOP (20,6 мг, 0,046 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (0,1 мл), разбавляли DMF (общий объем 2 мл), фильтровали и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением примера 262 (7,3 мг, выход 31%).

MS (ESI) m/z: 564,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,38 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,26 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,02 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,70 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,48 (ушир. с, 1H), 7,41 (ушир. с, 1H), 7,23 (дд, J=9,6, 1,9 Гц, 1H), 6,81 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 4,75 (квint, J=6,8 Гц, 1H), 4,38-4,27 (м, 1H), 2,72-2,65 (м, 1H), 2,55 (ушир. т, J=7,5 Гц, 2H), 2,35-2,24 (м, 1H), 2,22-2,15 (м, 3H), 2,10 (с, 6H), 1,70-1,60 (м, 2H), 1,17 (с, 10H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,352 мин (Способ А) и RT = 1,165 мин (Способ В), чистота 100%.

Пример 263. Получение N-(6-(2-карбамоил-5-(3-(диметиламино)пропил)фенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида



Пример 263 (6,4 мг, выход 22%) получали способом, аналогичным описанному для примера 262, заменяя Промежуточный продукт 2 Промежуточным продуктом 4 и проводя сочетание с примером 262В.

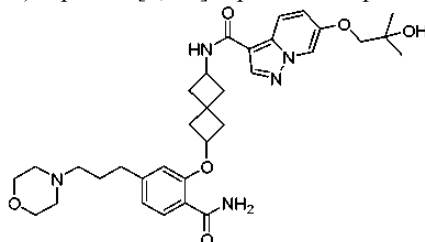
MS (ESI) m/z: 604,3 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) 8,48 (с, 1H), 8,29 (ушир. д, J=7,5 Гц, 1H), 8,01 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,74 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,52 (ушир. с, 1H), 7,45 (ушир. д, J=9,4 Гц, 2H), 6,85 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 6,77 (с, 1H),

4,79 (ушир. т, J=6,8 Гц, 1H), 4,40-4,31 (м, 1H), 3,54 (ушир. с, 1H), 2,77-2,69 (м, 1H), 2,63-2, 55(м, 3H), 2,47 (ушир. с, 2H), 2,37-2,28 (м, 1H), 2,28-2,19 (м, 3H), 2,15 (с, 6H), 1,70 (квинт, J=7,3 Гц, 2H), 1,48-1,41 (м, 2H), 1,23 (с, 6H), 1,10-1,00 (м, 2H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,224 мин (Способ А) и RT = 1,206 мин (Способ В), чистота 87%.

Пример 264. Получение N-(6-(2-карбамоил-5-(3-морфолинопропил)феноксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида



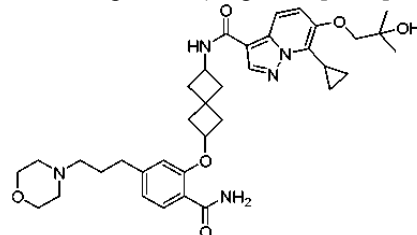
Пример 264 (2,4 мг, выход 6%) получали способом, аналогичным описанному для примера 262, заменяя диметиламин морфолином и проводя сочетание с Промежуточным продуктом 2.

MS (ESI) m/z : 606,4. $(M+H)^+$.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) 8,42 (ушир. д, J=6,6 Гц, 2H), 8,30 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,07 (ушир. д, J=9,7 Гц, 1H), 7,74 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 7,51 (ушир. с, 1H), 7,45 (ушир. с, 1H), 7,27 (ушир. д, J=9,8 Гц, 1H), 6,86 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 4,83-4,72 (м, 1H), 4,43-4,31 (м, 1H), 3,78 (с, 2H), 2,72 (ушир. с, 1H), 2,60 (ушир. т, J=7,4 Гц, 2H), 2,32 (ушир. с, 4H), 2,27-2,21 (м, 3H), 2,20-2,09 (м, 4H), 1,80-1,65 (м, 2H), 1,21 (с, 6H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,038 мин (Способ А) и RT = 1,311 мин (Способ В), чистота 94%.

Пример 265. Получение N-(6-(2-карбамоил-5-(3-морфолинопропил)фенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразолол[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида



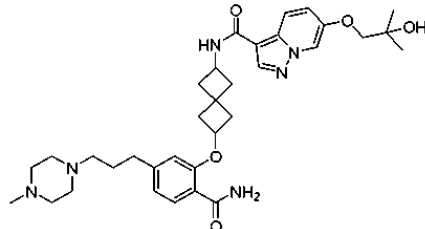
Пример 265 (1,3 мг, выход 3%) получали способом, аналогичным описанному для примера 262, заменяя диметиламин морфолином и проводя сочетание с Промежуточным продуктом 4.

MS (ESI) m/z : 646,3. $(M+H)^+$.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,45 (с, 1H), 8,21 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 7,98 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,71 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,45 (ушир. с, 1H), 7,41 (ушир. д, J=10,1 Гц, 2H), 6,82 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 4,75 (ушир. т, J=6,6 Гц, 1H), 4,39-4,27 (м, 1H), 3,75 (с, 2H), 3,53 (ушир. с, 3H), 2,69 (ушир. с, 1H), 2,61-2,52 (м, 3H), 2,28 (ушир. с, 5H), 2,25-2,17 (м, 3H), 2,16-2,06 (м, 3H), 1,79 (ушир. с, 1H), 1,72-1,61 (м, 2H), 1,44 (ушир. д, J=3,7 Гц, 2H), 1,20 (с, 6H), 1,07-0,95 (м, 2H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,470 мин (Способ А) и RT = 1,226 мин (Способ В), чистота 100%.

Пример 266. Получение N-(6-(2-карбамоил-5-(3-(4-метилпириразин-1-ил)-пропил)фенокси)-спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамида



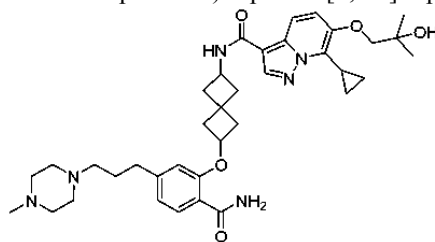
Пример 266 (2,4 мг, выход 6%) получали способом, аналогичным описанному для примера 262, заменяя диметиламин пиперазином и проводя сочетание с Промежуточным продуктом 2.

MS (ESI) m/z : 619,2. $(M+H)^+$.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,44 (ушир. д, J=5,6 Гц, 2H), 8,30 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,07 (ушир. д, J=9,6 Гц, 1H), 7,77 (ушир. д, J=7,8 Гц, 1H), 7,50 (ушир. с, 2H), 7,31-7,21 (м, 2H), 7,17 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,88 (ушир. д, J=8,0 Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 4,79 (ушир. т, J=6,7 Гц, 1H), 4,42-4,31 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 2,86 (ушир. д, J=22,4 Гц, 1H), 2,80-2,69 (м, 4H), 2,63 (ушир. д, J=7,1 Гц, 2H), 2,33 (ушир. с, 1H), 2,26-2,10 (м, 4H), 1,87 (ушир. с, 2H), 1,21 (с, 6H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,158 мин (Способ А) и RT = 1,042 мин (Способ В), чистота 97%.

Пример 267. N-(6-(2-карбамоил-5-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил)фенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамида



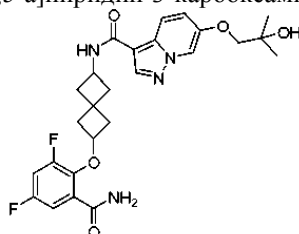
Пример 267 (1,3 мг, выход 3%) получали способом, аналогичным описанному для примера 262, заменяя диметиламин пиперазином и проводя сочетание с Промежуточным продуктом 4.

MS (ESI) m/z : 659,1. $(M+H)^+$.

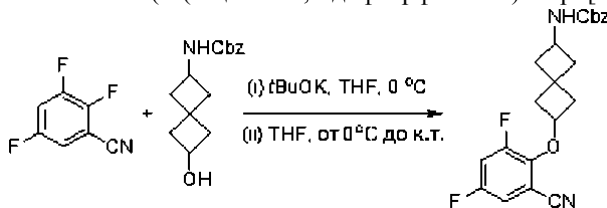
1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 8,50 (с, 1H), 8,26 (ушир. д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J=9,7$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,52-7,42 (м, 3H), 6,85 (ушир. д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 4,84-4,71 (м, 1H), 4,43-4,31 (м, 1H), 2,73 (ушир. с, 1H), 2,65-2,56 (м, 4H), 2,35 (ушир. д, $J=10,9$ Гц, 5H), 2,27-2,20 (м, 5H), 2,17-2,09 (м, 6H), 1,70 (ушир. д, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,49 (ушир. д, $J=3,7$ Гц, 3H), 1,24 (с, 5H), 1,09-1,03 (м, 2H).

Аналитическая HPLC: RT = 1,400 мин (Способ А) и RT = 1,264 мин (Способ В), чистота 84%.

Пример 268. Получение N-(6-(2-карбамоил-4,6-дифторфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамида



Пример 268А. Получение бензил-(6-(2-циано-4,6-дифторфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата



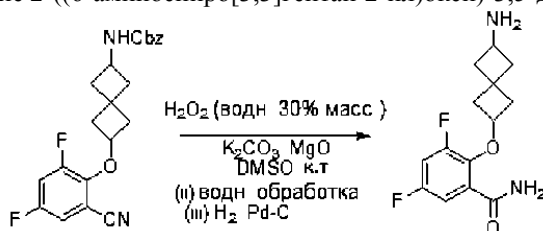
Бензил-(6-гидроксиспиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат (Промежуточный продукт 1, 100 мг, 0,383 ммоль) растворяли в безводном THF (3,0 мл) и охлаждали реакционную смесь до 0 °С. Одной порцией добавляли трет-бутоксид калия (45,1 мг, 0,402 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0 °С в течение 30 мин. После этого добавляли 2,3,5-трифторбензонитрил (0,11 мл, 0,957 ммоль), охлаждающую баню удаляли и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (0,2 мл) и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии с прямой фазой (градиент 0-75% EtOAc в гексанах; элюирование при ~40% EtOAc). Фракции объединяли и концентрировали в условиях пониженного давления с получением примера 268А (32 мг, выход 21%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 399,0 $(M+H)^+$.

1H -ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,35 (с, 5H), 7,13-7,06 (м, 2H), 5,08 (с, 2H), 4,81 (ушир. с, 1H), 4,73 (квint, $J=7,0$, 1,9 Гц, 1H), 4,17-4,07 (м, 1H), 2,54 (дт, $J=11,4$, 5,8 Гц, 1H), 2,50-2,40 (м, 2H), 2,39-2,28 (м, 3H), 1,98 (ушир. т, $J=10,3$ Гц, 1H), 1,90 (ушир. т, $J=9,8$ Гц, 1H).

^{19}F -ЯМР (471 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. -114,18 (ушир. с, 1F), -122,49 (ушир. с, 1F).

Пример 268В. Получение 2-((6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-3,5-дифторбензамида

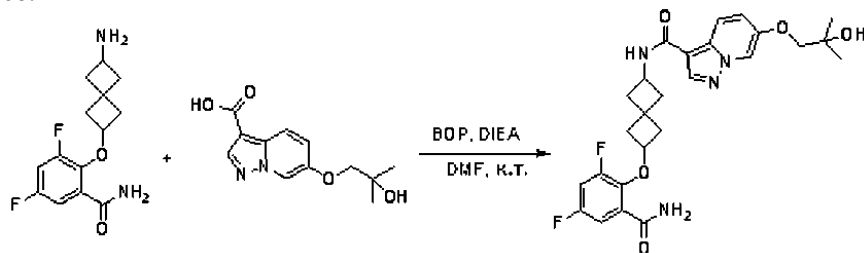


Пример 268А (32 мг, 0,080 ммоль) растворяли в DMSO (2,0 мл), а затем при к т добавляли K_2CO_3 (33,3 мг, 0,241 ммоль) и оксид магния (16,2 мг, 0,402 ммоль). К реакционной смеси по каплям в течение 5 мин добавляли пероксид водорода (30 мас.% водн.) (0,180 мл, 1,77 ммоль) (небольшое выделение теп-

ла) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество пероксида водорода (30 мас.% водн.) (0,180 мл, 1,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. дополнительно в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл), а затем гасили добавлением HCl (1 М водн.) (1,29 мл, 1,285 ммоль). Органическую фазу разделяли, промывали солевым раствором (1×25 мл), сушили (Na₂SO₄) и фильтровали. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления с получением NHCbz-защитенного продукта в виде белого твердого вещества. Полученное вещество растворяли в THF (2 мл), а затем добавляли MeOH (2 мл) и TEA (0,056 мл, 0,402 ммоль). Реакционную смесь дегазировали (3×, вакуум/Ar), а затем добавляли палладированный уголь (10 мас.%) (8,6 мг, 8,0 мкмоль). Реакционную смесь снова дегазировали и перемешивали ее в атмосфере водорода (1 атм, баллон) в течение 2 ч. Pd-C отфильтровывали с использованием мембранного фильтра и концентрировали фильтрат с получением примера 268В (21 мг, выход 93%) в виде бесцветной пленки.

MS (ESI) m/z: 283,0 (M+H)⁺.

Пример 268.



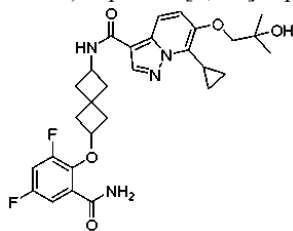
Пример 268В (10,5 мг, 0,037 ммоль) и Промежуточный продукт 2 (10,2 мг, 0,041 ммоль) растворяли в безводном DMF (1,5 мл), затем добавляли DIEA (0,032 мл, 0,186 ммоль), а затем BOP (18,1 мг, 0,041 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (0,1 мл), разбавляли DMF (общий объем 2 мл), фильтровали и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением примера 268 (12,0 мг, выход 61%).

MS (ESI) m/z: 515,2 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,42 (с, 2H), 8,25 (ушир. д, J=7,7 Гц, 1H), 8,06 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,77 (ушир. с, 1H), 7,73 (ушир. с, 1H), 7,46 (ддд, J=11,1, 8,4, 3,0 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=9,7, 1,9 Гц, 1H), 7,21 (ушир. д, J=8,6 Гц, 1H), 4,74 (с, 1H), 4,54 (квинт, J=7,0 Гц, 1H), 4,33 (секст, J=8,1 Гц, 1H), 3,78 (с, 2H), 2,49-2,43 (м, 1H), 2,35-2,25 (м, 3H), 2,24-2,15 (м, 2H), 2,11 (ушир. т, J=9,9 Гц, 1H), 2,06 (ушир. т, J=9,7 Гц, 1H), 1,21 (с, 6H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,485 мин (Способ А) и RT = 1,501 мин (Способ В), чистота = 98%.

Пример 269. Получение N-(6-(2-карбамоил-4,6-дифторфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид



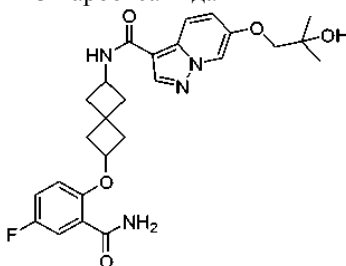
Пример 269 (8,4 мг, выход 41%) получали способом, аналогичным описанному для примера 268, заменяя Промежуточный продукт 2 Промежуточным продуктом 4.

MS (ESI) m/z: 555,3 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,47 (с, 1H), 8,26 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,00 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,75 (ушир. д, J=7,7 Гц, 2H), 7,49-7,40 (м, 2H), 7,20 (ушир. д, J=8,3 Гц, 1H), 4,53 (квинт, J=6,9 Гц, 1H), 4,38-4,27 (м, 1H), 3,77 (с, 2H), 3,16 (д, J=5,2 Гц, 1H), 2,62-2,55 (м, 1H), 2,48-2,42 (м, 1H), 2,35-2,23 (м, 3H), 2,23-2,14 (м, 2H), 2,11 (ушир. т, J=9,9 Гц, 1H), 2,05 (ушир. т, J=9,8 Гц, 1H), 1,45 (ушир. д, J=3,5 Гц, 2H), 1,22 (с, 6H), 1,07-1,00 (м, 2H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,687 мин (Способ А) и RT = 1,694 мин (Способ В), чистота = 100%.

Пример 270. Получение N-(6-(2-карбамоил-4-фторфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида



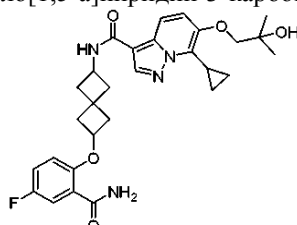
Пример 270 (9,4 мг, выход 39%) получали способом, аналогичным описанному для примера 268, заменяя коммерчески доступный 2,3,5-трифторбензонитрил 2,5-дифторбензонитрилом.

MS (ESI) m/z : 497,0 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,44-8,38 (м, 2H), 8,30 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,06 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,68 (ушир. с, 1H), 7,64 (ушир. с, 1H), 7,51 (дд, J=9,4, 3,2 Гц, 1H), 7,32-7,22 (м, 2H), 6,99 (дд, J=9,0, 4,2 Гц, 1H), 4,74 (квинт, J=6,8 Гц, 1H), 4,41-4,29 (м, 1H), 3,77 (с, 2H), 3,16 (д, J=5,1 Гц, 1H), 2,69 (ушир. дд, J=10,9, 5,4 Гц, 1H), 2,47-2,39 (м, 1H), 2,36-2,27 (м, 1H), 2,23-2,08 (м, 4H), 1,20 (с, 6H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,403 мин (Способ А) и RT = 1,429 мин (Способ В), чистота = 98%.

Пример 271. Получение N-(6-(2-карбамоил-4-фторфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида



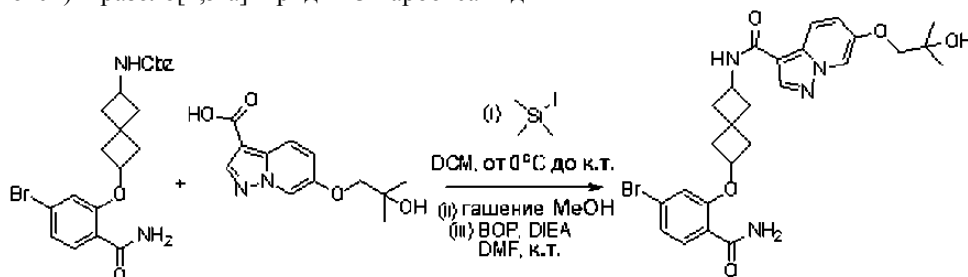
Пример 271 (8,5 мг, выход 33%) получали способом, аналогичным описанному для примера 268, заменяя коммерчески доступный 2,3,5-трифторбензонитрил 2,5-дифторбензонитрилом и Промежуточный продукт 2 Промежуточным продуктом 4.

MS (ESI) m/z : 537,3 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,49 (с, 1H), 8,27 (ушир. д, J=7,7 Гц, 1H), 8,02 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,70 (ушир. с, 1H), 7,62 (ушир. с, 1H), 7,52 (дд, J=9,3, 3,3 Гц, 1H), 7,45 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,28 (тд, J=8,4, 3,3 Гц, 1H), 7,00 (дд, J=9,0, 4,3 Гц, 1H), 4,80-4,72 (м, 1H), 4,72 (с, 1H), 4,41-4,30 (м, 1H), 3,78 (с, 2H), 2,70 (дт, J=11,1, 5,7 Гц, 1H), 2,64-2,56 (м, 1H), 2,47-2,40 (м, 1H), 2,38-2,27 (м, 1H), 2,25-2,09 (м, 4H), 1,52-1,44 (м, 2H), 1,23 (с, 6H), 1,10-1,00 (м, 2H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,621 мин (Способ А) и RT = 1,603 мин (Способ В), чистота = 98%.

Пример 272. Получение N-(6-(5-бром-2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида



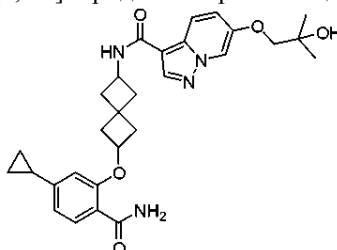
Промежуточный продукт 85В (100 мг, 0,218 ммоль) растворяли в DCM (5 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, и в атмосфере азота по каплям добавляли йодтриметилсилан (0,09 мл, 0,653 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем охлаждающую баню удаляли и дополнительно перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (1 мл), летучие вещества удаляли в условиях пониженного давления и остаток осушали в условиях высокого вакуума в течение 30 мин. Полученный остаток растворяли в безводном DMF (2,5 мл), а затем последовательно добавляли DIEA (0,19 мл, 1,089 ммоль), Промежуточный продукт 2 (60 мг, 0,239 ммоль) и BOP (125 мг, 0,283 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением NH₄Cl (водн. нас), фильтровали и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением примера 272 (17,3 мг, выход 14%).

MS (ESI) m/z : 557,0 ($M+H$)⁺.

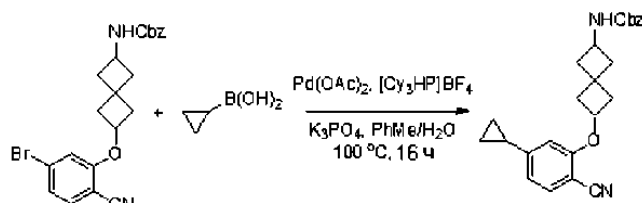
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,43 (с, 1H), 8,43 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,23 (д, J=7,4 Гц, 1H), 8,07 (д, J=9,9 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,60 (ушир. с, 1H), 7,49 (ушир. с, 1H), 7,27 (дд, J=9,6, 2,2 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,15 (д, J=1,7 Гц, 1H), 4,84 (квинт, J=6,9 Гц, 1H), 4,37 (д.кв, J=16,1, 8,1 Гц, 1H), 3,79 (с, 2H), 2,72 (дт, J=11,2, 5,8 Гц, 1H), 2,57-2,52 (м, 1H), 2,47 (ушир. дд, J=7,2, 5,0 Гц, 1H), 2,38-2,30 (м, 1H), 2,26-2,10 (м, 4H), 1,22 (с, 6H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,606 мин (Способ А) и RT = 1,610 мин (Способ В), чистота = 100%.

Пример 273. Получение N-(6-(2-карбамоил-5-циклопропилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида



Пример 273А. Получение бензил-(6-(2-циано-5-циклопропилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата

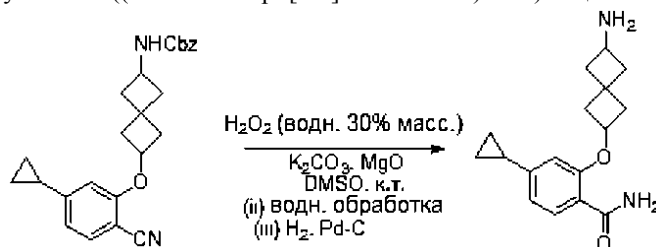


Промежуточный продукт 85А (100 мг, 0,227 ммоль), циклопропилбороновую кислоту (78 мг, 0,906 ммоль), ацетат палладия(II) (2,5 мг, 0,011 ммоль), тетрафторборат трициклогексилфосфония (8,3 мг, 0,023 ммоль) и калиевую соль фосфорной кислоты (144 мг, 0,680 ммоль) помещали в толстостенный флакон и дегазировали смесь (3×, Аг/вакуум). Затем добавляли PhMe (3,0 мл) и воду (0,3 мл) и снова дегазировали реакционную смесь. После этого флакон закрывали крышкой, реакционную смесь нагревали до 100 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и добавляли Celite®. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления и очищали остаток методом хроматографии с прямой фазой (градиент 0-75% EtOAc в гексанах; элюирование при ~55% EtOAc). Фракции объединяли и концентрировали в условиях пониженного давления с получением примера 273А (79 мг, выход 87%) в виде бесцветной пленки.

MS (ESI) m/z : 403,1 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7,40 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,39-7,30 (м, 5H), 6,62 (дд, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 6,45 (д, J=1,1 Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,83 (ушир. с, 1H), 4,65 (квинт, J=6,8 Гц, 1H), 4,20-4,08 (м, 1H), 2,64 (ушир. дд, J=11,6, 5,5 Гц, 1H), 2,52 (ушир. д, J=11,0 Гц, 1H), 2,50-2,42 (м, 2H), 2,35-2,25 (м, 2H), 2,02-1,94 (м, 2H), 1,89 (тт, J=8,3, 5,0 Гц, 1H), 1,11-1,04 (м, 2H), 0,77-0,71 (м, 2H).

Пример 273В. Получение 2-((6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-4-циклопропилбензамида

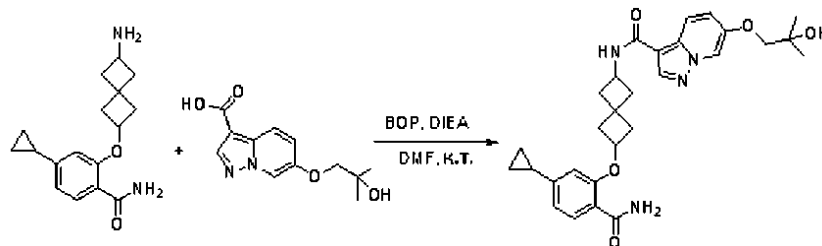


Пример 273А (79 мг, 0,196 ммоль) растворяли в DMSO (3,0 мл), а затем при к.т. добавляли K₂CO₃ (81 мг, 0,589 ммоль) и оксид магния (40 мг, 0,981 ммоль). К реакционной смеси по каплям в течение 5 мин добавляли пероксид водорода (30 мас.% водн.) (0,441 мл, 4,32 ммоль) (небольшое выделение тепла) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество пероксида водорода (30 мас.% водн.) (0,44 мл, 4,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. дополнительно в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл), а затем гасили HCl (1 М водн.) (3,14 мл, 3,14 ммоль). Органическую фазу разделяли, промывали солевым раствором (1×25 мл), сушили (Na₂SO₄) и фильтровали. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Полученное вещество растворяли в THF (2 мл) и MeOH (2 мл) и добавляли TEA (0,41 мл, 2,94 ммоль). Реакционную смесь дегазировали (3×, вакуум/Аг), а затем добавляли палладированный уголь (10 мас.%) (21 мг,

0,020 ммоль). Реакционную смесь снова дегазировали и перемешивали ее в атмосфере водорода (1 атм; баллон) в течение 2 ч. Pd-C отфильтровывали с использованием мембранного фильтра и концентрировали фильтрат с получением примера 273B (50 мг, выход 89%) в виде бесцветной пленки.

MS (ESI) m/z: 287,1 (M+H)⁺.

Пример 273.



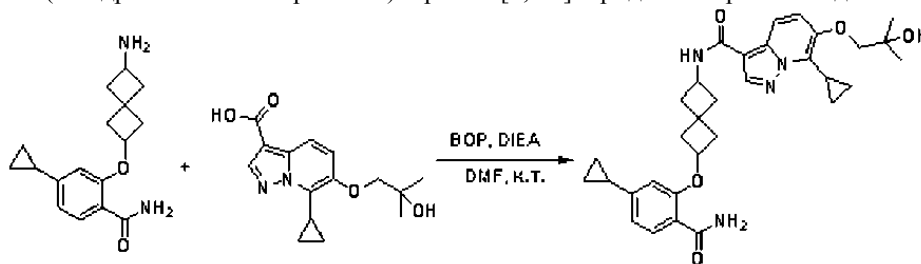
Пример 219В (25 мг, 0,087 ммоль) и Промежуточный продукт 2 (22 мг, 0,087 ммоль) растворяли в безводном DMF (1,5 мл), затем добавляли DIEA (0,08 мл, 0,437 ммоль), а затем BOP (42,5 мг, 0,096 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (0,1 мл), разбавляли DMF, фильтровали и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением примера 273 (11,4 мг, выход 25%).

MS (ESI) m/z : 519,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,45-8,39 (м, 2H), 8,29 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,07 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,49 (ушир. с, 1H), 7,43 (ушир. с, 1H), 7,27 (дд, J=9,6, 1,9 Гц, 1H), 6,67 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 4,85-4,80 (м, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,42-4,29 (м, 1H), 3,78 (с, 2H), 2,76-2,68 (м, 1H), 2,53 (ушир. д, J=4,8 Гц, 1H), 2,37-2,29 (м, 1H), 2,23-2,09 (м, 4H), 2,00-1,91 (м, 1H), 1,21 (с, 6H), 1,03-0,94 (м, 2H), 0,77-0,67 (м, 2H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,555 мин (Способ А) и RT = 1,508 мин (Способ В), чистота = 99%.

Пример 274. Получение N-(6-(2-карбамоил-5-циклопропилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида



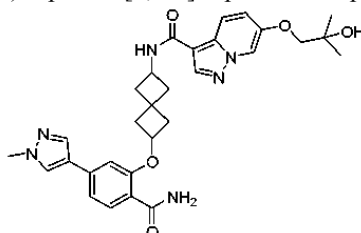
Пример 274 ((10,0 мг, выход 20%) получали способом, аналогичным описанному для примера 273, заменяя Промежуточный продукт 2 Промежуточным продуктом 4.

MS (ESI) m/z: 559,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ мд 8,50 (с, 1H), 8,26 (ушир д, J=7,5 Гц, 1H), 8,03 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,46 (ушир д, J=9,8 Гц, 3H), 6,67 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 4,82 (квинт, J=6,8 Гц, 1H), 4,70 (с, 1H), 4,37 (секст, J=8,2 Гц, 1H), 3,78 (с, 2H), 2,73 (дт, J=11,0, 5,6 Гц, 1H), 2,64-2,57 (м, 1H), 2,37-2,29 (м, 1H), 2,25-2,09 (м, 4H), 2,00-1,91 (м, 1H), 1,52-1,44 (м, 2H), 1,23 (с, 6H), 1,09-1,02 (м, 2H), 1,03-0,95 (м, 2H), 0,76-0,69 (м, 2H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,770 мин (Способ А) и RT = 1,791 мин (Способ В), чистота = 96%.

Пример 275. Получение N-(6-(2-карбамоил-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенокси)спиро[3 3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид



Пример 275 (26,6 мг, выход 36%) получали способом, аналогичным описанному для примера 274, заменяя коммерчески доступную циклопропилбороновую кислоту 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразолом.

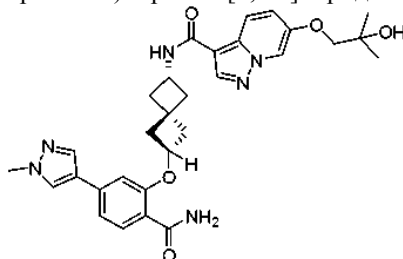
MS (ESI) m/z: 559,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м д 8,47-8,41 (м, 2H), 8,31-8,24 (м, 2H), 8,08 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,82

(д, J=8,1 Гц, 1H), 7,51 (ушир с, 2H), 7,27 (дд, J=9,6, 2,0 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 4,90 (квint, J=6,8 Гц, 1H), 4,72 (с, 1H), 4,44-4,33 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,79 (с, 2H), 2,86-2,77 (м, 1H), 2,59 (дт, J=11,3, 5,8 Гц, 1H), 2,40-2,30 (м, 1H), 2,27-2,14 (м, 4H), 1,21 (с, 6H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,232 мин (Способ А) и RT = 1,297 мин (Способ В), чистота = 95%.

Пример 276. Получение N-((aR)-6-(2-карбамоил-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)феноксиспиро[3,3]-гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамид



Пример 275 (21 мг, 0,038 ммоль) разделяли с использованием хиральной SFC (прибор: Waters 100 Prep SFC; колонка: Chiralcel OD, 30×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 50% CO₂/50% метанол + 0,1% DEA (изократ.), условия потока: 100 мл/мин, 120 бар, 40°C; длина волны детектора: 220 нм). Собирали второй пик на 4,41 мин и концентрировали с получением примера 276 (5,0 мг, выход 22%).

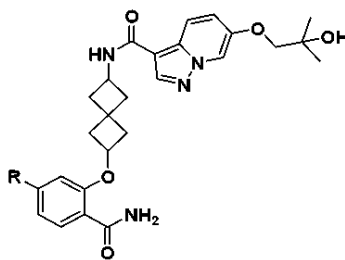
MS (ESI) m/z: 559,1 (M+H)⁺. э.и. = 98%.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,42 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,31 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,06 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,81 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,55 (ушир. с, 1H), 7,42 (ушир. с, 1H), 7,27 (ушир. д, J=9,8 Гц, 1H), 7,22 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 4,89 (ушир. т, J=6,9 Гц, 1H), 4,40-4,32 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,16 (д, J=4,9 Гц, 2H), 2,79 (ушир. с, 1H), 2,58 (ушир. с, 1H), 2,37-2,28 (м, 1H), 2,25-2,10 (м, 4H), 1,21 (с, 6H).

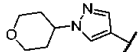
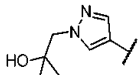
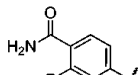
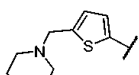
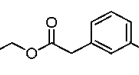
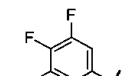
Согласно аналитической HPLC RT = 1,248 мин (Способ А) и RT = 1,306 мин (Способ В), чистота = 96%.

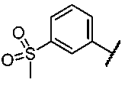
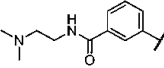
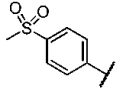
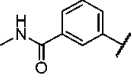
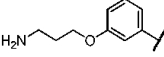
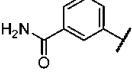
Следующие примеры, представленные в табл. 11, получали с использованием методики, которую использовали для получения примера 235, используя соответствующие бороновые кислоты/боронатные эфиры/трифторбораты калия. Для способствования прохождению реакции могут быть использованы большее время и более высокая температура. Также использовали условия микроволновой обработки (120°C в течение 30 мин). В соответствующих случаях, проводили гидрирование ненасыщенных фрагментов с использованием целого ряда условий, включая без ограничения H₂/Pd-C в THF. Различные защитные группы снимались соответствующими реагентами, такими как TFA, HCl и TMSI.

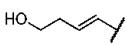
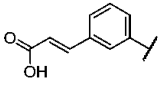
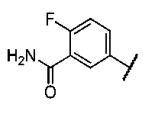
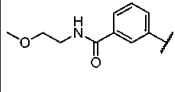
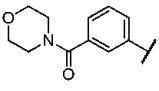
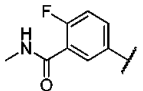
Таблица 11

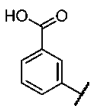
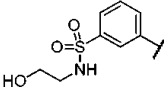
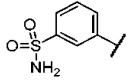
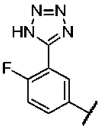
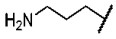
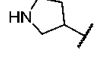


Пример	R	Название	LCMS (M+H) ⁺	Способ HPLC, RT (мин)	¹ H-ЯМР
277		N-(6-(2-карбамоил-5-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)феноксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамид	585,2	А: 1,438 В: 1,411	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,43 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,28 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,07 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,82 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,53 (ушир. с, 1H), 7,45 (ушир. с, 1H), 7,27 (ушир. д, J=9,8 Гц, 1H), 7,24 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 4,95 - 4,86 (м, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,43 - 4,32 (м, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,74 (дт, J=7,2, 3,7 Гц, 1H), 2,85 - 2,76 (м, 1H), 2,66 - 2,57 (м, 1H), 2,37 - 2,30 (м, 1H), 2,27 - 2,10 (м, 4H), 1,21 (с, 6H), 1,08 (ушир. д, J=3,1 Гц, 2H), 1,01 - 0,94 (м, 2H)

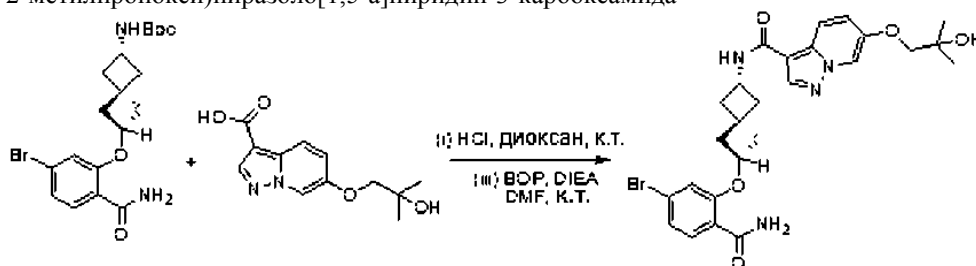
278		<i>N</i> -(6-(2-карбамоил-5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	629,1	A: 1,432 B: 1,425	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,43 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,27 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,07 (д, J=9,8 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,83 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,52 (ушир. с, 1H), 7,46 (ушир. с, 1H), 7,26 (ушир. т, J=8,7 Гц, 2H), 7,07 (с, 1H), 4,91 (ушир. т, J=6,9 Гц, 1H), 4,74 (с, 1H), 4,47 - 4,33 (м, 2H), 3,98 (ушир. д, J=11,0 Гц, 2H), 3,79 (с, 2H), 2,85 - 2,76 (м, 1H), 2,64 - 2,57 (м, 1H), 2,34 (ушир. д, J=5,2 Гц, 1H), 2,28 - 2,13 (м, 4H), 2,04 - 1,93 (м, 4H), 1,21 (с, 6H)
279		<i>N</i> -(6-(2-карбамоил-5-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)фенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	617,2	A: 1,276 B: 1,279	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,43 (ушир. д, J=5,1 Гц, 2H), 8,28 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,07 (д, J=9,6 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,51 (ушир. д, J=5,7 Гц, 2H), 7,27 (ушир. д, J=9,7 Гц, 1H), 7,24 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 4,92 (ушир. т, J=6,7 Гц, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,74 (с, 1H), 4,44 - 4,33 (м, 1H), 4,07 - 4,02 (м, 2H), 3,79 (с, 2H), 2,80 (ушир. д, J=5,1 Гц, 1H), 2,64 - 2,57 (м, 1H), 2,34 (ушир. с, 1H), 2,28 - 2,20 (м, 2H), 2,20 - 2,13 (м, 2H), 1,21 (с, 6H), 1,10 (с, 6H)
280		3-фтор-3'-((6-(6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-4,4'-дикарбоксамид	616,1	A: 1,276 B: 1,277	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,42 (с, 1H), 8,40 (ушир. с, 1H), 8,28 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,06 (ушир. д, J=9,5 Гц, 1H), 7,89 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 7,81 - 7,72 (м, 2H), 7,71 - 7,65 (м, 2H), 7,65 - 7,53 (м, 3H), 7,38 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 7,27 (ушир. д, J=9,5 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 5,00 (ушир. т, J=6,7 Гц, 1H), 4,42 - 4,31 (м, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,52 (ушир. д, J=6,1 Гц, 1H), 2,77 (ушир. д, J=4,6 Гц, 1H), 2,57 (ушир. с, 1H), 2,34 (ушир. с, 1H), 2,28 - 2,11 (м, 4H), 1,21 (с, 6H)
281		<i>N</i> -(6-(2-карбамоил-5-(5-(морфолинометил)тиофен-2-ил)фенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	659,9	A: 1,56 B: 1,104	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,42 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,33 (ушир. д, J=7,5 Гц, 1H), 8,06 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,57 (ушир. с, 1H), 7,53 (ушир. с, 1H), 7,49 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,26 (ушир. т, J=9,8 Гц, 2H), 7,06 (с, 1H), 7,01 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,91 (ушир. т, J=6,7 Гц, 1H), 4,41 - 4,31 (м, 1H), 3,77 (с, 1H), 3,66 - 3,53 (м, 7H), 2,75 (ушир. д, J=5,2 Гц, 1H), 2,56 (ушир. с, 1H), 2,41 (ушир. с, 4H), 2,35 (ушир. д, J=11,9 Гц, 1H), 2,29 - 2,19 (м, 2H), 2,19 - 2,10 (м, 2H), 1,20 (с, 6H)
282		этил-2-(4'-карбамоил-3'-((6-(6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетат	641,0	A: 1,802 B: 1,810	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,42 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,29 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,06 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,90 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,59 (ушир. д, J=8,5 Гц, 3H), 7,53 (ушир. с, 1H), 7,44 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,34 - 7,24 (м, 3H), 7,11 (с, 1H), 4,95 (ушир. т, J=6,7 Гц, 1H), 4,42 - 4,30 (м, 1H), 4,09 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,78 (с, 2H), 3,75 (с, 2H), 2,80 - 2,72 (м, 1H), 2,56 (ушир. д, J=5,8 Гц, 1H), 2,35 (ушир. с, 1H), 2,27 (ушир. дд, J=11,3, 7,3 Гц, 1H), 2,23 (ушир. дд, J=11,9, 7,0 Гц, 1H), 2,16 (ушир. т, J=9,9 Гц, 2H), 1,21 (с, 6H), 1,20 - 1,16 (м, 3H)
283		<i>N</i> -(6-((4-карбамоил-3',4',5'-трифтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	609,3	A: 1,907 B: 1,869	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,41 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,31 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,05 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,87 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,75 - 7,67 (м, 2H), 7,62 (ушир. с, 1H), 7,55 (ушир. с, 1H), 7,34 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 7,27 (ушир. д, J=9,8 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 4,99 (ушир. т, J=6,7 Гц, 1H), 4,40 - 4,30 (м, 1H), 3,71 - 3,67 (м, 1H), 2,81 - 2,73 (м, 1H), 2,60 - 2,55 (м, 1H), 2,39 - 2,29 (м, 1H), 2,26 - 2,20 (м, 1H), 2,20 - 2,09 (м, 3H), 1,20 (с, 6H)

284		<i>N</i> -(6-((4-карбамоил-3'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	633,2	A: 1,421 B: 1,378	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,42 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,31 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,10 - 8,07 (м, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,96 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 7,93 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 7,79 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,64 (ушир. с, 1H), 7,57 (ушир. с, 1H), 7,40 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 7,27 (ушир. д, J=9,8 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 4,99 (ушир. т, J=6,9 Гц, 1H), 4,43 - 4,31 (м, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,65 - 3,61 (м, 1H), 3,29 (с, 3H), 2,76 (ушир. д, J=10,7, 5,5 Гц, 1H), 2,62 - 2,56 (м, 1H), 2,35 (ушир. с, 1H), 2,28 (ушир. д, J=11,1, 6,9 Гц, 1H), 2,23 (ушир. д, J=11,7, 6,9 Гц, 1H), 2,16 (ушир. т, J=9,8 Гц, 2H), 1,21 (с, 6H)
285		<i>N</i> 3-(2-(диметиламино)этил)-3'-(6-(6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси-[1,1'-бифенил]-3,4'-дикарбоксамид	669,2	A: 1,143 B: 1,121	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,58 (ушир. с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,30 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,06 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,95 - 7,89 (м, 2H), 7,85 (ушир. т, J=6,3 Гц, 2H), 7,62 (ушир. с, 1H), 7,58 (ушир. т, J=7,8 Гц, 1H), 7,55 (ушир. с, 1H), 7,37 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 7,27 (ушир. д, J=9,5 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 4,97 (ушир. т, J=6,7 Гц, 1H), 4,41 - 4,30 (м, 1H), 3,40 (ушир. д, J=6,1 Гц, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,81 - 2,74 (м, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,57 (ушир. д, J=6,1 Гц, 1H), 2,48 - 2,43 (м, 2H), 2,34 (ушир. д, J=4,6 Гц, 1H), 2,30 - 2,25 (м, 1H), 2,20 (с, 6H), 2,18 - 2,11 (м, 2H)
286		<i>N</i> -(6-((4-карбамоил-4'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	633,1	A: 1,429 B: 1,431	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,43 (ушир. с, 1H), 8,42 (ушир. с, 1H), 8,29 (ушир. д, J=7,5 Гц, 1H), 8,07 (ушир. д, J=9,7 Гц, 1H), 8,04 - 8,01 (м, 2H), 8,00 - 7,95 (м, 2H), 7,91 (ушир. д, J=8,0 Гц, 1H), 7,62 (ушир. с, 2H), 7,39 (ушир. д, J=8,0 Гц, 1H), 7,27 (ушир. д, J=9,8 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 4,99 (ушир. т, J=6,8 Гц, 1H), 4,77 (с, 1H), 4,42 - 4,32 (м, 1H), 3,26 (с, 2H), 3,16 (д, J=5,2 Гц, 1H), 2,79 (ушир. с, 1H), 2,57 (ушир. д, J=5,3 Гц, 1H), 2,34 (ушир. с, 1H), 2,25 (ушир. т, J=16,7 Гц, 2H), 2,16 (ушир. т, J=9,9 Гц, 2H), 1,21 (с, 6H)
287		3'-(6-(6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси-N3-метил-[1,1'-бифенил]-3,4'-дикарбоксамид	612,4	A: 1,333 B: 1,342	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,61 (ушир. д, J=4,4 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,30 (ушир. д, J=7,4 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,06 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,85 (ушир. т, J=7,1 Гц, 2H), 7,61 (ушир. с, 1H), 7,60 - 7,54 (м, 2H), 7,37 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 7,27 (ушир. д, J=9,6 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 4,98 (ушир. т, J=6,8 Гц, 1H), 4,41 - 4,32 (м, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,29 - 3,21 (м, 1H), 2,82 (д, J=4,4 Гц, 3H), 2,77 (ушир. д, J=4,8 Гц, 1H), 2,57 (ушир. д, J=6,4 Гц, 1H), 2,38 - 2,33 (м, 1H), 2,30 - 2,25 (м, 1H), 2,22 (ушир. д, J=11,6, 7,3 Гц, 1H), 2,16 (ушир. т, J=9,6 Гц, 2H), 1,21 (с, 6H)
288		<i>N</i> -(6-((3'-(3-аминопропокси)-4-карбамоил-[1,1'-бифенил]-3-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	628,2	A: 1,221 B: 1,223	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,43 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,32 (ушир. д, J=7,5 Гц, 1H), 8,06 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,88 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,60 (ушир. с, 1H), 7,57 (ушир. с, 1H), 7,45 - 7,37 (м, 1H), 7,30 (ушир. д, J=8,1 Гц, 1H), 7,28 (ушир. с, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,20 (ушир. с, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,99 (ушир. д, J=8,1 Гц, 1H), 4,98 (ушир. т, J=6,7 Гц, 1H), 4,42 - 4,32 (м, 1H), 4,12 (ушир. т, J=6,0 Гц, 2H), 3,78 (с, 2H), 2,82 (ушир. с, 2H), 2,78 - 2,72 (м, 1H), 2,59 - 2,55 (м, 1H), 2,34 (ушир. с, 1H), 2,29 - 2,24 (м, 1H), 2,24 - 2,20 (м, 1H), 2,16 (ушир. т, J=9,9 Гц, 2H), 1,96 - 1,87 (м, 2H), 1,77 (ушир. с, 4H), 1,21 (с, 6H)
289		3'-(6-(6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси-[1,1'-бифенил]-3,4'-дикарбоксамид	598,2	A: 1,258 B: 1,241	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,43 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,29 (ушир. д, J=7,5 Гц, 1H), 8,17 (ушир. с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,07 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,90 (т, J=8,2 Гц, 2H), 7,86 (с, 1H), 7,64 - 7,55 (м, 3H), 7,49 (ушир. с, 1H), 7,38 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 7,27 (ушир. д, J=9,8 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 4,99 (ушир. т, J=6,7 Гц, 1H), 4,43 - 4,32 (м, 1H), 3,78 (с, 2H), 2,82 - 2,74 (м, 1H), 2,58 (ушир. д, J=11,1, 5,8 Гц, 1H), 2,35 (ушир. с, 1H), 2,28 (ушир. д, J=11,1, 7,0 Гц, 1H), 2,23 (ушир. д, J=11,7, 6,8 Гц, 1H), 2,20 - 2,12 (м, 2H), 1,21 (с, 6H)

290		(E)-N-(6-(2-(4-гидроксибут-1-ен-1-ил)фенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамид	549,2	A: 1,249 B: 1,240	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,43 (ушир. с, 1H), 8,43 (ушир. с, 1H), 8,28 (ушир. д, J=7,5 Гц, 1H), 8,07 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,50 (ушир. с, 2H), 7,27 (ушир. д, J=9,8 Гц, 1H), 7,07 (ушир. д, J=8,1 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,51 - 6,37 (м, 2H), 4,83 (ушир. т, J=6,7 Гц, 1H), 4,75 (с, 1H), 4,67 (т, J=5,3 Гц, 1H), 4,44 - 4,30 (м, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,54 (кв, J=6,2 Гц, 1H), 2,80 - 2,71 (м, 1H), 2,56 (ушир. д, J=5,8 Гц, 1H), 2,36 (кв, J=6,5 Гц, 3H), 2,26 - 2,10 (м, 4H), 1,21 (с, 6H)
291		(E)-3-(4'-карбамоил-3'-((6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)акриловая кислота	625,0	A: 1,439 B: 1,597	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,43 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,26 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,07 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,90 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,75 (ушир. с, 2H), 7,71 (ушир. д, J=15,9 Гц, 1H), 7,58 (ушир. д, J=15,0 Гц, 2H), 7,56 - 7,49 (м, 1H), 7,38 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 7,26 (ушир. д, J=9,5 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,67 (д, J=16,2 Гц, 1H), 5,01 (ушир. т, J=6,7 Гц, 1H), 4,43 - 4,32 (м, 1H), 3,78 (с, 2H), 2,78 (ушир. д, J=4,9 Гц, 1H), 2,58 (ушир. д, J=5,5 Гц, 1H), 2,35 (ушир. с, 1H), 2,28 (ушир. дд, J=11,1, 6,9 Гц, 1H), 2,25 - 2,21 (м, 1H), 2,20 - 2,12 (м, 2H), 1,21 (с, 6H)
292		4-фтор-3'-((6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-3,4'-дикарбоксамид	616,2	A: 1,439 B: 1,355	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,43 (ушир. с, 1H), 8,42 (ушир. с, 1H), 8,29 (ушир. д, J=7,4 Гц, 1H), 8,07 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,94 - 7,83 (м, 4H), 7,73 (ушир. с, 1H), 7,59 (ушир. с, 2H), 7,40 (ушир. т, J=9,4 Гц, 1H), 7,32 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 7,27 (ушир. д, J=9,8 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 4,99 (ушир. т, J=6,6 Гц, 1H), 4,42 - 4,33 (м, 1H), 3,78 (с, 2H), 2,77 (ушир. с, 1H), 2,56 (ушир. с, 1H), 2,35 (ушир. с, 1H), 2,30 - 2,25 (м, 1H), 2,22 (ушир. дд, J=11,7, 6,9 Гц, 1H), 2,16 (ушир. с, 2H), 1,21 (с, 6H)
293		3'-((6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-N3-(2-метоксизтил)-[1,1'-бифенил]-3,4'-дикарбоксамид	656,1	A: 1,489 B: 1,488	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,69 (ушир. с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,29 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,06 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,92 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,87 (ушир. д, J=7,6 Гц, 2H), 7,65 - 7,52 (м, 3H), 7,38 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 7,27 (ушир. д, J=9,8 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 4,98 (ушир. т, J=6,9 Гц, 1H), 4,41 - 4,31 (м, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,59 - 3,50 (м, 3H), 3,50 - 3,42 (м, 2H), 3,27 (с, 3H), 2,77 (ушир. д, J=4,6 Гц, 1H), 2,57 (ушир. д, J=6,1 Гц, 1H), 2,35 (ушир. с, 1H), 2,25 (дд, J=23,3, 11,5, 6,7 Гц, 2H), 2,16 (ушир. т, J=9,8 Гц, 2H), 1,21 (с, 6H)
294		N-(6-((4-карбамоил-3'-(1,1'-бифенил)-3-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамид	668,3	A: 1,443 B: 1,447	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,42 (ушир. д, J=8,5 Гц, 2H), 8,28 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,07 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,91 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,81 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,62 - 7,53 (м, 2H), 7,45 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 7,34 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 7,27 (ушир. д, J=9,8 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,15 (ушир. д, J=10,4 Гц, 1H), 5,00 (ушир. т, J=6,7 Гц, 1H), 4,41 - 4,32 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 2,81 - 2,72 (м, 1H), 2,56 (ушир. с, 1H), 2,34 (ушир. д, J=8,5 Гц, 1H), 2,26 (дд, J=22,8, 11,5, 6,6 Гц, 3H), 2,17 (ушир. т, J=9,0 Гц, 2H), 1,21 (с, 8H)
295		4-фтор-3'-((6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-N3-метил-[1,1'-бифенил]-3,4'-дикарбоксамид	630,0	A: 1,492 B: 1,490	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,40 (ушир. д, J=11,9 Гц, 3H), 8,30 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,06 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,91 - 7,81 (м, 3H), 7,61 (ушир. с, 1H), 7,53 (ушир. с, 1H), 7,39 (т, J=9,3 Гц, 1H), 7,31 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 7,27 (ушир. д, J=9,5 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 4,98 (ушир. т, J=6,9 Гц, 1H), 4,41 - 4,31 (м, 1H), 3,77 (с, 2H), 3,16 (д, J=4,9 Гц, 2H), 2,80 (д, J=4,6 Гц, 3H), 2,75 (ушир. с, 1H), 2,56 (ушир. д, J=6,1 Гц, 1H), 2,34 (ушир. с, 1H), 2,26 (ушир. дд, J=11,9, 6,4 Гц, 1H), 2,22 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 2,18 - 2,13 (м, 2H), 1,20 (с, 6H)

296		4'-карбамоил-3'-((6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота	599,1	A: 1,434 B: 1,104	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,44 - 8,36 (м, 2H), 8,34 (ушир. с, 1H), 8,17 (ушир. с, 1H), 8,05 (ушир. д, J=9,7 Гц, 1H), 8,00 - 7,93 (м, 2H), 7,91 (ушир. д, J=8,0 Гц, 1H), 7,68 - 7,60 (м, 2H), 7,57 (ушир. с, 1H), 7,33 (ушир. д, J=8,1 Гц, 1H), 7,27 (ушир. д, J=9,6 Гц, 1H), 7,15 (ушир. с, 1H), 4,97 (ушир. с, 1H), 4,35 (ушир. д, J=7,1 Гц, 1H), 2,75 (ушир. с, 1H), 2,60 - 2,55 (м, 1H), 2,34 (ушир. с, 1H), 2,30 - 2,24 (м, 1H), 2,22 (ушир. с, 1H), 2,17 - 2,10 (м, 1H), 1,20 (с, 6H)
297		N-(6-((4-карбамоил-3'-(N-(2-гидроксиэтил)сульфамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	678,4	A: 1,293 B: 1,279	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,45 - 8,39 (м, 2H), 8,33 (ушир. с, 1H), 8,10 - 8,04 (м, 2H), 7,99 (ушир. д, J=7,7 Гц, 1H), 7,93 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,84 (ушир. д, J=7,7 Гц, 1H), 7,77 - 7,70 (м, 1H), 7,63 (ушир. д, J=12,0 Гц, 2H), 7,35 (ушир. д, J=8,1 Гц, 1H), 7,28 (ушир. д, J=9,6 Гц, 1H), 7,17 (ушир. с, 1H), 4,98 (ушир. т, J=6,4 Гц, 1H), 4,37 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 3,40 (ушир. д, J=4,9 Гц, 2H), 2,85 (ушир. с, 2H), 2,77 (ушир. с, 1H), 2,61 - 2,57 (м, 1H), 2,35 (ушир. с, 1H), 2,27 (ушир. д, J=20,8, 10,9 Гц, 2H), 2,17 (ушир. т, J=9,8 Гц, 2H), 1,21 (с, 6H)
298		N-(6-((4-карбамоил-3'-сульфамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	634,4	A: 1,299 B: 1,284	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,43 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,28 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,07 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,99 - 7,90 (м, 2H), 7,86 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 7,70 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,60 (ушир. д, J=7,6 Гц, 2H), 7,35 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 7,27 (ушир. д, J=11,0 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 4,98 (ушир. т, J=6,7 Гц, 1H), 4,43 - 4,32 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 2,77 (ушир. д, J=4,9 Гц, 1H), 2,58 (ушир. д, J=5,8 Гц, 1H), 2,36 (ушир. с, 1H), 2,27 (дд, J=23,0, 11,4, 7,0 Гц, 2H), 2,17 (ушир. т, J=9,3 Гц, 2H), 1,21 (с, 6H)
299		N-(6-((4-карбамоил-4'-фтор-3'-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	641,0	A: 1,142 B: 1,352	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,45 (с, 1H), 8,44 (ушир. с, 1H), 8,27 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,24 (ушир. д, J=5,2 Гц, 1H), 8,09 (ушир. д, J=9,5 Гц, 1H), 7,92 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 7,67 (ушир. с, 1H), 7,58 (ушир. д, J=13,7 Гц, 2H), 7,41 - 7,30 (м, 2H), 7,28 (ушир. д, J=9,5 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 5,01 (ушир. т, J=6,9 Гц, 1H), 4,45 - 4,35 (м, 1H), 3,80 (с, 2H), 2,78 (ушир. с, 1H), 2,62 (ушир. с, 1H), 2,38 (ушир. с, 1H), 2,35 - 2,29 (м, 1H), 2,28 - 2,14 (м, 3H), 1,23 (с, 6H)
300		N-(6-(5-(3-аминопропил)-2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	536,3	A: 1,206 B: 1,159	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,41 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,32 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,05 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,75 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,54 (ушир. с, 1H), 7,41 (ушир. с, 1H), 7,27 (ушир. д, J=9,5 Гц, 1H), 6,86 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 4,78 (ушир. т, J=6,7 Гц, 1H), 4,40 - 4,28 (м, 1H), 3,77 (с, 2H), 2,76 - 2,72 (м, 1H), 2,68 (ушир. с, 2H), 2,63 (ушир. т, J=7,5 Гц, 2H), 2,32 (ушир. с, 1H), 2,23 - 2,10 (м, 4H), 1,81 - 1,74 (м, 2H), 1,73 (с, 4H), 1,20 (с, 6H)
301		N-(6-(2-карбамоил-5-(пирролидин-3-ил)фенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	548,4	A: 0,982 B: 0,966	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,41 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,32 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,05 (ушир. д, J=9,8 Гц, 1H), 7,76 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 7,56 (ушир. с, 1H), 7,43 (ушир. с, 1H), 7,27 (ушир. д, J=8,9 Гц, 1H), 6,96 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,81 (ушир. т, J=6,7 Гц, 1H), 4,40 - 4,29 (м, 1H), 3,48 - 3,40 (м, 1H), 3,40 - 3,29 (м, 1H), 3,24 (ушир. с, 1H), 3,12 - 3,03 (м, 1H), 2,91 (ушир. т, J=9,9 Гц, 1H), 2,72 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 2,49 - 2,43 (м, 2H), 2,32 (ушир. с, 1H), 2,26 (ушир. с, 1H), 2,22 - 2,09 (м, 4H), 1,89 - 1,81 (м, 1H), 1,79 (с, 3H), 1,20 (с, 6H)

Пример 302. Получение N-((aR)-6-(5-бром-2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид



Промежуточный продукт 87 (15 мг, 0,035 ммоль) растворяли в HCl (4 М в диоксане) (0,25 мл, 1,000 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин. Растворитель удаляли в ус-

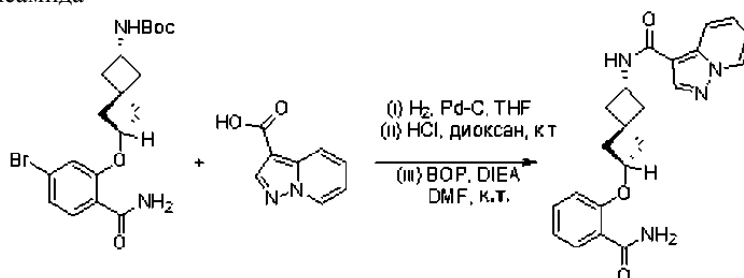
ловиях пониженного давления, остаток суспендировали в безводном DMF (1,5 мл), а затем последовательно добавляли DIEA (0,03 мл, 0,176 ммоль), Промежуточный продукт 2 (9,7 мг, 0,039 ммоль) и BOP (20,3 мг, 0,046 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (0,1 мл), разбавляли DMF до 2 мл, фильтровали и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением примера 302 (10,8 мг, выход 53%).

MS (ESI) m/z : 557,2 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,43 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,26 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,08 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,59 (ушир. с, 1H), 7,51 (ушир. с, 1H), 7,27 (ушир. д, J=9,8 Гц, 1H), 7,22 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 4,84 (ушир. т, J=6,7 Гц, 1H), 4,74 (с, 1H), 4,42-4,31 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 2,75-2,68 (м, 1H), 2,54 (ушир. д, J=6,1 Гц, 1H), 2,39-2,30 (м, 1H), 2,27-2,21 (м, 1H), 2,20-2,10 (м, 3H), 1,22 (с, 6H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,526 мин (Способ А) и RT = 1,511 мин (Способ В), чистота = 98%.

Пример 303. Получение N-((aR)-6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)пирозоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамида



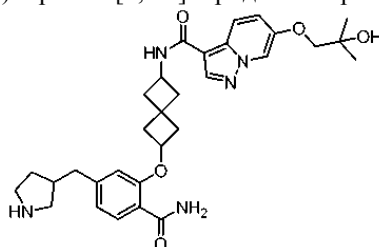
Промежуточный продукт 87 (20 мг, 0,047 ммоль) растворяли в THF (2 мл), реакционную смесь дегазировали (3×, вакуум/N₂) и добавляли Pd-C (5,0 мг, 4,70 мкмоль). Реакционную смесь снова дегазировали (3×, вакуум/N₂) и перемешивали в атмосфере H₂ (1 атм; баллон) в течение 14 ч. Реакционную смесь фильтровали через мембранный фильтр и удаляли растворитель в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в HCl (4 М в диоксане) (0,25 мл, 1,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления, остаток суспендировали в безводном DMF (1,5 мл), а затем последовательно добавляли DIEA (0,04 мл, 0,235 ммоль), Промежуточный продукт 1 (8,4 мг, 0,052 ммоль) и BOP (27,0 мг, 0,061 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (0,1 мл), разбавляли DMF до 2 мл, фильтровали и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением примера 303 (6,8 мг, выход 36%).

MS (ESI) m/z : 391,0 ($M+H$)⁺.

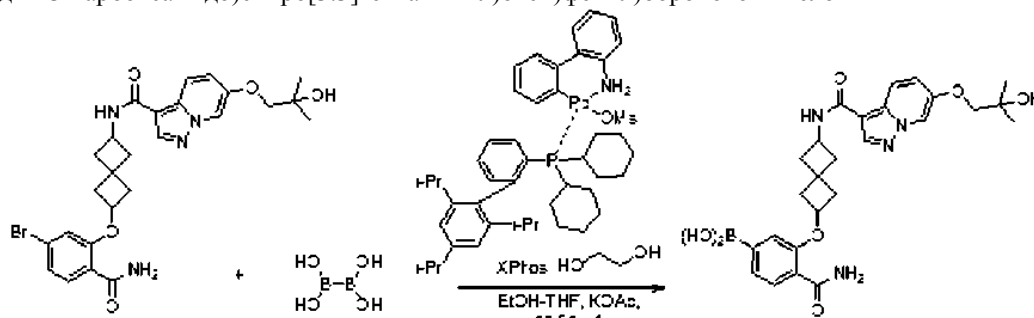
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,70 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,36 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,15 (ушир. д, J=8,9 Гц, 1H), 7,79 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 7,60 (ушир. с, 1H), 7,50-7,36 (м, 3H), 7,03 (дт, J=13,8, 7,0 Гц, 2H), 6,95 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 4,76 (ушир. т, J=6,9 Гц, 1H), 4,40-4,29 (м, 1H), 2,71 (ушир. д, J=5,2 Гц, 1H), 2,46 (ушир. с, 1H), 2,33 (ушир. с, 1H), 2,20 (ушир. дд, J=11,0, 7,0 Гц, 1H), 2,18-2,08 (м, 3H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,308 мин (Способ А) и RT = 1,282 мин (Способ В), чистота = 97%.

Пример 304. Получение N-(6-(2-карбамоил-5-(пирролидин-3-илметил)фенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пирозоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамида



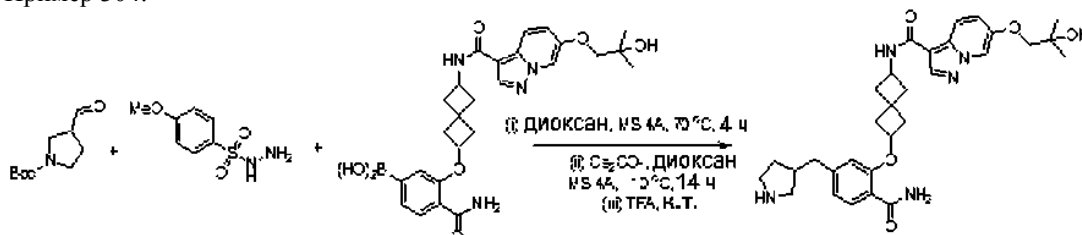
Пример 304А. Получение (4-карбамоил-3-(((6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)фенил)бороновой кислоты



Промежуточный продукт 85 (75 мг, 0,135 ммоль), гипоборную кислоту (36,2 мг, 0,404 ммоль), 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил (XPhos) (2,6 мг, 5,38 мкмоль), Pd-XPhos G3 (2,3 мг, 2,69 мкмоль) и ацетат калия (79 мг, 0,807 ммоль) помещали в толстостенный флакон. Затем добавляли EtOH (2,0 мл), THF (1,0 мл) и этан-1,2-диол (0,045 мл, 0,807 ммоль) и дегазировали реакционную смесь (3×, вакуум/ N_2). Толстостенный флакон закрывали крышкой и перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 16 ч. Добавляли дополнительные количества гипоборной кислоты (36,2 мг, 0,404 ммоль), Pd-XPhos G3 (2,3 мг, 2,69 мкмоль), 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенила (XPhos) (2,57 мг, 5,38 мкмоль) и ацетата калия (79 мг, 0,807 ммоль) и дегазировали реакционную смесь (3×, вакуум/ N_2). Затем добавляли этан-1,2-диол (0,045 мл, 0,807 ммоль), реакционную смесь снова дегазировали и перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли THF (2 мл), фильтровали (для удаления Pd-катализатора), фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, остаток растирали с водой (10 мл) и HCl (3 мл; водн. 1 М) и перемешивали при к.т. в течение 15 мин. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой (3×5 мл), и сушили в вакуум-лиофилизаторе с получением примера 304А (56 мг, выход 80%) в виде светло-серого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 523,2 ($M+H$)⁺.

Пример 304.



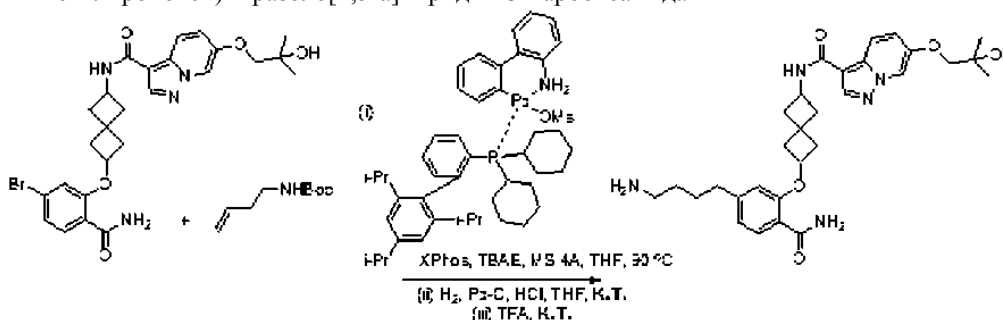
трет-Бутил-3-формилпирролидин-1-карбоксилат (64,1 мг, 0,322 ммоль) и 4-метоксибензолсульфоногидразид (68,3 мг, 0,338 ммоль) растворяли в безводном диоксане (3,0 мл) и добавляли активированные 4Å молекулярные сита (30 мг). Реакционную смесь дегазировали (3×, вакуум/ N_2), а затем перемешивали при 70°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь снова дегазировали и перемешивали при 70°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь охлаждали до к.т. и добавляли пример 304А (56 мг, 0,107 ммоль), карбонат цезия (157 мг, 0,482 ммоль) и активированные 4Å молекулярные сита (30 мг). Смесь снова дегазировали (3×, вакуум/ N_2) и перемешивали реакционную смесь при 110°C в атмосфере N_2 в течение 14 ч (ВНИМАНИЕ: в процессе реакции выделялся газообразный азот). Растворитель удаляли под струей азота, и обрабатывали остаток TFA (2 мл) в течение 15 мин при к.т. Большую часть TFA удаляли в условиях пониженного давления, остаток растворяли в DMF (2 мл), фильтровали и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением примера 304 (0,9 мг, выход 2%).

MS (ESI) m/z : 562,0 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 8,43 (ушир. д, J=7,0 Гц, 2H), 8,25 (ушир. с, 1H), 8,07 (ушир. д, J=9,8 Гц, 1H), 7,75 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 7,47 (ушир. д, J=13,4 Гц, 2H), 7,27 (ушир. д, J=9,5 Гц, 2H), 6,86 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 4,80 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 4,37 (ушир. с, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,53 (ушир. с, 1H), 3,42-3,32 (м, 1H), 3,27 (ушир. д, J=25,6, 5,5 Гц, 1H), 2,98 (ушир. с, 1H), 2,90 (ушир. с, 1H), 2,74 (ушир. с, 1H), 2,65 (ушир. с, 1H), 2,34 (ушир. с, 3H), 2,17 (ушир. д, J=9,2 Гц, 4H), 1,56-1,47 (м, 1H), 1,43 (ушир. с, 1H), 1,22 (с, 6H), 0,83 (ушир. с, 2H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,159 мин (Способ А) и RT = 1,159 мин (Способ В), чистота = 100%.

Пример 305. Получение N-(6-(5-(4-аминобутил)-2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида



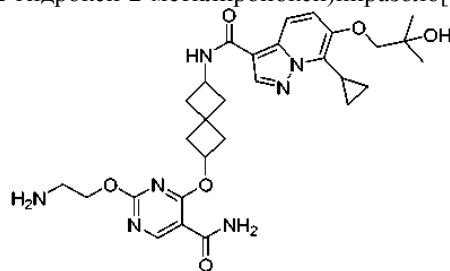
Промежуточный продукт 85 (50 мг, 0,090 ммоль), 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил (XPhos) (2,6 мг, 5,38 мкмоль), Pd-XPhos G3 (2,3 мг, 2,69 мкмоль) помещали в толстостенный флакон. Затем добавляли THF (2,0 мл), трет-бутил-бут-3-ен-1-илкарбамат (0,050 мл, 0,269 ммоль) и тетрабутиламмония ацетат (67,6 мг, 0,224 ммоль), а также активированные 4Å молекулярные сита (~50 мг) и дегазировали реакционную смесь (3×, вакуум/ N_2). Толстостенный флакон закрывали крышкой и перемешивали реакционную смесь при 90 °C в течение 14 ч. Реакционную смесь разбавляли THF (6 мл) и фильтровали через мембранный фильтр. Смесь дегазировали (3×, вакуум/ N_2), добавляли Pd-C (10 мас.%) (9,6 мг, 8,97 мкмоль), реакционную смесь снова дегазировали и перемешивали в атмосфере водорода (1 атм; баллон) в течение 2 ч. Реакционную смесь дегазировали, а затем добавляли Pd-C (10 мас.%) (9,55 мг, 8,97 мкмоль) и HCl (1 М водн.) (0,224 мл, 0,224 ммоль). Реакционную смесь снова дегазировали и перемешивали в атмосфере водорода (1 атм; баллон) в течение 14 ч. Реакционную смесь фильтровали через мембранный фильтр и удаляли растворитель в условиях пониженного давления. Остаток обрабатывали TFA (2 мл) в течение 15 мин при к.т. Удаляли TFA в условиях пониженного давления, остаток растворяли в DMF (2 мл), фильтровали и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением примера 305 (2,5 мг, выход 5%).

MS (ESI) m/z : 550,2 ($M+H$)⁺.

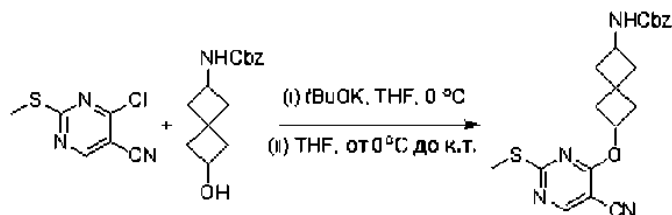
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 8,42 (с, 1H), 8,39 (ушир. с, 1H), 8,35 (ушир. с, 1H), 8,05 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,75 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,54 (ушир. с, 1H), 7,44 (ушир. с, 1H), 7,27 (ушир. д, J=11,2 Гц, 1H), 6,86 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 4,78 (ушир. т, J=6,7 Гц, 1H), 4,40-4,28 (м, 1H), 2,71 (ушир. с, 3H), 2,59 (ушир. т, J=7,4 Гц, 2H), 2,32 (ушир. с, 1H), 2,24-2,09 (м, 4H), 1,70 (ушир. с, 4H), 1,64-1,54 (м, 2H), 1,47 (ушир. с, 2H), 1,20 (с, 6H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,004 мин (Способ А) и RT = 1,015 мин (Способ В), чистота = 99%.

Пример 306. Получение N-(6-((2-(2-аминоэтоксид)-5-карбамоилпиримидин-4-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамида



Пример 306А. Получение бензил-(6-((5-циано-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата



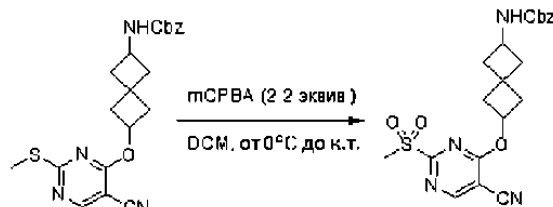
Промежуточный продукт 1 (300 мг, 1,15 ммоль) растворяли в безводном THF (8,0 мл) и охлаждали реакционную смесь до 0 °C. Одной порцией добавляли трет-бутоксид калия (135 мг, 1,21 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0 °C в течение 30 мин. После этого добавляли 4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-карбонитрил (266 мг, 1,44 ммоль), охлаждающую баню удаляли и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (0,2 мл) и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии с прямой фазой (градиент 20-100% EtOAc в

гексанах; элюирование при ~50% EtOAc). Фракции объединяли и концентрировали в условиях пониженного давления с получением примера 306A (225 мг, выход 48%) в виде бесцветной пены.

MS (ESI) m/z : 411,0 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,47 (с, 1H), 7,36 (с, 5H), 5,26 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,83 (ушир. с, 1H), 4,13 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 2,74-2,62 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,55-2,41 (м, 3H), 2,31 (дт, J=12,0, 7,5 Гц, 2H), 2,04-1,92 (м, 2H).

Пример 306B. Получение бензил-(6-((5-циано-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата

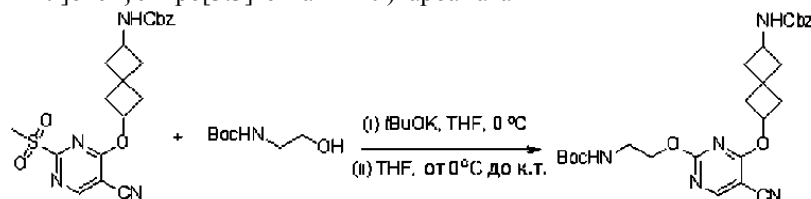


Пример 306A (225 мг, 0,548 ммоль) растворяли в безводном DCM (10 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли m-CPBA (77 мас.%) (270 мг, 1,206 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, затем охлаждающую баню удаляли и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1 ч. DCM удаляли в условиях пониженного давления и очищали остаток методом хроматографии с прямой фазой (градиент 20-100% EtOAc в гексанах; элюирование при ~68% EtOAc). Фракции объединяли и концентрировали в условиях пониженного давления с получением примера 306B (188 мг, выход 78%) в виде бесцветной пленки.

MS (ESI) m/z : 443,0 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,84 (с, 1H), 7,40-7,33 (м, 5H), 5,42 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 5,09 (ушир. с, 2H), 4,84 (ушир. с, 1H), 3,35 (с, 3H), 2,75 (дт, J=11,8, 6,1 Гц, 1H), 2,60 (дт, J=12,3, 6,1 Гц, 1H), 2,55 (ушир. дд, J=10,7, 6,6 Гц, 1H), 2,51-2,43 (м, 1H), 2,39 (ушир. дд, J=11,7, 7,6 Гц, 1H), 2,34 (дд, J=12,4, 7,2 Гц, 1H), 2,04-1,96 (м, 2H).

Пример 306C. Получение N-(6-([2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-этоксид)-5-цианопиримидин-4-ил]окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата

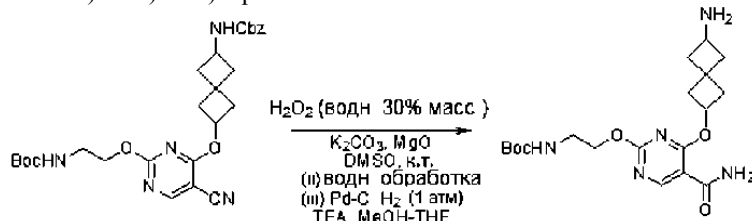


трет-Бутил-(2-гидроксиэтил)карбамат (0,03 мл, 0,166 ммоль) растворяли в безводном THF (1,0 мл) и охлаждали реакционную смесь до 0°C. Одной порцией добавляли трет-бутоксид калия (18,6 мг, 0,166 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 15 мин. После этого добавляли раствор Примера 306B (70 мг, 0,158 ммоль) в безводном THF (1 мл), перемешивали при 0°C в течение 15 мин, охлаждающую баню удаляли и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (0,2 мл) и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии с прямой фазой (сухое нанесение на Celite®; градиент 0-100% EtOAc в гексанах; элюирование при ~72% EtOAc). Фракции объединяли и концентрировали в условиях пониженного давления с получением примера 306C (40 мг, выход 48%).

MS (ESI) m/z : 524,2 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,85 (с, 1H), 7,51 (ушир. д, J=7,7 Гц, 1H), 7,41-7,23 (м, 5H), 7,01 (ушир. т, J=5,4 Гц, 1H), 6,65 (ушир. с, 1H), 5,18 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,54 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,39-4,29 (м, 2H), 3,96-3,83 (м, 1H), 3,35 (кв, J=6,3 Гц, 3H), 2,97 (кв, J=6,2 Гц, 2H), 2,68-2,58 (м, 1H), 2,48-2,41 (м, 1H), 2,39-2,32 (м, 1H), 2,29-2,14 (м, 3H), 2,02-1,94 (м, 2H), 1,37 (с, 9H).

Пример 306D. Получение трет-бутил-(2-((4-((6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-5-карбамоилпиримидин-2-ил)окси)этил)карбамата

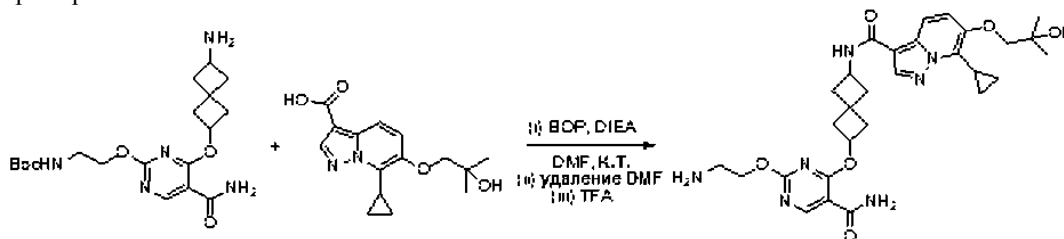


Пример 306C (40 мг, 0,076 ммоль) растворяли в DMSO (2,50 мл), а затем при к.т. добавляли K₂CO₃ (31,7 мг, 0,229 ммоль) и оксид магния (15,4 мг, 0,382 ммоль). К реакционной смеси по каплям в течение 5 мин добавляли пероксид водорода (30 мас.% водн.) (0,26 мл, 2,52 ммоль) (небольшое выделение тепла)

и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл), гасили добавлением HCl (1 М водн.) (1,222 мл, 1,222 ммоль), а затем добавляли Na₂CO₃ (нас. водн. 1×25 мл). Органическую фазу разделяли, промывали соевым раствором (1×25 мл), сушили (Na₂SO₄) и фильтровали. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления с получением NHCBz-защитенного продукта в виде белой пены. Вещество растворяли в THF (2 мл) и MeOH (2 мл). Реакционную смесь дегазировали (3×, вакуум/Ar), а затем добавляли Pd-C (10 мас.%, тип Degussa E101) (8,1 мг, 7,64 мкмоль). Реакционную смесь снова дегазировали и перемешивали в атмосфере водорода (1 атм; баллон) в течение 14 ч. Pd-C отфильтровывали с использованием мембранного фильтра и концентрировали фильтрат до примера 306D (31,1 мг, выход 100%) в виде бесцветной пленки.

MS (ESI) m/z: 408,2 (M+H)⁺.

Пример 306.



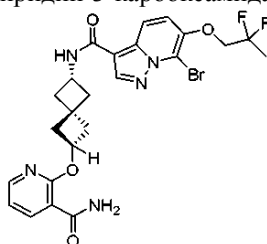
Пример 306D (15,5 мг, 0,038 ммоль) и Промежуточный продукт 4 (12,2 мг, 0,042 ммоль) растворяли в безводном DMF (1,5 мл), затем добавляли DIEA (0,033 мл, 0,190 ммоль), а затем BOP (18,51 мг, 0,042 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли MeOH (1 мл) и выпаривали большую часть растворителя. Остаток обрабатывали TFA (1,5 мл) в течение 15 мин при к.т. TFA удаляли в условиях пониженного давления, остаток разбавляли DMF (общий объем 2 мл), фильтровали и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением примера 306 (3,4 мг, выход 15%).

MS (ESI) m/z: 580,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,48 (с, 1H), 8,01 (ушир. д, J=9,6 Гц, 1H), 7,45 (ушир. д, J=9,6 Гц, 1H), 7,32 (ушир. с, 1H), 7,07 (ушир. с, 1H), 5,22-5,09 (м, 1H), 4,43-4,28 (м, 1H), 3,53 (ушир. с, 3H), 3,36 (ушир. д, J=5,7 Гц, 1H), 2,66 (ушир. с, 1H), 2,58 (ушир. с, 1H), 2,38-2,21 (м, 3H), 2,15 (ушир. т, J=10,0 Гц, 2H), 1,45 (ушир. д, J=3,2 Гц, 2H), 1,23 (с, 6H), 1,05 (ушир. д, J=6,6 Гц, 2H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,359 мин (Способ А) и RT = 1,200 мин (Способ В), чистота = 100%.

Пример 307. Получение 7-бром-N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2,2-дифторпропокси)пиразолол[1,5-a]пиридин-3-карбоксамид



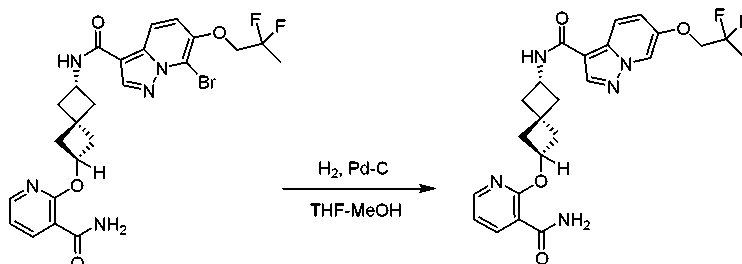
Промежуточный продукт 88 (15 мг, 0,027 ммоль) растворяли в безводном DMF (2 мл) и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением примера 307 (5,5 мг, выход 36%).

MS (ESI) m/z: 564,3 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,61 (с, 1H), 8,47 (ушир. д, J=7,1 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=4,7, 1,6 Гц, 1H), 8,20 (д, J=9,7 Гц, 1H), 8,18-8,13 (м, 1H), 7,74-7,58 (м, 3H), 7,11 (дд, J=7,3, 5,0 Гц, 1H), 5,22 (квинт, J=7,0 Гц, 1H), 4,48 (т, J=12,5 Гц, 2H), 4,37 (д.кв, J=16,0, 8,2 Гц, 1H), 2,66 (дт, J=11,0, 5,6 Гц, 1H), 2,49-2,42 (м, 2H), 2,38-2,29 (м, 1H), 2,26 (ушир. дд, J=11,1, 7,4 Гц, 1H), 2,23-2,19 (м, 1H), 2,19-2,11 (м, 2H), 1,78 (т, J=19,3 Гц, 3H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,602 мин (Способ А) и RT = 1,629 мин (Способ В), чистота = 97%.

Пример 308. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2,2-дифторпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамида



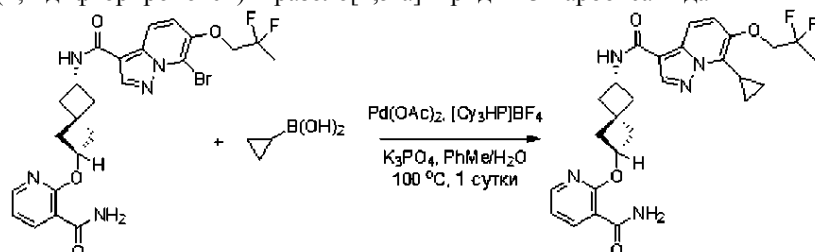
Промежуточный продукт 88 (30 мг, 0,053 ммоль) и TEA (0,04 мл, 0,266 ммоль) растворяли в THF (2 мл), реакционную смесь дегазировали (3×, вакуум/ N_2) и добавляли Pd-C (5,7 мг, 5,32 мкмоль). Реакционную смесь снова дегазировали (3×, вакуум/ N_2) и перемешивали в атмосфере H_2 (1 атм; баллон) в течение 14 ч. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали, и повторно растворяли остаток в MeOH (3 мл)/THF (1 мл). Реакционную смесь дегазировали (3×, вакуум/ N_2) и добавляли Pd-C (5,7 мг, 5,32 мкмоль). Реакционную смесь снова дегазировали (3×, вакуум/ N_2) и перемешивали в атмосфере H_2 (1 атм; баллон) в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через мембранный фильтр и удаляли растворитель в условиях пониженного давления. Остаток разбавляли DMF до 2 мл, фильтровали и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением примера 308 (8,9 мг, выход 33%).

MS (ESI) m/z : 486,4 ($M+H$)⁺.

1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 8,59 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,33-8,23 (м, 2H), 8,17 (дд, $J=7,6$, 1,8 Гц, 1H), 8,10 (д, $J=9,8$ Гц, 1H), 7,69 (ушир. с, 1H), 7,60 (ушир. с, 1H), 7,33 (дд, $J=9,8$, 2,1 Гц, 1H), 7,11 (дд, $J=7,6$, 4,9 Гц, 1H), 5,23 (квинт, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,42-4,33 (м, 3H), 2,67 (дт, $J=11,2$, 5,8 Гц, 1H), 2,49-2,41 (м, 2H), 2,39-2,31 (м, 1H), 2,27 (ушир. дд, $J=11,1$, 7,5 Гц, 1H), 2,22 (ушир. дд, $J=11,6$, 7,3 Гц, 1H), 2,19-2,12 (м, 2H), 1,76 (т, $J=19,2$ Гц, 3H).

Согласно аналитической HPLC $RT = 1,512$ мин (Способ А) и $RT = 1,490$ мин (Способ В), чистота = 95%.

Пример 309. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-(2,2-дифторпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамида



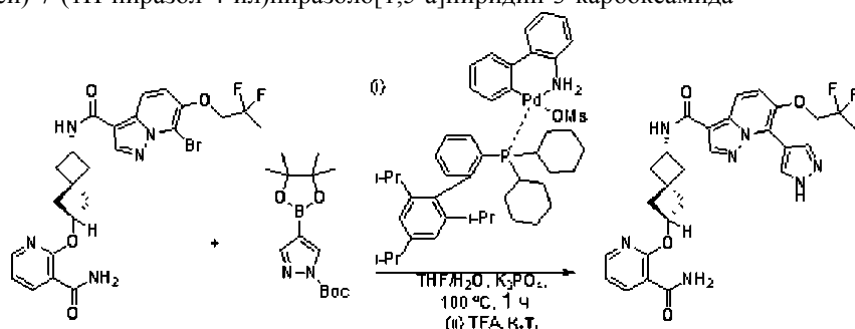
Промежуточный продукт 88 (25 мг, 0,044 ммоль), циклопропилбороновую кислоту (15,2 мг, 0,177 ммоль), ацетат палладия(II) (0,50 мг, 2,215 мкмоль), тетрафторборат трициклогексилфосфония (1,6 мг, 4,43 мкмоль) и калиевую соль фосфорной кислоты (28,2 мг, 0,133 ммоль) помещали в толсто-стенный флакон и дегазировали смесь (3×, Ag /вакуум). Затем добавляли PhMe (1,0 мл) и воду (0,1 мл) и снова дегазировали реакционную смесь. После этого флакон закрывали крышкой, реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 1 суток. Большую часть растворителя удаляли в условиях пониженного давления, остаток растворяли в DMF (2 мл), фильтровали и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением примера 309 (5,6 мг, выход 23%).

MS (ESI) m/z : 526,5 ($M+H$)⁺.

1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 8,51 (с, 1H), 8,35 (ушир. д, $J=6,9$ Гц, 1H), 8,28-8,21 (м, 1H), 8,15 (дд, $J=7,5$, 1,8 Гц, 1H), 8,03 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,68 (ушир. с, 1H), 7,64 (ушир. с, 1H), 7,47 (д, $J=9,7$ Гц, 1H), 7,10 (дд, $J=7,4$, 4,9 Гц, 1H), 5,20 (квинт, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,42-4,28 (м, 3H), 2,65 (дт, $J=10,9$, 5,7 Гц, 1H), 2,48-2,39 (м, 2H), 2,37-2,28 (м, 1H), 2,27-2,17 (м, 2H), 2,17-2,08 (м, 2H), 1,74 (ушир. т, $J=19,3$ Гц, 3H), 1,34 (ушир. д, $J=3,5$ Гц, 2H), 1,13-1,03 (м, 2H).

Согласно аналитической HPLC $RT = 1,751$ мин (Способ А) и $RT = 1,728$ мин (Способ В), чистота = 96%.

Пример 310. Получение *N*-((α R)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2,2-дифторпропокси)-7-(1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксамида



Промежуточный продукт 88 (25 мг, 0,044 ммоль), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (39,1 мг, 0,133 ммоль) и Pd-XPhos G3 (2,8 мг, 3,32 мкмоль) помещали в толстостенный флакон. Затем добавляли THF (1,5 мл) и калиевую соль фосфорной кислоты (0,5 М водн.) (0,18 мл, 0,089 ммоль) и дегазировали реакционную смесь (3×, вакуум/Аг). Толстостенный флакон закрывали крышкой и перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 1 ч. Большую часть растворителя удаляли в условиях пониженного давления и обрабатывали остаток TFA (1 мл) при к.т. в течение 15 мин. TFA удаляли в условиях пониженного давления, полученный остаток растворяли в DMF (2 мл), фильтровали и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением примера 310 (7,1 мг, выход 28%).

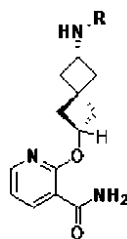
MS (ESI) *m/z*: 552,4 (*M*+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 8,63-8,55 (м, 1H), 8,40 (ушир. д, *J*=7,2 Гц, 1H), 8,26 (ушир. д, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,19-8,08 (м, 2H), 7,74-7,60 (м, 3H), 7,14-7,04 (м, 1H), 5,27-5,16 (м, 1H), 4,49 (ушир. т, *J*=13,0 Гц, 2H), 4,43-4,30 (м, 1H), 2,65 (ушир. дд, *J*=11,0, 5,6 Гц, 1H), 2,47 (ушир. с, 2H), 2,34 (ушир. д, *J*=4,7 Гц, 1H), 2,29-2,23 (м, 1H), 2,23-2,09 (м, 3H), 1,73 (ушир. т, *J*=19,2 Гц, 3H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,404 мин (Способ А) и RT = 1,387 мин (Способ В), чистота = 97%.

Следующие примеры, представленные в табл. 12, получали с использованием методики, которую использовали для получения примера 43. Пример 42С сочетали с карбоновой кислотой. Могут быть использованы различные основания, отличные от описанных в примере 42, такие как TEA, DBU или DABCO. Могут быть использованы различные агенты сочетания, отличные от описанных в примере 43, такие как EDCI, HATU или T3P.

Таблица 12



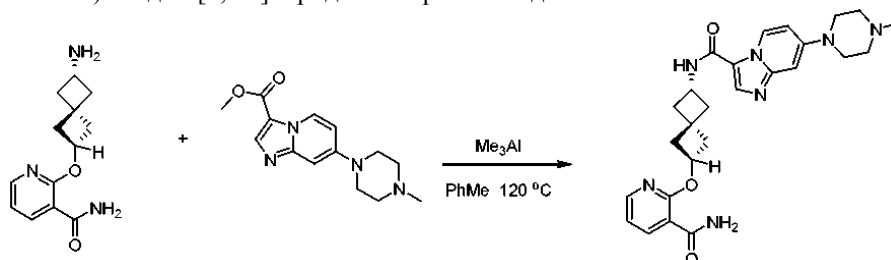
Пример	R	Название	LCMS (<i>M</i> +H) ⁺	Способ HPLC, RT (мин)	¹ H-ЯМР
311		<i>N</i> -((α R)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-3-карбоксамида	392,2	A: 1,185 B: 1,133	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 8,74 (ушир. д, <i>J</i> =6,7 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,33 (ушир. д, <i>J</i> =6,0 Гц, 1H), 8,26 (дд, <i>J</i> =4,7, 1,8 Гц, 1H), 8,19 - 8,12 (м, 2H), 7,71 (ушир. с, 1H), 7,62 (ушир. с, 1H), 7,48 - 7,39 (м, 1H), 7,10 (дд, <i>J</i> =7,4, 4,9 Гц, 1H), 7,04 (т, <i>J</i> =6,7 Гц, 1H), 5,22 (квинт, <i>J</i> =6,9 Гц, 1H), 4,38 (секст, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 2,66 (дт, <i>J</i> =11,5, 5,8 Гц, 1H), 2,39 - 2,33 (м, 1H), 2,29 - 2,24 (м, 1H), 2,22 (ушир. д, <i>J</i> =7,5 Гц, 1H), 2,19 - 2,11 (м, 2H)
312		<i>N</i> -((α R)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(диформетокси)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-3-карбоксамида	458,4	A: 1,381 B: 1,435	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 8,86 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,39 (ушир. д, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 8,26 (дд, <i>J</i> =4,6, 1,8 Гц, 1H), 8,21 (д, <i>J</i> =9,8 Гц, 1H), 8,16 (дд, <i>J</i> =7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,67 (ушир. с, 1H), 7,61 (ушир. с, 1H), 7,48 - 7,41 (м, 1H), 7,10 (дд, <i>J</i> =7,2, 4,7 Гц, 1H), 5,27 - 5,16 (м, 1H), 4,37 (секст, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 2,71 - 2,60 (м, 1H), 2,49 - 2,40 (м, 2H), 2,38 - 2,30 (м, 1H), 2,26 (ушир. дд, <i>J</i> =11,3, 7,3 Гц, 1H), 2,23 - 2,18 (м, 1H), 2,18 - 2,12 (м, 2H)

313		<i>N</i> -((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2,2-дифторэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамид	472,1	A: 1,428 B: 1,373	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,58 (ушир. с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,34 (ушир. с, 1H), 8,29 - 8,22 (м, 1H), 8,15 (ушир. д, J=6,8 Гц, 1H), 8,09 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,70 (ушир. с, 1H), 7,63 (ушир. с, 1H), 7,31 (дд, J=9,7, 1,7 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,4, 4,9 Гц, 1H), 6,58 - 6,25 (м, 1H), 5,21 (ушир. т, J=6,9 Гц, 1H), 4,47 - 4,30 (м, 3H), 2,69 - 2,60 (м, 1H), 2,49 - 2,40 (м, 2H), 2,37 - 2,29 (м, 1H), 2,25 (ушир. т, J=8,8 Гц, 1H), 2,21 - 2,10 (м, 3H)
314		<i>N</i> -((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамид	520,2	A: 1,381 B: 1,329	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,54 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,30 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=4,7, 1,7 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 8,08 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,67 (ушир. с, 1H), 7,61 (ушир. с, 1H), 7,27 (дд, J=9,8, 1,8 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 5,22 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,49 - 4,40 (м, 1H), 4,41 - 4,31 (м, 1H), 4,26 (дд, J=10,7, 3,7 Гц, 1H), 4,15 (дд, J=10,5, 6,6 Гц, 1H), 2,65 (дт, J=11,0, 5,2 Гц, 1H), 2,49 - 2,40 (м, 2H), 2,37 - 2,29 (м, 1H), 2,25 (ушир. дд, J=11,1, 7,5 Гц, 1H), 2,22 - 2,18 (м, 1H), 2,19 - 2,13 (м, 2H)
315		<i>N</i> -((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(3,3,3-трифтор-2-гидрокс-2-(трифторметил)пропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамид	588,0	A: 1,689 B: 1,717	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,62 (ушир. с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,42 - 8,35 (м, 1H), 8,25 (ушир. д, J=4,0 Гц, 1H), 8,15 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,09 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,66 (ушир. с, 2H), 7,27 (ушир. д, J=9,7 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,2, 5,2 Гц, 1H), 5,20 (квинт, J=7,0 Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 4,34 (д кв, J=16,1, 7,9 Гц, 1H), 3,15 (д, J=5,0 Гц, 1H), 2,68 - 2,60 (м, 1H), 2,48 - 2,39 (м, 2H), 2,37 - 2,27 (м, 1H), 2,25 - 2,21 (м, 1H), 2,20 - 2,09 (м, 3H)
316		<i>N</i> -((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамид	511,3	A: 1,546 B: 1,613	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,40 (с, 1H), 8,26 (ушир. д, J=3,1 Гц, 1H), 8,24 - 8,20 (м, 2H), 8,16 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,03 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,69 (ушир. с, 1H), 7,60 (ушир. с, 1H), 7,48 (ушир. д, J=9,5 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,2, 5,0 Гц, 1H), 5,23 (квинт, J=7,0 Гц, 1H), 4,37 (д кв, J=16,0, 8,2 Гц, 1H), 3,27 (ушир. д, J=4,9 Гц, 2H), 2,65 (ушир. дд, J=11,1, 6,0 Гц, 1H), 2,48 - 2,40 (м, 2H), 2,37 - 2,30 (м, 1H), 2,26 (ушир. дд, J=11,0, 7,9 Гц, 1H), 2,21 (ушир. дд, J=11,6, 7,6 Гц, 1H), 2,18 - 2,05 (м, 6H)
317		<i>N</i> -((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-морфолинопиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамид	477,4	A: 1,233 B: 1,204	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,40 (с, 1H), 8,26 (ушир. д, J=3,1 Гц, 1H), 8,23 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,16 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,03 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,68 (ушир. с, 1H), 7,60 (ушир. с, 1H), 7,47 (ушир. д, J=9,8 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,2, 5,0 Гц, 1H), 5,23 (квинт, J=6,9 Гц, 1H), 4,36 (д кв, J=16,0, 8,1 Гц, 1H), 3,75 (ушир. с, 3H), 3,09 (ушир. с, 3H), 2,92 (кв, J=7,3 Гц, 2H), 2,70 - 2,61 (м, 1H), 2,48 - 2,40 (м, 2H), 2,37 - 2,29 (м, 1H), 2,26 (ушир. дд, J=11,0, 7,6 Гц, 1H), 2,21 (ушир. дд, J=11,4, 7,8 Гц, 1H), 2,18 - 2,10 (м, 2H)
318		<i>N</i> -((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(R)-3-фторпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамид	479,3	A: 1,426 B: 1,406	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,33 (с, 1H), 8,26 (ушир. д, J=3,4 Гц, 1H), 8,17 (ушир. т, J=7,9 Гц, 2H), 8,03 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,68 (ушир. с, 1H), 7,60 (ушир. с, 1H), 7,21 (ушир. д, J=9,2 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,2, 5,0 Гц, 1H), 5,46 (д, J=53,7 Гц, 1H), 5,22 (квинт, J=7,0 Гц, 1H), 4,36 (д кв, J=15,9, 7,9 Гц, 1H), 2,65 (ушир. дд, J=10,8, 5,3 Гц, 1H), 2,48 - 2,39 (м, 2H), 2,37 - 2,30 (м, 1H), 2,27 (ушир. д, J=6,1 Гц, 2H), 2,24 - 2,19 (м, 2H), 2,19 - 2,09 (м, 3H)
319		<i>N</i> -((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамид	490,5	A: 1,104 B: 0,918	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,37 (с, 1H), 8,28 - 8,21 (м, 2H), 8,16 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,01 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,66 (ушир. с, 1H), 7,61 (ушир. с, 1H), 7,45 (ушир. д, J=9,8 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,22 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 4,35 (секст, J=7,9 Гц, 1H), 3,10 (ушир. с, 3H), 2,65 (дт, J=11,3, 5,6 Гц, 1H), 2,48 - 2,39 (м, 2H), 2,37 - 2,28 (м, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,22 - 2,18 (м, 1H), 2,17 - 2,10 (м, 2H)
320		<i>N</i> -((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокс-2-метилпропокси)-7-изопропилпиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамид	522,2	A: 1,631 B: 1,656	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,49 (с, 1H), 8,29 - 8,22 (м, 2H), 8,16 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,06 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,68 (ушир. с, 1H), 7,60 (ушир. с, 1H), 7,49 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,3, 5,2 Гц, 1H), 5,23 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 4,37 (д кв, J=16,0, 8,0 Гц, 1H), 4,21 (дт, J=14,0, 7,0 Гц, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,16 (д, J=5,2 Гц, 1H), 2,70 - 2,62 (м, 1H), 2,48 - 2,41 (м, 2H), 2,38 - 2,31 (м, 1H), 2,26 (ушир. дд, J=11,1, 7,8 Гц, 1H), 2,21 (ушир. дд, J=11,6, 7,6 Гц, 1H), 2,18 - 2,11 (м, 2H), 1,45 (д, J=7,0 Гц, 6H), 1,25 (с, 6H)

321		<i>N</i> -((α <i>R</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-7-метилпиразоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-3-карбоксамид	494,4	A: 1,294 B: 1,303	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 5,53 (с, 1H), 8,28 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=4,7, 1,7 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 8,06 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,68 (ушир. с, 1H), 7,61 (ушир. с, 1H), 7,50 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,5, 5,0 Гц, 1H), 5,22 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,37 (дкв, J=16,1, 8,0 Гц, 1H), 2,70 - 2,65 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,48 - 2,40 (м, 2H), 2,38 - 2,31 (м, 1H), 2,26 (ушир. дд, J=11,0, 7,6 Гц, 1H), 2,23 - 2,19 (м, 1H), 2,19 - 2,11 (м, 2H), 1,23 (с, 6H)
322		<i>N</i> -((α <i>R</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-(<i>S</i>)-3-фторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>a</i>]пиридин-3-карбоксамид	479,4	A: 1,274 B: 1,106	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 9,16 (ушир. с, 1H), 8,33 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,29 - 8,22 (м, 1H), 8,15 (дд, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 8,12 - 7,97 (м, 1H), 7,64 (ушир. д, J=14,6 Гц, 2H), 7,10 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 6,70 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 6,40 (ушир. с, 1H), 5,54 - 5,36 (м, 1H), 5,21 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,34 (дкв, J=15,8, 8,0 Гц, 1H), 2,65 (дт, J=11,1, 5,7 Гц, 1H), 2,49 - 2,38 (м, 2H), 2,37 - 2,22 (м, 3H), 2,20 - 2,07 (м, 3H)
323		<i>N</i> -((α <i>R</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>a</i>]пиридин-3-карбоксамид	497,1	A: 1,427 B: 1,173	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 9,16 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 8,38 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,25 (ушир. д, J=3,4 Гц, 1H), 8,15 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,08 (ушир. с, 1H), 7,64 (ушир. с, 2H), 7,10 (дд, J=7,2, 5,0 Гц, 1H), 6,71 (ушир. д, J=6,1 Гц, 1H), 6,46 (ушир. с, 1H), 5,20 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,39 - 4,27 (м, 1H), 3,57 (ушир. т, J=7,0 Гц, 1H), 2,70 - 2,60 (м, 1H), 2,60 - 2,52 (м, 2H), 2,48 - 2,39 (м, 2H), 2,37 - 2,27 (м, 1H), 2,23 (ушир. дд, J=10,8, 7,8 Гц, 1H), 2,20 - 2,08 (м, 3H)
324		<i>N</i> -((α <i>R</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>a</i>]пиридин-3-карбоксамид	511,3	A: 1,500 B: 1,221	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 9,14 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,40 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,28 - 8,22 (м, 1H), 8,19 - 8,13 (м, 1H), 8,11 (ушир. с, 1H), 7,64 (ушир. д, J=13,1 Гц, 2H), 7,10 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 7,03 (ушир. д, J=6,1 Гц, 1H), 6,86 (ушир. с, 1H), 5,21 (квинт, J=7,0 Гц, 1H), 4,40 - 4,29 (м, 1H), 3,48 (ушир. с, 1H), 2,65 (дт, J=11,0, 5,8 Гц, 1H), 2,48 - 2,40 (м, 2H), 2,38 - 2,29 (м, 1H), 2,24 (ушир. дд, J=11,1, 7,8 Гц, 1H), 2,20 - 2,10 (м, 3H), 2,10 - 1,98 (м, 4H)
325		<i>N</i> -((α <i>R</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)имидазо[1,2- <i>a</i>]пиридин-3-карбоксамид	505,5	A: 1,000 B: 0,790	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 9,23 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 8,49 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,29 - 8,23 (м, 1H), 8,22 (ушир. с, 1H), 8,15 (дд, J=7,3, 1,5 Гц, 1H), 7,66 (ушир. с, 1H), 7,62 (ушир. с, 1H), 7,10 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 7,04 (ушир. с, 1H), 6,80 (ушир. д, J=6,1 Гц, 1H), 5,21 (квинт, J=7,0 Гц, 1H), 4,35 (дкв, J=15,9, 7,9 Гц, 1H), 4,16 (ушир. т, J=5,2 Гц, 2H), 2,83 (ушир. т, J=5,3 Гц, 2H), 2,65 (дт, J=11,4, 5,6 Гц, 1H), 2,49 - 2,41 (м, 2H), 2,38 - 2,29 (м, 1H), 2,24 (ушир. дд, J=11,1, 7,5 Гц, 1H), 2,21 - 2,10 (м, 3H), 1,67 (ушир. с, 4H)
326		<i>N</i> -((α <i>R</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-(<i>R</i>)-3-гидроксипирролидин-1-ил)имидазо[1,2- <i>a</i>]пиридин-3-карбоксамид	477,5	A: 1,048 B: 0,963	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 9,12 (ушир. с, 1H), 8,31 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 8,25 (ушир. д, J=4,0 Гц, 1H), 8,15 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 7,64 (ушир. с, 2H), 7,14 - 7,05 (м, 1H), 6,64 (ушир. д, J=6,1 Гц, 1H), 6,31 (ушир. с, 1H), 5,25 - 5,17 (м, 1H), 4,42 (ушир. с, 1H), 4,38 - 4,29 (м, 1H), 3,70 - 3,61 (м, 2H), 2,69 - 2,61 (м, 1H), 2,47 - 2,39 (м, 2H), 2,35 - 2,28 (м, 1H), 2,27 - 2,21 (м, 1H), 2,21 - 2,10 (м, 3H), 1,92 (ушир. с, 1H)
327		<i>N</i> -((α <i>R</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-фторимидазо[1,2- <i>a</i>]пиридин-3-карбоксамид	410,3	A: 1,302 B: 1,015	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 9,43 (ушир. д, J=2,4 Гц, 1H), 8,71 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,28 - 8,22 (м, 1H), 8,15 (дд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,75 (дд, J=9,8, 5,2 Гц, 1H), 7,64 (ушир. д, J=3,1 Гц, 2H), 7,58 - 7,49 (м, 1H), 7,10 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,21 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,37 (секст, J=8,0 Гц, 1H), 2,72 - 2,61 (м, 1H), 2,49 - 2,41 (м, 2H), 2,39 - 2,30 (м, 1H), 2,25 (ушир. дд, J=11,4, 7,5 Гц, 1H), 2,22 - 2,12 (м, 3H)
328		<i>N</i> -((α <i>R</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-(1-гидроксиэтил)имидазо[1,2- <i>a</i>]пиридин-3-карбоксамид	436,4	A: 1,119 B: 0,904	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 9,32 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 8,60 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,27 (ушир. с, 1H), 8,25 (ушир. д, J=3,1 Гц, 1H), 8,15 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 7,64 (ушир. с, 2H), 7,56 (ушир. с, 1H), 7,14 - 6,99 (м, 2H), 5,21 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,79 (ушир. с, 1H), 4,42 - 4,29 (м, 1H), 2,66 (дт, J=11,2, 5,8 Гц, 1H), 2,48 - 2,41 (м, 2H), 2,38 - 2,30 (м, 1H), 2,24 (ушир. дд, J=11,0, 7,6 Гц, 1H), 2,21 - 2,10 (м, 3H), 1,35 (д, J=6,4 Гц, 3H)

329		<i>N</i> -((a <i>R</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-(<i>R</i>)-3-фторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид	479,3	A: 1,298 B: 1,105	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 9,14 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,33 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,27 - 8,22 (м, 1H), 8,15 (дд, J=7,5, 1,4 Гц, 1H), 8,07 (ушир. с, 1H), 7,64 (ушир. д, J=6,4 Гц, 2H), 7,10 (дд, J=7,5, 5,0 Гц, 1H), 6,70 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 6,40 (ушир. с, 1H), 5,56 - 5,35 (м, 1H), 5,20 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,34 (д.кв, J=16,0, 8,2 Гц, 1H), 3,48 - 3,35 (м, 1H), 2,65 (дт, J=11,1, 5,7 Гц, 1H), 2,49 - 2,39 (м, 2H), 2,37 - 2,30 (м, 1H), 2,28 - 2,21 (м, 2H), 2,19 - 2,08 (м, 3H)
330		<i>N</i> -((a <i>R</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(<i>R</i>)-2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	466,3	A: 1,123 B: 1,133	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 8,43 (ушир. с, 1H), 8,42 (ушир. с, 1H), 8,29 - 8,23 (м, 2H), 8,19 - 8,13 (м, 1H), 8,07 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,68 (ушир. с, 1H), 7,60 (ушир. с, 1H), 7,25 (дд, J=9,5, 1,5 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,22 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,98 (д, J=4,6 Гц, 1H), 4,37 (секст, J=8,1 Гц, 1H), 3,98 (дт, J=10,8, 5,5 Гц, 1H), 2,71 - 2,61 (м, 1H), 2,48 - 2,41 (м, 2H), 2,38 - 2,31 (м, 1H), 2,26 (ушир. дд, J=11,1, 7,5 Гц, 1H), 2,23 - 2,18 (м, 1H), 2,18 - 2,10 (м, 2H), 1,16 (д, J=6,4 Гц, 3H)
331		<i>N</i> -((a <i>R</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-(2,2-дифторэтокс)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид	472,4	A: 1,387 B: 1,097	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 9,43 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 8,76 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=4,6, 1,8 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,69 (ушир. с, 1H), 7,59 (ушир. с, 1H), 7,43 - 7,29 (м, 1H), 7,15 - 7,07 (м, 2H), 6,62 - 6,30 (м, 1H), 5,23 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 4,55 (тд, J=14,6, 2,4 Гц, 2H), 4,37 (секст, J=8,0 Гц, 1H), 2,67 (дт, J=11,2, 5,8 Гц, 1H), 2,43 - 2,34 (м, 1H), 2,27 (ушир. дд, J=11,1, 7,5 Гц, 1H), 2,24 - 2,12 (м, 3H)
332		<i>N</i> -((a <i>R</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-(1,3-дифторпропан-2-ил)окси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид	486,4	A: 1,350 B: 1,138	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 9,29 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,49 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,26 (ушир. д, J=3,1 Гц, 1H), 8,21 (ушир. с, 1H), 8,16 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 7,68 (ушир. с, 1H), 7,60 (ушир. с, 1H), 7,27 (ушир. с, 1H), 7,10 (ушир. дд, J=7,0, 4,9 Гц, 1H), 6,87 (ушир. д, J=5,5 Гц, 1H), 5,28 - 5,06 (м, 2H), 4,89 - 4,80 (м, 1H), 4,80 - 4,69 (м, 2H), 4,66 (ушир. дд, J=10,4, 4,9 Гц, 1H), 4,44 - 4,31 (м, 1H), 3,39 (ушир. с, 1H), 2,71 - 2,61 (м, 1H), 2,35 (ушир. д, J=5,2 Гц, 1H), 2,26 (ушир. дд, J=10,7, 7,6 Гц, 1H), 2,22 - 2,11 (м, 3H)
333		<i>N</i> -((a <i>R</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(<i>S</i>)-2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	466,4	A: 1,184 B: 1,125	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 8,42 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,30 - 8,24 (м, 2H), 8,16 (дд, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 8,06 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,67 (ушир. с, 1H), 7,61 (ушир. с, 1H), 7,26 (дд, J=9,8, 1,8 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 5,22 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,36 (секст, J=8,2 Гц, 1H), 4,02 - 3,94 (м, 1H), 3,91 - 3,80 (м, 2H), 2,65 (дт, J=11,2, 5,8 Гц, 1H), 2,48 - 2,39 (м, 2H), 2,36 - 2,29 (м, 1H), 2,25 (ушир. дд, J=11,1, 7,5 Гц, 1H), 2,22 - 2,18 (м, 1H), 2,18 - 2,10 (м, 2H), 1,15 (д, J=6,4 Гц, 3H)
334		<i>N</i> -((a <i>R</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид	460,4	A: 1,521 B: 1,411	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 9,58 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,81 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,25 (ушир. д, J=3,1 Гц, 1H), 8,19 - 8,12 (м, 2H), 7,66 (ушир. с, 1H), 7,62 (ушир. с, 1H), 7,38 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,22 (квинт, J=7,0 Гц, 1H), 4,39 (секст, J=7,9 Гц, 1H), 2,72 - 2,60 (м, 1H), 2,41 - 2,33 (м, 1H), 2,26 (ушир. дд, J=11,1, 7,5 Гц, 1H), 2,23 - 2,13 (м, 3H)
335		<i>N</i> -((a <i>R</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид	406,3	A: 1,331 B: 0,973	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 9,27 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,57 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=4,7, 2,0 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,16 (дд, J=7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,65 (ушир. с, 2H), 7,46 (с, 1H), 7,11 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 6,96 (д, J=6,1 Гц, 1H), 5,22 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 4,37 (секст, J=8,1 Гц, 1H), 3,17 (д, J=5,2 Гц, 1H), 2,66 (дт, J=11,4, 5,8 Гц, 1H), 2,50 - 2,41 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,37 - 2,30 (м, 1H), 2,25 (дд, J=11,3, 7,3 Гц, 1H), 2,22 - 2,12 (м, 2H)

Пример 336. Получение *N*-((a*R*)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-(4-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид



Пример 42С (20 мг, 0,081 ммоль) суспендировали в безводном PhMe (1 мл), а затем по каплям добавляли триметилалюминий (2 М в PhMe) (0,121 мл, 0,243 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин при к.т. (получали прозрачный раствор), добавляли метил-7-(4-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат (24,4 мг, 0,089 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и осторожно гасили добавлением MeOH, а затем TFA. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления, остаток разбавляли DMF (2 мл), фильтровали и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением примера 336 (8,5 мг, выход 21%).

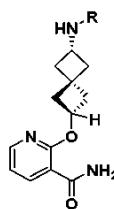
MS (ESI) m/z: 490,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м д 9,12 (ушир д, J=7,4 Гц, 1H), 8,42 (ушир с, 1H), 8,25 (ушир д, J=3,3 Гц, 1H), 8,17-8,11 (м, 1H), 8,10 (ушир с, 1H), 7,68 (ушир с, 1H), 7,64 (ушир с, 1H), 7,10 (дд, J=7,2, 5,0 Гц, 1H), 7,00 (ушир д, J=7,7 Гц, 1H), 6,75 (ушир с, 1H), 5,26-5,15 (м, 1H), 4,42-4,28 (м, 1H), 3,27 (ушир с, 3H), 3,16 (ушир с, 1H), 2,70-2,60 (м, 1H), 2,38-2,30 (м, 1H), 2,27-2,18 (м, 4H), 2,17-2,08 (м, 2H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,513 мин (Способ А) и RT = 0,906 мин (Способ В), чистота = 98%.

Следующие примеры, представленные в табл. 13, получали с использованием методики, которую использовали для получения примера 336. Пример 42С сочетали со сложным эфиром, включая без ограничения сложный метиловый или сложный этиловый эфиры, с использованием триметилалюминия.

Таблица 13

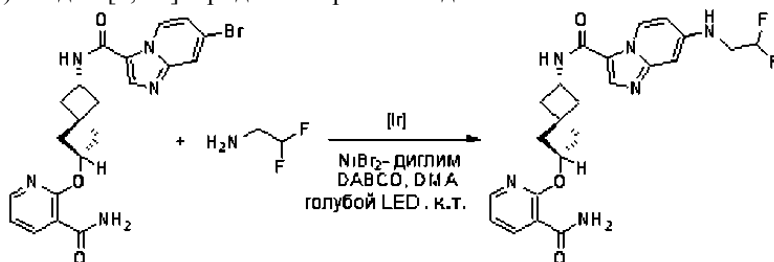


Пример	R	Название	LCMS (M+H) ⁺	Способ HPLC, RT (мин)	¹ H-ЯМР
337		N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид	472,2	A: 1,248 B: 1,012	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 9,34 (ушир. д, J=7,2 Гц, 1H), 8,59 (ушир. д, J=6,9 Гц, 1H), 8,33 (с. 1H), 8,28 (с. 1H), 8,27 - 8,22 (м. 1H), 8,18 - 8,12 (м. 1H), 8,07 (с. 1H), 7,85 (с. 1H), 7,70 (ушир. с, 1H), 7,63 (ушир. с. 1H), 7,36 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,3, 5,0 Гц, 1H), 5,21 (квинт, J=7,0 Гц, 1H), 4,42 - 4,32 (м. 1H), 3,87 (с. 3H), 2,70 - 2,61 (м. 1H), 2,49 - 2,42 (м. 2H), 2,39 - 2,30 (м. 1H), 2,26 (ушир. дд, J=10,7, 7,8 Гц, 1H), 2,23 - 2,13 (м. 3H)
338		N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-циклобутоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	462,3	A: 1,604 B: 1,597	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,43 (с. 1H), 8,31 (ушир. д, J=6,9 Гц, 1H), 8,27 (ушир. д, J=3,0 Гц, 1H), 8,23 (ушир. с, 1H), 8,16 (ушир. д, J=7,4 Гц, 1H), 8,07 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,71 (ушир. с, 1H), 7,63 (ушир. с, 1H), 7,21 (дд, J=9,6, 1,7 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=7,3, 5,0 Гц, 1H), 5,22 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 4,80 - 4,70 (м. 1H), 4,42 - 4,31 (м. 1H), 2,71 - 2,62 (м. 1H), 2,49 - 2,40 (м. 4H), 2,37 - 2,30 (м. 1H), 2,29 - 2,23 (м. 1H), 2,23 - 2,18 (м. 1H), 2,18 - 2,11 (м. 2H), 2,06 (квинт, J=9,7 Гц, 2H), 1,80 (кв, J=10,0 Гц, 1H), 1,72 - 1,57 (м. 1H)
339		N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-((1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)окси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	540,5	A: 1,186 B: 1,176	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,64 (ушир. с. 1H), 8,44 (с. 1H), 8,36 (ушир. д, J=6,0 Гц, 1H), 8,25 (ушир. д, J=3,1 Гц, 1H), 8,15 (ушир. д, J=6,1 Гц, 1H), 8,08 (ушир. д, J=9,7 Гц, 1H), 7,66 (ушир. д, J=10,3 Гц, 2H), 7,37 (ушир. д, J=9,6 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,2, 5,0 Гц, 1H), 5,20 (квинт, J=7,0 Гц, 1H), 4,70 (ушир. с, 1H), 4,41 - 4,28 (м. 1H), 3,32 - 3,20 (м. 2H), 3,18 - 3,07 (м. 2H), 2,69 - 2,60 (м. 1H), 2,48 - 2,39 (м. 2H), 2,36 - 2,28 (м. 1H), 2,23 (ушир. д, J=4,5 Гц, 5H), 2,19 - 2,09 (м. 3H)
340		N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-(2-(2,2,2-трифторэтокси)этокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	574,6	A: 1,757 B: 1,764	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,48 (с. 1H), 8,30 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,25 (дд, J=4,7, 1,7 Гц, 1H), 8,15 (дд, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 8,01 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,64 (ушир. д, J=5,8 Гц, 2H), 7,44 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 5,21 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 4,35 (секст, J=8,1 Гц, 1H), 4,22 - 4,16 (м. 2H), 4,11 (кв, J=9,5 Гц, 2H), 3,95 - 3,87 (м. 2H), 2,65 (дт, J=11,1, 5,7 Гц, 1H), 2,48 - 2,39 (м. 2H), 2,36 - 2,28 (м. 1H), 2,24 (ушир. дд, J=11,3, 7,3 Гц, 1H), 2,21 - 2,17 (м. 1H), 2,17 - 2,10 (м. 2H), 1,47 - 1,37 (м. 2H), 1,07 - 1,00 (м. 2H)
341		N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-((1,3-дифторпропан-2-ил)окси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	526,4	A: 1,612 B: 1,619	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,49 (с. 1H), 8,31 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,27 - 8,23 (м. 1H), 8,15 (дд, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 8,03 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,66 (ушир. с. 1H), 7,62 (ушир. с, 1H), 7,45 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,21 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,86 - 4,77 (м. 2H), 4,76 - 4,68 (м. 2H), 4,67 - 4,61 (м. 1H), 4,40 - 4,29 (м. 1H), 2,65 (дт, J=11,4, 5,8 Гц, 1H), 2,48 - 2,40 (м. 2H), 2,36 - 2,30 (м. 1H), 2,24 (ушир. дд, J=11,3, 7,3 Гц, 1H), 2,22 - 2,17 (м. 1H), 2,17 - 2,11 (м. 2H), 1,47 - 1,40 (м. 2H), 1,08 - 1,02 (м. 2H)

342		<i>N</i> -((α <i>R</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	532,5	A: 1,609 B: 1,615	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 8,48 (с, 1H), 8,31 - 8,22 (м, 2H), 8,16 (дд, J=7,3, 1,5 Гц, 1H), 8,01 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,67 (ушир. с, 1H), 7,61 (ушир. с, 1H), 7,45 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,5, 5,0 Гц, 1H), 5,22 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 4,36 (секст, J=8,1 Гц, 1H), 4,18 - 4,10 (м, 1H), 4,06 - 4,00 (м, 1H), 4,00 - 3,94 (м, 1H), 3,83 - 3,74 (м, 1H), 3,73 - 3,64 (м, 1H), 2,65 (дт, J=11,0, 5,8 Гц, 1H), 2,59 - 2,54 (м, 1H), 2,49 - 2,40 (м, 2H), 2,37 - 2,29 (м, 1H), 2,25 (ушир. дд, J=11,1, 7,5 Гц, 1H), 2,22 - 2,18 (м, 1H), 2,17 - 2,11 (м, 2H), 2,04 - 1,95 (м, 1H), 1,92 - 1,78 (м, 2H), 1,71 - 1,62 (м, 1H), 1,48 - 1,40 (м, 2H), 1,04 (ушир. дд, J=8,5, 2,7 Гц, 2H)
343		<i>N</i> -((α <i>R</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-(оксетан-3-ил)оксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	504,2	A: 1,585 B: 1,575	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 8,50 (с, 1H), 8,29 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=4,6, 1,8 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=7,3, 1,8 Гц, 1H), 8,00 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,66 (ушир. с, 1H), 7,61 (ушир. с, 1H), 7,14 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,29 (квинт, J=5,4 Гц, 1H), 5,26 - 5,16 (м, 1H), 4,88 (т, J=6,6 Гц, 2H), 4,61 (дд, J=6,9, 5,0 Гц, 2H), 4,36 (секст, J=7,9 Гц, 1H), 2,65 (дт, J=11,2, 5,8 Гц, 1H), 2,48 - 2,40 (м, 2H), 2,37 - 2,29 (м, 1H), 2,25 (ушир. дд, J=11,1, 7,5 Гц, 1H), 2,19 (ушир. дд, J=11,9, 7,6 Гц, 1H), 2,17 - 2,10 (м, 2H), 1,46 - 1,39 (м, 2H), 1,12 - 1,06 (м, 2H)
344		<i>N</i> -((α <i>R</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-(оксетан-2-ил)метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	518,6	A: 1,435 B: 1,444	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 8,50 - 8,43 (м, 1H), 8,30 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 8,25 (ушир. д, J=3,4 Гц, 1H), 8,22 - 8,13 (м, 1H), 8,01 (ушир. д, J=9,5 Гц, 1H), 7,65 (ушир. с, 1H), 7,63 (ушир. с, 1H), 7,52 - 7,41 (м, 1H), 7,17 - 7,06 (м, 1H), 5,26 - 5,15 (м, 1H), 5,00 (ушир. с, 1H), 4,60 - 4,51 (м, 1H), 4,52 - 4,43 (м, 1H), 4,41 - 4,30 (м, 1H), 4,20 (ушир. дд, J=11,0, 5,5 Гц, 1H), 4,16 - 4,08 (м, 1H), 2,73 - 2,61 (м, 2H), 2,60 - 2,54 (м, 2H), 2,45 (ушир. д, J=15,0 Гц, 2H), 2,34 (ушир. д, J=11,3 Гц, 1H), 2,27 - 2,22 (м, 1H), 2,21 - 2,18 (м, 1H), 2,18 - 2,08 (м, 2H), 1,43 (ушир. д, J=3,1 Гц, 2H), 1,06 (ушир. дд, J=8,7, 2,6 Гц, 2H)
345		<i>N</i> -((α <i>R</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-карбоксамид	393,3	A: 1,012 B: 1,044	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 9,29 (ушир. д, J=4,0 Гц, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,88 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,26 (ушир. д, J=3,1 Гц, 1H), 8,16 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,08 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,66 (ушир. с, 1H), 7,62 (ушир. с, 1H), 7,10 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,27 - 5,17 (м, 1H), 4,44 - 4,34 (м, 1H), 2,71 - 2,62 (м, 1H), 2,41 - 2,32 (м, 1H), 2,26 (ушир. дд, J=11,0, 7,3 Гц, 1H), 2,24 - 2,14 (м, 3H)
346		<i>N</i> -((α <i>R</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-8-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид	460,4	A: 1,431 B: 1,396	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 8,79 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,26 (дд, J=4,9, 1,8 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,91 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,67 (ушир. с, 1H), 7,62 (ушир. с, 1H), 7,24 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,22 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,39 (секст, J=8,2 Гц, 1H), 2,72 - 2,63 (м, 1H), 2,40 - 2,34 (м, 1H), 2,26 (ушир. дд, J=11,4, 7,5 Гц, 1H), 2,24 - 2,15 (м, 3H)
347		метил-3-((3-((α <i>R</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамоил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)оксипиридин-1-карбоксилат	521,5	A: 1,284 B: 1,296	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 8,45 (с, 1H), 8,32 - 8,28 (м, 2H), 8,27 - 8,23 (м, 1H), 8,16 (дд, J=7,3, 1,5 Гц, 1H), 8,10 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,68 (ушир. с, 1H), 7,60 (ушир. с, 1H), 7,26 (дд, J=9,6, 2,0 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,22 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 5,08 (ушир. д, J=3,4 Гц, 1H), 4,45 - 4,32 (м, 3H), 3,96 - 3,87 (м, 2H), 2,65 (ушир. дд, J=12,2, 7,3 Гц, 1H), 2,48 - 2,42 (м, 2H), 2,38 - 2,31 (м, 1H), 2,29 - 2,19 (м, 2H), 2,18 - 2,10 (м, 2H)
348		<i>N</i> -((α <i>R</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-метоксинимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид	422,3	A: 1,229 B: 1,011	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 9,34 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,71 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,36 (ушир. с, 1H), 8,27 (дд, J=4,9, 1,8 Гц, 1H), 8,17 (дд, J=7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,69 (ушир. с, 1H), 7,61 (ушир. с, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,11 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 7,01 (дд, J=7,6, 2,1 Гц, 1H), 5,23 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 4,37 (дкв, J=15,8, 7,8 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,73 - 2,62 (м, 2H), 2,39 - 2,32 (м, 1H), 2,27 (ушир. дд, J=11,3, 7,3 Гц, 1H), 2,24 - 2,21 (м, 1H), 2,21 - 2,12 (м, 3H)
349		<i>N</i> -((α <i>R</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	489,5	A: 1,155 B: 1,164	(500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ м.д. 8,33 (с, 1H), 8,26 (ушир. д, J=3,4 Гц, 1H), 8,21 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,16 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,00 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,66 (ушир. с, 1H), 7,61 (ушир. с, 1H), 7,10 (дд, J=7,2, 5,0 Гц, 1H), 6,96 (ушир. д, J=9,5 Гц, 1H), 5,21 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 4,71 (с, 4H), 4,40 - 4,29 (м, 1H), 3,99 (с, 4H), 2,69 - 2,61 (м, 1H), 2,48 - 2,37 (м, 2H), 2,35 - 2,29 (м, 1H), 2,24 (ушир. дд, J=11,3, 7,3 Гц, 1H), 2,19 (ушир. дд, J=11,6, 7,6 Гц, 1H), 2,17 - 2,09 (м, 2H)

350		<i>N</i> -((a <i>R</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(3,3-дифторэтил)амино)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид	498,1	A: 1,558 B: 1,596	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,45 (с. 1H), 8,38 (с. 1H), 8,29 (ушир. д. J=7,6 Гц. 1H), 8,27 - 8,23 (м. 1H), 8,16 (дл. J=7,5, 1,7 Гц. 1H), 8,09 (д. J=9,5 Гц. 1H), 7,68 (ушир. с. 1H), 7,60 (ушир. с. 1H), 7,26 (дл. J=9,8, 1,8 Гц. 1H), 7,10 (дл. J=7,3, 4,9 Гц. 1H), 5,22 (квинт. J=7,1 Гц. 1H), 4,83 (ушир. д. J=4,6 Гц. 1H), 4,42 - 4,31 (м. 1H), 3,31 - 3,20 (м. 2H), 2,66 (дт. J=11,3, 5,6 Гц. 1H), 2,48 - 2,40 (м. 2H), 2,37 - 2,31 (м. 1H), 2,26 (ушир. дл. J=11,3, 7,3 Гц. 1H), 2,22 - 2,18 (м. 1H), 2,18 - 2,10 (м. 2H)
351		<i>N</i> -((a <i>R</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-((1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)окси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамид	580,5	A: 1,354 B: 1,374	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,48 (с. 1H), 8,32 (ушир. д. J=7,3 Гц. 1H), 8,25 (дл. J=4,9, 1,5 Гц. 1H), 8,15 (дл. J=7,5, 1,7 Гц. 1H), 8,03 (д. J=9,5 Гц. 1H), 7,64 (ушир. д. J=7,0 Гц. 2H), 7,47 (д. J=9,5 Гц. 1H), 7,10 (дл. J=7,5, 5,0 Гц. 1H), 5,21 (квинт. J=7,2 Гц. 1H), 4,40 - 4,30 (м. 1H), 3,29 - 3,20 (м. 2H), 3,17 (ушир. д. J=8,2 Гц. 3H), 2,69 - 2,61 (м. 1H), 2,48 - 2,40 (м. 2H), 2,39 - 2,34 (м. 1H), 2,34 - 2,29 (м. 1H), 2,28 - 2,17 (м. 6H), 2,17 - 2,09 (м. 2H), 1,29 (ушир. д. J=3,7 Гц. 2H), 1,14 - 1,05 (м. 2H)
352		<i>N</i> -((a <i>R</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-(3-(метилсульфонил)пропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамид	568,5	A: 1,363 B: 1,330	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,49 (с. 1H), 8,32 - 8,23 (м. 2H), 8,16 (ушир. д. J=7,3 Гц. 1H), 8,03 (д. J=9,5 Гц. 1H), 7,67 (ушир. с. 1H), 7,61 (ушир. с. 1H), 7,45 (д. J=9,8 Гц. 1H), 7,10 (дл. J=7,2, 5,0 Гц. 1H), 5,22 (квинт. J=7,1 Гц. 1H), 4,36 (д. кв. J=15,9, 7,9 Гц. 1H), 4,14 (ушир. т. J=6,3 Гц. 2H), 3,35 - 3,25 (м. 2H), 3,01 (с. 3H), 2,65 (дт. J=10,9, 5,4 Гц. 1H), 2,48 - 2,39 (м. 2H), 2,37 - 2,28 (м. 1H), 2,25 (ушир. дл. J=11,0, 7,6 Гц. 1H), 2,22 - 2,18 (м. 1H), 2,18 - 2,10 (м. 4H), 1,36 (ушир. д. J=3,7 Гц. 2H), 1,08 (ушир. дл. J=8,7, 2,3 Гц. 2H)
353		<i>N</i> -((a <i>R</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-цианоимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид	417,2	A: 1,268 B: 1,222	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 9,50 (д. J=7,3 Гц. 1H), 8,85 (ушир. д. J=7,3 Гц. 1H), 8,51 (с. 1H), 8,42 (с. 1H), 8,28 - 8,22 (м. 1H), 8,18 - 8,11 (м. 1H), 7,66 (ушир. с. 1H), 7,62 (ушир. с. 1H), 7,38 (ушир. д. J=7,3 Гц. 1H), 7,10 (дл. J=7,3, 4,9 Гц. 1H), 5,22 (квинт. J=6,9 Гц. 1H), 4,38 (д. кв. J=15,6, 8,0 Гц. 1H), 2,71 - 2,62 (м. 1H), 2,42 - 2,32 (м. 1H), 2,26 (ушир. дл. J=11,4, 7,5 Гц. 1H), 2,23 - 2,13 (м. 3H)
354		<i>N</i> -((a <i>R</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-8-цианоимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид	417,2	A: 1,236 B: 1,229	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 9,65 (ушир. д. J=7,0 Гц. 1H), 8,81 (ушир. д. J=7,3 Гц. 1H), 8,44 (с. 1H), 8,26 (ушир. д. J=3,4 Гц. 1H), 8,16 (ушир. д. J=7,3 Гц. 1H), 8,13 (ушир. д. J=7,0 Гц. 1H), 7,67 (ушир. с. 1H), 7,61 (ушир. с. 1H), 7,25 (т. J=7,0 Гц. 1H), 7,10 (дл. J=7,2, 5,0 Гц. 1H), 5,28 - 5,17 (м. 1H), 4,45 - 4,33 (м. 1H), 2,71 - 2,61 (м. 1H), 2,40 - 2,33 (м. 1H), 2,26 (ушир. дл. J=10,8, 7,5 Гц. 1H), 2,24 - 2,14 (м. 3H)
355		6-(3,3-бис(гидроксиметил)азетидин-1-ил)- <i>N</i> -((a <i>R</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамид	507,7	A: 1,263 B: 1,268	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,43 (дл. J=5,0, 1,7 Гц. 1H), 8,33 (с. 1H), 8,24 (дл. J=7,5, 1,7 Гц. 1H), 8,17 (ушир. д. J=7,6 Гц. 1H), 8,01 (д. J=9,5 Гц. 1H), 7,78 (с. 1H), 7,16 (дл. J=7,5, 5,0 Гц. 1H), 6,95 (дл. J=9,5, 1,5 Гц. 1H), 5,20 (квинт. J=7,1 Гц. 1H), 4,36 (д. кв. J=16,2, 8,0 Гц. 1H), 3,57 (с. 2H), 3,55 (с. 2H), 2,72 - 2,63 (м. 1H), 2,47 - 2,39 (м. 1H), 2,37 - 2,29 (м. 1H), 2,20 (ушир. дл. J=11,6, 7,6 Гц. 1H), 2,18 - 2,10 (м. 3H)
356		<i>N</i> -((a <i>R</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-морфолиноимидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид	477,4	A: 1,168 B: 1,037	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 9,16 (д. J=7,9 Гц. 1H), 8,37 (д. J=7,6 Гц. 1H), 8,26 (дл. J=4,9, 1,8 Гц. 1H), 8,16 (дл. J=7,3, 1,8 Гц. 1H), 8,13 (с. 1H), 7,67 (ушир. с. 1H), 7,60 (ушир. с. 1H), 7,10 (дл. J=7,3, 4,9 Гц. 1H), 7,01 (дл. J=7,9, 2,1 Гц. 1H), 6,78 (д. J=1,8 Гц. 1H), 5,22 (квинт. J=7,1 Гц. 1H), 4,36 (секст. J=8,1 Гц. 1H), 3,78 - 3,68 (м. 3H), 3,29 - 3,20 (м. 3H), 2,66 (дт. J=11,4, 5,9 Гц. 1H), 2,47 - 2,40 (м. 1H), 2,38 - 2,29 (м. 1H), 2,25 (ушир. дл. J=11,3, 7,3 Гц. 1H), 2,22 - 2,19 (м. 1H), 2,18 - 2,11 (м. 2H)
357		<i>N</i> -((a <i>R</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамид	512,5	A: 1,353 B: 1,322	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,55 (с. 1H), 8,31 (ушир. д. J=7,6 Гц. 1H), 8,26 (дл. J=4,7, 2,0 Гц. 1H), 8,16 (дл. J=7,5, 1,7 Гц. 1H), 8,10 (д. J=9,2 Гц. 1H), 8,04 (с. 1H), 7,76 (с. 1H), 7,68 (ушир. с. 1H), 7,61 (ушир. с. 1H), 7,47 (д. J=9,2 Гц. 1H), 7,10 (дл. J=7,3, 4,9 Гц. 1H), 5,23 (квинт. J=7,1 Гц. 1H), 4,43 - 4,34 (м. 1H), 3,90 (с. 3H), 2,70 - 2,61 (м. 1H), 2,48 - 2,41 (м. 2H), 2,39 - 2,30 (м. 2H), 2,26 (ушир. дл. J=11,3, 7,3 Гц. 1H), 2,23 - 2,19 (м. 1H), 2,18 - 2,12 (м. 2H), 1,15 - 1,09 (м. 2H), 0,66 - 0,59 (м. 2H)

Пример 358. Получение *N*-((a*R*)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-((2,2-дифторэтил)амино)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид



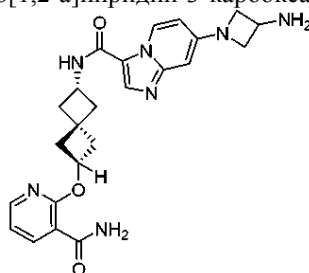
Промежуточный продукт 100 (30 мг, 0,064 ммоль), гексафторфосфат (4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридин)-бис-[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридирил-κN)фенил-κC]иридия(III) (0,66 мг, 0,638 мкмоль), комплекс бромид никеля(II) и диметилового эфира этиленгликоля (0,98 мг, 3,19 мкмоль) и DABCO (12,9 мг, 0,115 ммоль) помещали во флакон, а затем добавляли DMA (2 мл) и 2,2-дифторэтанамина (6,5 мг, 0,080 ммоль). Смесь дегазировали, продували N₂ и облучали светом голубого LED в течение 14 ч. Реакционную смесь разбавляли DMF, фильтровали и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением примера 358 (7,0 мг, выход 22%).

MS (ESI) m/z: 471,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,16 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,74 (ушир. д, J=7,0 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,26 (ушир. д, J=3,1 Гц, 1H), 8,16 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 7,76 (ушир. с, 1H), 7,69 (ушир. с, 1H), 7,59 (ушир. с, 1H), 7,10 (дд, J=7,2, 5,0 Гц, 1H), 6,95 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 6,75 (ушир. с, 1H), 6,38-6,04 (м, 1H), 5,22 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,35 (д.кв, J=16,0, 8,0 Гц, 1H), 3,79-3,65 (м, 2H), 2,71-2,61 (м, 1H), 2,42-2,32 (м, 1H), 2,27 (ушир. дд, J=11,4, 7,2 Гц, 1H), 2,23-2,19 (м, 1H), 2,19-2,10 (м, 2H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,192 мин (Способ А) и RT = 1,037 мин (Способ В), чистота = 98%.

Пример 359. Получение 7-(3-аминоазетидин-1-ил)-N-((aR)-6-((3-карбамоил-пиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамида



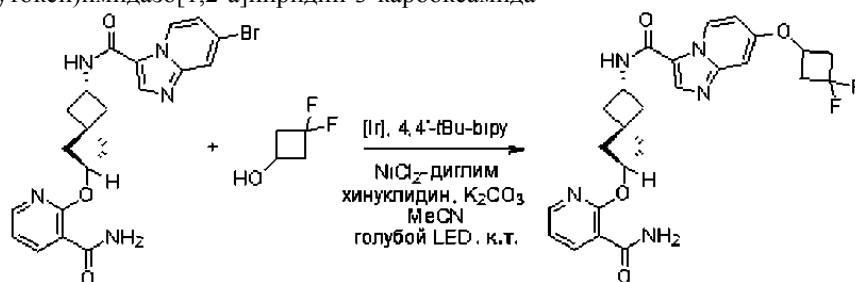
Пример 359 (1,0 мг, выход 3%) получали способом, аналогичным описанному для примера 358, с использованием коммерчески доступного трет-бутилазетидин-3-илкарбамата с последующим снятием защитных Вос-групп.

MS (ESI) m/z: 462,2 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) 9,26 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,80 (ушир. д, J=6,4 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,26 (ушир. д, J=3,1 Гц, 2H), 8,20-8,10 (м, 2H), 7,70 (ушир. с, 1H), 7,58 (ушир. с, 2H), 7,25 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,10 (ушир. дд, J=7,3, 5,2 Гц, 2H), 7,05 (с, 1H), 6,82 (ушир. д, J=6,1 Гц, 1H), 6,56 (с, 1H), 6,19 (с, 1H), 2,74-2,61 (м, 2H), 2,32-2,21 (м, 3H), 2,20-2,10 (м, 3H).

Согласно аналитической HPLC RT = 0,760 мин (Способ А) и RT = 0,920 мин (Способ В), чистота = 95%.

Пример 360. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-(3,3-дифторциклобутокси)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамида



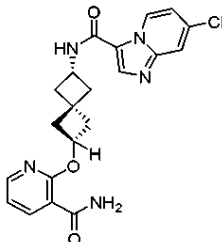
Взвесъ Промежуточного продукта 100 (40 мг, 0,085 ммоль), 3,3-дифторциклобутанола (11,5 мг, 0,106 ммоль), гексафторфосфата (4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридин)-бис-[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридирил-κN)фенил-κC]иридия(III) (0,87 мг, 0,85 мкмоль), комплекса бромид никеля(II) и диметилового эфира этиленгликоля (1,3 мг, 4,3 мкмоль), 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридина (1,1 мг, 4,3 мкмоль), карбоната калия (14,7 мг, 0,106 ммоль) и хинуклидина (0,95 мг, 8,50 мкмоль) в CH₃CN (850 мкл) дегазировали, продували N₂ и облучали светом голубого LED в течение 16 ч. Добавляли дополнительные количества 3,3-дифторциклобутанола (11,5 мг, 0,106 ммоль), гексафторфосфата (4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридин)-бис-[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридирил-κN)фенил-κC]иридия(III) (0,87 мг, 0,850 мкмоль), комплекса бромид никеля(II) и диметилового эфира этиленгликоля (1,3 мг, 4,25 мкмоль), 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридина (1,1 мг, 4,25 мкмоль), карбоната калия (14,7 мг, 0,106 ммоль) и хинуклидина (0,95 мг, 8,50 мкмоль), реакционную смесь дегазировали, продували N₂ и облучали светом голубого LED дополнительно в течение 16 ч с воздушным охлаждением. Реакционную смесь гасили добавлением TFA, концентрировали, суспендировали в DMF, фильтровали и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением примера 360 (4,3 мг, выход 10%).

MS (ESI) m/z : 497,9 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,28 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,48 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,31-8,24 (м, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,16 (дд, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,69 (ушир. с, 1H), 7,59 (ушир. с, 1H), 7,10 (дд, J=7,3, 5,2 Гц, 1H), 6,99 (ушир. с, 1H), 6,82 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 5,23 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 4,90 (ушир. с, ш), 4,43-4,31 (м, 1H), 3,28 (ушир. д, J=4,6 Гц, 1H), 2,81-2,70 (м, 2H), 2,70-2,59 (м, 1H), 2,39-2,32 (м, 1H), 2,27 (ушир. дд, J=11,3, 7,3 Гц, 1H), 2,21 (ушир. д, J=4,0 Гц, 1H), 2,20-2,12 (м, 2H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,240 мин (Способ А) и RT = 1,554 мин (Способ В), чистота = 95%.

Пример 361. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-хлоримидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамида



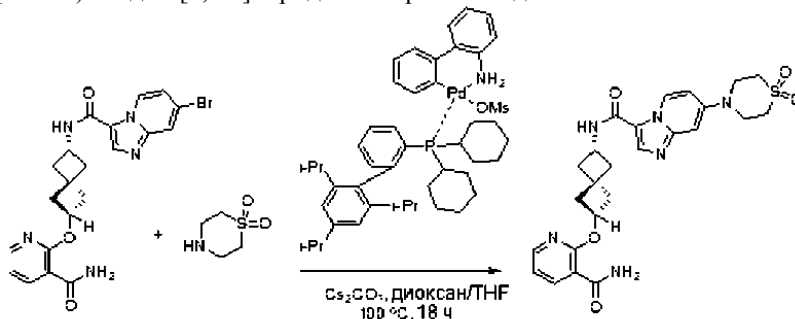
Пример 361 (7,6 мг, выход 28%) получали в качестве побочного продукта в ходе процесса, аналогичного описанному в Примере 360, с использованием 4-метилпиперидин-4-ола гидрохлорида в качестве реагента.

MS (ESI) m/z : 426,3 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,40 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,68 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,25 (ушир. д, J=3,1 Гц, 1H), 8,16 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,66 (ушир. с, 1H), 7,62 (ушир. с, 1H), 7,18 (дд, J=7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,3, 5,2 Гц, 1H), 5,22 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,37 (д.кв, J=15,9, 7,8 Гц, 1H), 3,65-3,50 (м, 1H), 2,70-2,61 (м, 1H), 2,49-2,42 (м, 2H), 2,39-2,30 (м, 1H), 2,25 (ушир. дд, J=11,1, 7,5 Гц, 1H), 2,21-2,13 (м, 2H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,441 мин (Способ А) и RT = 1,236 мин (Способ В), чистота = 100%.

Пример 362. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-(1,1-диокситиоморфолино)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамида



Промежуточный продукт 100 (30 мг, 0,064 ммоль), тиоморфолин-1,1-диоксид (43,1 мг, 0,319 ммоль) и карбонат цезия (62,3 мг, 0,191 ммоль) помещали в толстостенный флакон. Затем добавляли диоксан (1,0 мл), THF (0,5 мл) и Pd-XPhos G3 (4,1 мг, 4,78 мкмоль) и дегазировали реакционную смесь (3×, вакуум/Ar). Толстостенный флакон закрывали крышкой и перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 18 ч. Большую часть растворителя удаляли в условиях пониженного давления, полученный остаток растворяли в DMF (2 мл), фильтровали и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением примера 362 (6,7 мг, выход 18%).

MS (ESI) m/z : 525,0 ($M+H$)⁺.

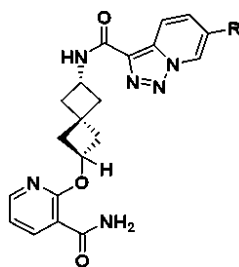
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,22 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 8,51 (ушир. д, J=6,1 Гц, 1H), 8,27 (ушир. д, J=3,1 Гц, 2H), 8,23 (ушир. с, 1H), 8,18-8,13 (м, 1H), 7,70 (ушир. с, 2H), 7,59 (ушир. с, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,16 (ушир. д, J=3,1 Гц, 1H), 7,12-7,08 (м, 2H), 7,01 (ушир. д, J=13,7 Гц, 2H), 5,28-5,19 (м, 1H), 4,42-4,33 (м, 1H), 3,96 (ушир. с, 3H), 3,39 (ушир. д, J=5,5 Гц, 1H), 3,18 (ушир. с, 2H), 2,31-2,25 (м, 2H), 2,22-2,14 (м, 3H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,250 мин (Способ А) и RT = 1,110 мин (Способ В), чистота = 89%.

Следующие примеры, представленные в табл. 14, получали с использованием методики, которую использовали для получения примера 235, с использованием Промежуточного продукта 101 и соответствующих бороновых кислот/бороновых эфиров/трифторборатов калия. Для способствования прохождению реакции могут быть использованы большее время и более высокая температура. Также использова-

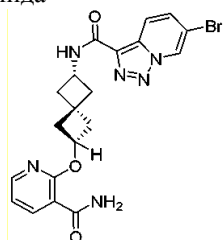
ли условия микроволновой обработки (120°C в течение 30 мин).

Таблица 14



Пример	R	Название	LCMS (M+H) ⁺	Способ HPLC, RT (мин)	¹ H-ЯМР
363		<i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(1-(² H ₃)метил-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	476,0	A: 1,276 B: 1,226	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 9,42 (с, 1H), 8,81 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,25 - 8,20 (м, 1H), 8,17 - 8,10 (м, 2H), 8,06 (с, 1H), 7,85 (ушир. д, J=9,2 Гц, 1H), 7,65 (ушир. с, 1H), 7,56 (ушир. с, 1H), 7,06 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,18 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,39 (секст, J=8,1 Гц, 1H), 2,68 - 2,59 (м, 1H), 2,45 - 2,41 (м, 1H), 2,40 - 2,34 (м, 1H), 2,32 - 2,25 (м, 3H), 2,22 (ушир. дд, J=10,8, 7,5 Гц, 1H), 2,16 (ушир. дд, J=11,4, 7,5 Гц, 1H)
364		<i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	499,1	A: 1,449 B: 1,439	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 9,46 (с, 1H), 8,85 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,30 - 8,22 (м, 1H), 8,20 - 8,13 (м, 2H), 8,10 (с, 1H), 7,91 (ушир. д, J=9,2 Гц, 1H), 7,68 (ушир. с, 1H), 7,60 (ушир. с, 1H), 7,10 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,22 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,43 (секст, J=8,1 Гц, 1H), 3,83 - 3,70 (м, 1H), 2,69 - 2,62 (м, 1H), 2,45 - 2,39 (м, 1H), 2,36 - 2,29 (м, 3H), 2,25 (ушир. дд, J=11,1, 7,5 Гц, 1H), 2,20 (ушир. дд, J=11,6, 7,6 Гц, 1H), 1,13 - 1,05 (м, 2H), 1,05 - 0,97 (м, 2H)
365		<i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(1-(2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	531,1	A: 1,431 B: 1,413	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 9,48 (с, 1H), 8,85 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,26 (дд, J=4,6, 1,8 Гц, 1H), 8,21 - 8,14 (м, 2H), 8,11 (с, 1H), 7,92 (ушир. д, J=9,2 Гц, 1H), 7,68 (ушир. с, 1H), 7,60 (ушир. с, 1H), 7,10 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,22 (квинт, J=7,0 Гц, 1H), 4,43 (секст, J=8,2 Гц, 1H), 2,73 - 2,63 (м, 1H), 2,46 (ушир. д, J=6,7 Гц, 1H), 2,44 - 2,38 (м, 1H), 2,36 - 2,28 (м, 3H), 2,25 (ушир. дд, J=11,0, 7,6 Гц, 1H), 2,21 - 2,12 (м, 1H), 1,10 (с, 6H)
366		<i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(1-изопропил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	569,1	A: 1,967 B: 1,963	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 9,20 (с, 1H), 8,92 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,30 - 8,23 (м, 2H), 8,16 (дд, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,71 - 7,63 (м, 2H), 7,61 (ушир. с, 1H), 7,10 (дд, J=7,5, 5,0 Гц, 1H), 5,22 (квинт, J=6,9 Гц, 1H), 4,65 (дт, J=13,2, 6,7 Гц, 1H), 4,44 (секст, J=8,1 Гц, 1H), 2,71 - 2,62 (м, 1H), 2,49 - 2,39 (м, 2H), 2,37 - 2,29 (м, 3H), 2,29 - 2,22 (м, 1H), 2,20 (ушир. дд, J=11,6, 7,6 Гц, 1H), 1,50 (д, J=6,4 Гц, 6H)
367		<i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	473,1	A: 1,387 B: 1,383	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 9,37 (с, 1H), 8,65 (ушир. д, J=7,7 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,26 (дд, J=4,8, 1,9 Гц, 1H), 8,21 - 8,13 (м, 2H), 8,05 (с, 1H), 7,86 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,56 (ушир. с, 1H), 7,51 (ушир. с, 1H), 7,09 (дд, J=7,5, 4,9 Гц, 1H), 5,24 (квинт, J=7,0 Гц, 1H), 4,42 (секст, J=8,1 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,67 (дт, J=11,2, 5,8 Гц, 1H), 2,48 - 2,41 (м, 1H), 2,39 - 2,29 (м, 3H), 2,28 - 2,23 (м, 1H), 2,20 (дд, J=11,8, 7,3 Гц, 1H)

Пример 368. Получение 6-бром-*N*-((*aR*)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид



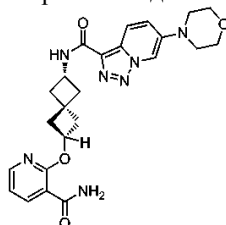
Промежуточный продукт 101 (15 мг, 0,032 ммоль) очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением примера 368 (11,2 мг, выход 75%).

MS (ESI) m/z : 471,0 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,59 (с, 1H), 8,92 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 8,28-8,22 (м, 1H), 8,18-8,10 (м, 2H), 7,74 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,64 (ушир. д, J=7,6 Гц, 2H), 7,10 (дд, J=7,5, 5,0 Гц, 1H), 5,20 (квint, J=7,0 Гц, 1H), 4,40 (секст, J=8,1 Гц, 1H), 2,65 (дт, J=11,1, 5,7 Гц, 1H), 2,49-2,44 (м, 1H), 2,44-2,38 (м, 1H), 2,29 (ушир. т, J=9,3 Гц, 3H), 2,26-2,21 (м, 1H), 2,18 (ушир. дд, J=11,7, 7,5 Гц, 1H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,488 мин (Способ А) и RT = 1,476 мин (Способ В), чистота = 100%.

Пример 369. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-морфолино[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамида



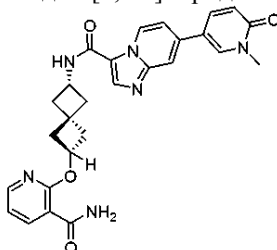
Пример 369 (1,8 мг, выход 5%) получали способом, аналогичным описанному для примера 336, с использованием Промежуточного продукта 102.

MS (ESI) m/z : 478,2 ($M+H$)⁺.

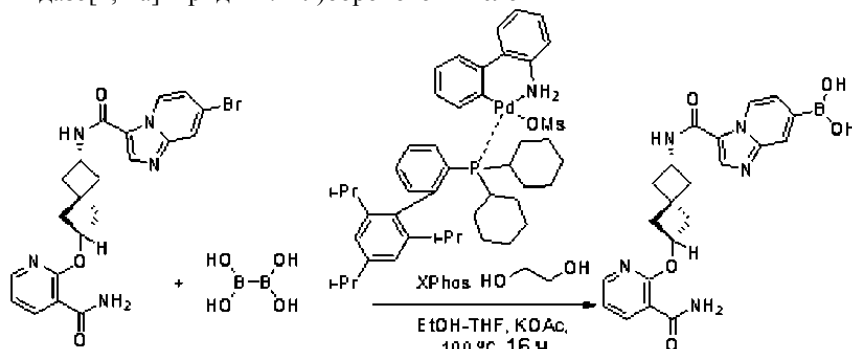
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7,64 (дд, J=4,7, 1,7 Гц, 1H), 7,54 (дд, J=7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,36 (ушир. д, J=9,2 Гц, 1H), 7,24 (ушир. с, 1H), 7,20 (ушир. д, J=8,9 Гц, 1H), 7,07 (ушир. с, 1H), 6,97 (ушир. с, 1H), 6,47 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 4,63 (квint, J=7,1 Гц, 1H), 4,10 (квint, J=8,3 Гц, 1H), 3,11 (ушир. д, J=4,6 Гц, 4H), 2,16-2,08 (м, 1H), 2,08-1,99 (м, 1H), 1,97-1,87 (м, 1H), 1,84-1,75 (м, 1H), 1,67 (дд, J=18,8, 11,4, 7,3 Гц, 1H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,128 мин (Способ А) и RT = 1,153 мин (Способ В), чистота = 96%.

Пример 370. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамида



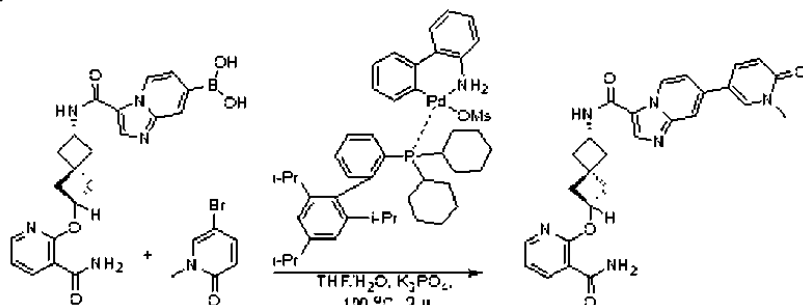
Пример 370А. Получение (3-(((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамоил)имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)бороновой кислоты



Промежуточный продукт 100 (100 мг, 0,213 ммоль), гипобоновую кислоту (57,2 мг, 0,638 ммоль), 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил (XPhos) (4,1 мг, 8,50 мкмоль), Pd-XPhos G3 (3,6 мг, 4,25 мкмоль) и ацетат калия (125 мг, 1,276 ммоль) помещали в толстостенный флакон. Затем добавляли EtOH (1417 мкл), THF (709 мкл) и этан-1,2-диол (71 мкл, 1,276 ммоль) и дегазировали реакционную смесь (3×, вакуум/N₂). Толстостенный флакон закрывали крышкой и перемешивали реакционную смесь при 100 °C в течение 16 ч. Большую часть растворителя удаляли в условиях пониженного давления, остаток смешивали с водой (15 мл), подкисляли добавлением HCl (водн. 1 М) (1280 мкл, 1,28 ммоль) и энергично перемешивали при к.т. в течение 60 мин. Твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали водой (3×5 мл) и сушили в вакуум-лиофилизаторе с получением примера 370А (30 мг, выход 28%).

MS (ESI) m/z : 436,0 ($M+H$)⁺.

Пример 370.



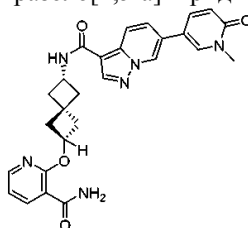
Пример 370A (25 мг, 0,057 ммоль), 5-бром-1-метилпирдин-2(1H)-он (11,9 мг, 0,063 ммоль) и Pd-XPhos G3 (3,7 мг, 4,31 мкмоль) помещали в толстостенный флакон. Затем добавляли THF (1,5 мл) и калиевую соль фосфорной кислоты (0,5 М водн.) (0,23 мл, 0,115 ммоль) и дегазировали реакционную смесь (3×, вакуум/Аг). Толстостенный флакон закрывали крышкой и перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 2 ч. Большую часть растворителя удаляли в условиях пониженного давления, остаток растворяли в DMF (2 мл), фильтровали и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением примера 370 (2,2 мг, выход 8%).

MS (ESI) m/z : 499,2 ($M+H$)⁺.

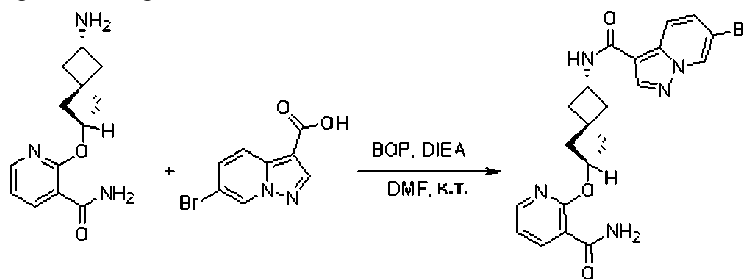
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,38 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 8,62 (ушир. д, $J=7,3$ Гц, 1H), 8,37 (ушир. с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,25 (ушир. д, $J=3,1$ Гц, 1H), 8,16 (ушир. д, $J=7,3$ Гц, 1H), 8,02 (ушир. д, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,62 (ушир. с, 1H), 7,40 (ушир. д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,10 (дд, $J=7,2, 5,0$ Гц, 1H), 6,53 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 5,22 (квint, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,45-4,26 (м, 1H), 3,67-3,51 (м, 1H), 2,73-2,60 (м, 1H), 2,48-2,42 (м, 1H), 2,40-2,32 (м, 1H), 2,29-2,12 (м, 4H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,263 мин (Способ А) и RT = 1,119 мин (Способ В), чистота = 97%.

Пример 371. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пирозоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамида



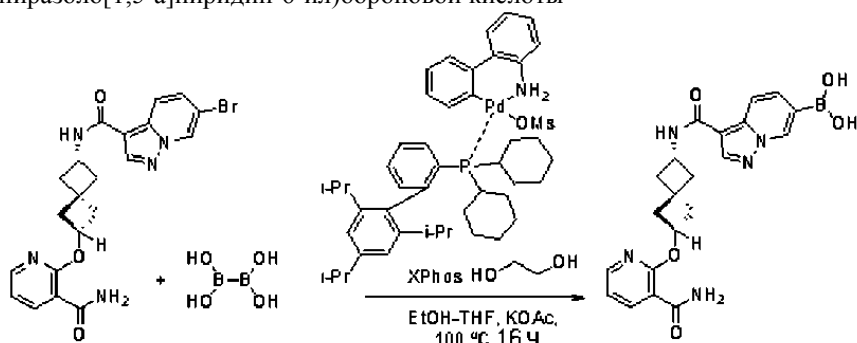
Пример 371A. Получение 6-бром-N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)пирозоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамида



Пример 42C (482 мг, 1,950 ммоль) и 6-бромпирозоло[1,5-a]пиридин-3-карбоновую кислоту (470 мг, 1,950 ммоль) растворяли в безводном DMF (5 мл), затем добавляли DIEA (1,703 мл, 9,75 ммоль), а затем BOP (1121 мг, 2,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (1,0 мл) и удаляли большую часть растворителя в условиях пониженного давления. К полученному полутвердому остатку в условиях обработки ультразвуком добавляли воду (общий объем ~25 мл), что привело к формированию белого твердого вещества. Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, фильтровали с использованием фильтрующего картриджа, промывали водой (3×5 мл) и сушили в условиях вакуума с получением примера 371A (890 мг, выход 73%) в виде не совсем белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 470,0 ($M+H$)⁺.

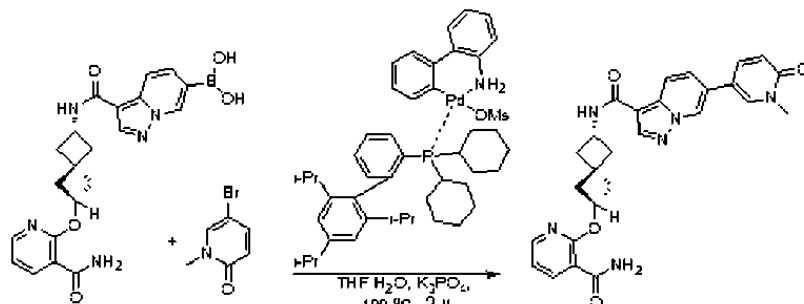
Пример 371В. Получение (3-(((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамоил)пирозоло[1,5-a]пиридин-6-ил)бороновой кислоты



Пример 371А (500 мг, 1,063 ммоль), гипоборную кислоту (286 мг, 3,19 ммоль), 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил (XPhos) (20,3 мг, 0,043 ммоль), Pd-XPhos G3 (18,0 мг, 0,021 ммоль) и ацетат калия (626 мг, 6,38 ммоль) помещали в толстостенный флакон. Затем добавляли EtOH (7087 мкл), THF (3544 мкл) и этан-1,2-диол (357 мкл, 6,38 ммоль) и дегазировали реакционную смесь (3×, вакуум/N₂). Толстостенный флакон закрывали крышкой и перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 16 ч. Большую часть растворителя удаляли в условиях пониженного давления, остаток смешивали с водой (25 мл), подкисляли добавлением HCl (1 М водн.) (6379 мкл, 6,38 ммоль) и энергично перемешивали при к.т. в течение 60 мин. Твердые вещества собирали путем фильтрования, промывали водой (3×5 мл) и сушили в вакуум-лиофилизаторе с получением примера 371В (397 мг, выход 50%) в виде серого твердого вещества.

MS (ESI) m/z: 436,25 (M+H)⁺.

Пример 371.



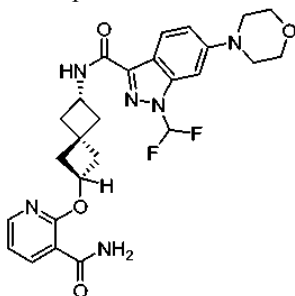
Пример 371В (25 мг, 0,057 ммоль), 5-бром-1-метилпиридин-2(1H)-он (11,9 мг, 0,063 ммоль) и Pd-XPhos G3 (3,7 мг, 4,31 мкмоль) помещали в толстостенный флакон. Затем добавляли THF (1,5 мл) и калиевую соль фосфорной кислоты (0,5 М водн.) (0,23 мл, 0,115 ммоль) и дегазировали реакционную смесь (3×, вакуум/Ar). Толстостенный флакон закрывали крышкой и перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 2 ч. Большую часть растворителя удаляли в условиях пониженного давления, остаток растворяли в DMF (2 мл), фильтровали и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением примера 371 (0,84 мг, выход 3%).

MS (ESI) m/z: 499,2 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,03-8,97 (м, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,36 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,26 (ушир. с, 2H), 8,20 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=9,5, 2,4 Гц, 1H), 7,72 (ушир. д, J=9,5 Гц, 1H), 7,68 (ушир. с, 1H), 7,60 (ушир. с, 1H), 7,10 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 6,52 (д, J=9,2 Гц, 1H), 5,28-5,19 (м, 1H), 4,43-4,33 (м, 1H), 3,19-3,11 (м, 1H), 2,71-2,62 (м, 1H), 2,39-2,31 (м, 1H), 2,27 (ушир. дд, J=11,1, 7,5 Гц, 1H), 2,24-2,12 (м, 3H), 1,78 (с, 3H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,167 мин (Способ А) и RT = 1,152 мин (Способ В), чистота = 96%.

Пример 372. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(дифторметил)-6-морфолино-1H-индазол-3-карбоксамида



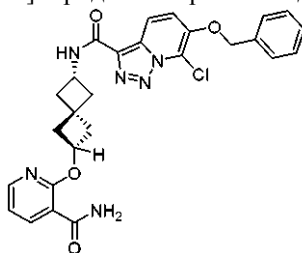
Пример 372 (12,1 мг, выход 32%) получали способом, аналогичным описанному для примера 336, с использованием Промежуточного продукта 102.

MS (ESI) m/z : 527,0 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,74 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 8,26 (ушир. д, J=3,1 Гц, 1H), 8,19-8,12 (м, 1H), 7,98 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,68 (ушир. с, 1H), 7,60 (ушир. с, 1H), 7,20 (ушир. д, J=8,9 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,10 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,21 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 4,46-4,34 (м, 1H), 3,76 (ушир. д, J=4,6 Гц, 4H), 3,25 (ушир. с, 4H), 2,66 (дт, J=11,2, 5,5 Гц, 1H), 2,45 (ушир. дд, J=12,2, 5,5 Гц, 1H), 2,43-2,37 (м, 1H), 2,34-2,22 (м, 4H), 2,20-2,15 (м, 1H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,661 мин (Способ А) и RT = 1,570 мин (Способ В), чистота = 98%.

Пример 373. Получение 6-(бензилокси)-N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-хлор-[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамида



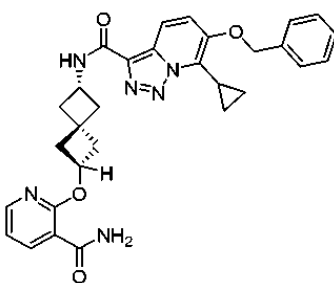
Пример 373 (2,8 мг, выход 5%) получали способом, аналогичным описанному для примера 336, с использованием Промежуточного продукта 104.

MS (ESI) m/z : 533,1 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,26 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,92 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,71-7,58 (м, 3H), 7,48-7,32 (м, 5H), 7,10 (дд, J=7,5, 5,0 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 5,26-5,18 (м, 1H), 4,80 (квинт, J=8,3 Гц, 1H), 2,88-2,67 (м, 1H), 2,65-2,55 (м, 3H), 2,47-2,40 (м, 1H), 2,28 (тд, J=12,2, 7,6 Гц, 2H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,364 мин (Способ А) и RT = 1,928 мин (Способ В), чистота = 99%.

Пример 374. Получение 6-(бензилокси)-N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамида



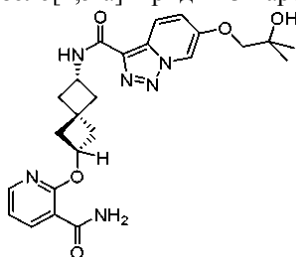
Пример 374 (15 мг, выход 23%) получали способом, аналогичным описанному для примера 336, с использованием Промежуточного продукта 105.

MS (ESI) m/z : 539,2 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,27 (дд, J=4,7, 2,0 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=7,5, 2,0 Гц, 1H), 7,74-7,65 (м, 2H), 7,61 (ушир. с, 1H), 7,57-7,46 (м, 3H), 7,45-7,32 (м, 3H), 7,10 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,25 (квинт, J=6,9 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,82 (ушир. т, J=8,4 Гц, 1H), 2,80-2,69 (м, 1H), 2,68-2,56 (м, 4H), 2,47-2,39 (м, 1H), 2,30 (ддд, J=14,9, 11,7, 7,3 Гц, 3H), 1,06 (ушир. с, 2H), 1,03-0,90 (м, 2H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,823 мин (Способ А) и RT = 1,865 мин (Способ В), чистота = 96%.

Пример 375. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамида



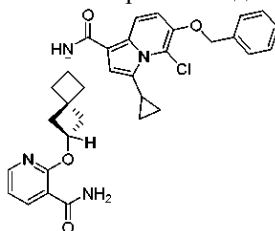
Пример 375 (5,3 мг, выход 14%) получали способом, аналогичным описанному для примера 336, с использованием Промежуточного продукта 106.

MS (ESI) m/z: 481,2 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,84 (с, 1H), 8,80 (ушир. д, J=7,9 Гц, 1H), 8,44-8,21 (м, 1H), 8,16 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,09 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,67 (ушир. с, 1H), 7,61 (ушир. с, 1H), 7,45-7,40 (м, 1H), 7,10 (дд, J=7,5, 5,0 Гц, 1H), 5,21 (ушир. т, J=7,2 Гц, 1H), 4,49-4,34 (м, 1H), 3,87 (с, 2H), 3,54-3,42 (м, 1H), 2,71-2,60 (м, 1H), 2,44-2,38 (м, 1H), 2,33-2,17 (м, 4H), 1,22 (с, 6H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,343 мин (Способ А) и RT = 1,325 мин (Способ В), чистота = 91%.

Пример 376. Получение 6-(бензилокси)-N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-5-хлор-3-циклопропилиндолизин-1-карбоксамида



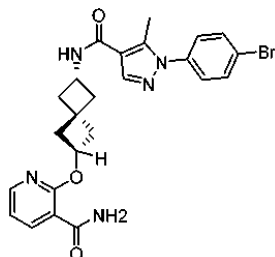
Пример 376 (2,8 мг, выход 7%) получали способом, аналогичным описанному для примера 336, с использованием Промежуточного продукта 107.

MS (ESI) m/z: 571,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,30-8,13 (м, 3H), 7,97 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 7,69 (ушир. с, 1H), 7,59 (ушир. с, 1H), 7,47 (ушир. д, J=7,3 Гц, 2H), 7,44-7,30 (м, 3H), 7,22-7,14 (м, 2H), 7,10 (дд, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 5,22 (ушир. т, J=7,2 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,40-4,30 (м, 1H), 2,73-2,56 (м, 2H), 2,47-2,37 (м, 2H), 2,33-2,10 (м, 5H), 1,00-0,94 (м, 2H), 0,78 (ушир. д, J=3,7 Гц, 2H).

Согласно аналитической HPLC RT = 2,262 мин (Способ А) и RT = 2,273 мин (Способ В), чистота = 99%.

Пример 377. N-[(aR)-2-({6-[1-(4-Бромфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамида



Пример 377 получали с использованием методики, аналогичной использованной для получения Примера 42, путем использования 1-(4-бромфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты.

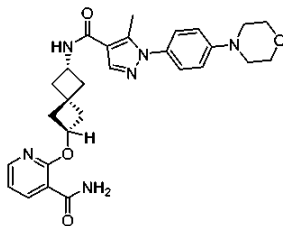
¹H-ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,35 (дд, J=7,6, 2,1 Гц, 1H), 8,29 (дд, J=4,8, 2,1 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,77-7,70 (м, 2H), 7,45-7,39 (м, 2H), 7,11 (дд, J=7,6, 4,8 Гц, 1H), 5,35 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 4,49-4,38 (м, 1H), 2,80 (ддд, J=11,6, 6,2, 5,4 Гц, 1H), 2,64-2,55 (м, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,50-2,43 (м, 1H), 2,38-2,18 (м, 4H).

MS (ESI) m/z: 512,2 (M+H)⁺.

Аналитическая HPLC RT = 9,33 мин (Способ С), 7,9 мин (Способ D).

Пример 378.

N-[(aR)-2-[(6-{5-Метил-1-[4-(морфолин-4-ил)фенил]-1Н-пиразол-4-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]пиридин-3-карбоксамида трифторацетат



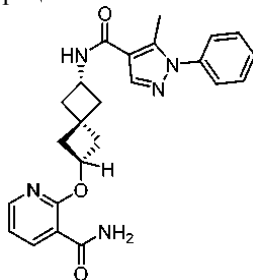
Во флаконе емкостью 1 драхма, N-[(aR)-2-((6-(1-(4-бромфенил)-5-метил-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамид (70 мг, 0,137 ммоль), морфолин (21 мг, 0,241 ммоль), 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан (27,7 мг, 0,247 ммоль) продували струей азота N₂. Добавляли комплекс бромид никеля(II) и диметилового эфира этиленгликоля (1,5 мг, 6,9 мкмоль) в 0,5 мл DMA и Ir[DF(CF₃)_pPY]₂(DTBVPY)_pF₆ (0,490 мл, 1,37 мкмоль). Реакционную смесь барботировали N₂, герметизировали и перемешивали в условиях облучения светом голубого LED в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли MeOH, фильтровали через шприцевый фильтр и очищали методом препаративной HPLC с обращенной фазой с получением N-[(aR)-2-[6-{5-метил-1-[4-(морфолин-4-ил)фенил]-1Н-пиразол-4-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]пиридин-3-карбоксамида трифторацетата (5,1 мг, выход 5,8%).

¹H-ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,35 (дд, J=7,57, 2,06 Гц, 1H), 8,29 (дд, J=4,81, 2,06 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,32-7,36 (м, 2H), 7,14-7,18 (м, 2H), 7,09-7,13 (м, 1H), 5,35 (квинт, J=7,15 Гц, 1H), 4,40-4,48 (м, 1H), 3,87-3,90 (м, 4H), 3,27-3,30 (м, 4H), 2,80 (дт, J=11,55, 5,78 Гц, 1H), 2,56-2,64 (м, 2H), 2,44-2,50 (м, 4H), 2,34 (дд, J=11,55, 7,15 Гц, 1H), 2,20-2,30 (м, 3H).

MS (ESI) m/z: 517,4 (M+H)⁺.

Аналитическая HPLC: RT = 7,76 мин (Способ C); RT = 6,16 мин (Способ D).

Пример 379. N-(aR)-2-{[6-(5-Метил-1-фенил-1Н-пиразол-4-амидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]пиридин-3-карбоксамида трифторацетат



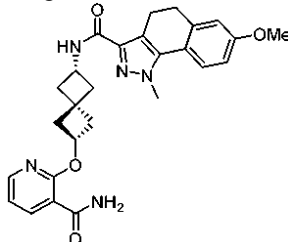
N-(aR)-2-{[6-(5-Метил-1-фенил-1Н-пиразол-4-амидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]пиридин-3-карбоксамида трифторацетат выделяли в качестве побочного продукта описанной выше реакции.

¹H-ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,35 (дд, J=7,4, 1,9 Гц, 1H), 8,29 (дд, J=4,8, 2,1 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,61-7,50 (м, 3H), 7,49-7,43 (м, 2H), 7,11 (дд, J=7,6, 4,8 Гц, 1H), 5,35 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 4,49-4,39 (м, 1H), 2,83-2,76 (м, 1H), 2,65-2,55 (м, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,50-2,43 (м, 1H), 2,34 (дд, J=11,6, 7,4 Гц, 1H), 2,30-2,18 (м, 3H).

MS (ESI) m/z: 432,2 (M+H)⁺.

Аналитическая HPLC: RT = 8,22 мин (Способ C); RT = 6,68 мин (Способ D).

Пример 380. N-((aR)-6-((3-Карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-метокси-1-метил-4,5-дигидро-1Н-бензо[g]индазол-3-карбоксамида



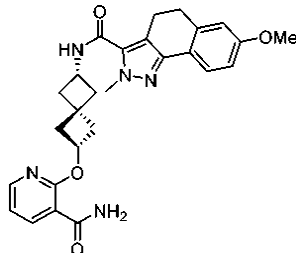
Пример 380 получали с использованием методики, аналогичной использованной для получения Примера 42, путем использования Промежуточного продукта 111.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,50 (дд, J=7,57, 2,06 Гц, 1H), 8,29 (дд, J=4,81, 2,06 Гц, 1H), 7,98 (ушир. с, 1H), 7,48 (д, J=8,53 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=7,57, 4,81 Гц, 2H), 6,90 (д, J=2,75 Гц, 1H), 6,80-6,87 (м, 1H), 6,69 (ушир. с, 1H), 5,36 (квинт, J=7,15 Гц, 1H), 4,49-4,58 (м, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,02-3,08 (м, 2H), 2,85-2,92 (м, 2H), 2,80 (дт, J=11,62, 5,88 Гц, 1H), 2,57-2,69 (м, 2H), 2,48-2,57 (м, 1H), 2,20-2,31 (м, 2H), 2,16 (дд, J=11,28, 8,80 Гц, 2H).

MS (ESI) m/z : 488,2 (M+H)⁺.

Аналитическая HPLC: RT = 9,62 мин (Способ С); RT = 9,59 мин (Способ D).

Пример 381. N-(aR)-6-((3-Карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-метокси-2-метил-4,5-дигидро-2H-бензо[g]индазол-3-карбоксамид



Пример 381 получали с использованием методики, аналогичной использованной для получения Примера 42, путем использования Промежуточного продукта 110.

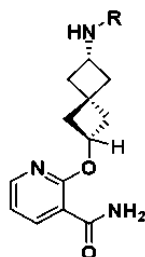
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ = 8,36 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,27 (ушир. д, J=3,1 Гц, 1H), 8,17 (дд, J=1,7, 7,5 Гц, 1H), 7,69 (ушир. с, 1H), 7,64-7,55 (м, 2H), 7,11 (дд, J=4,9, 7,3 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,86-6,80 (м, 1H), 5,23 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,39-4,29 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 2,89-2,83 (м, 2H), 2,81-2,75 (м, 2H), 2,67 (м, 1H), 2,50-2,43 (м, 2H), 2,40-2,33 (м, 1H), 2,30-2,14 (м, 4H).

MS (ESI) m/z : 488,0 (M+H)⁺.

Аналитическая HPLC: RT = 1,63 мин (Способ А); RT = 1,52 мин (Способ В).

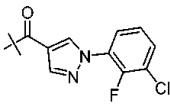
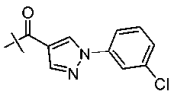
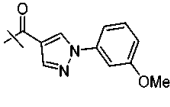
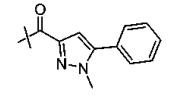
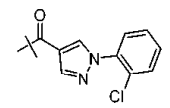
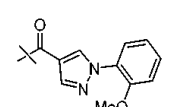
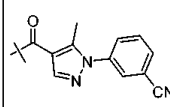
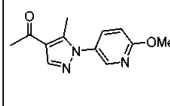
Следующие примеры, представленные в табл. 15, получали с использованием методики, которую использовали для получения примера 42. Пример 42С сочетали с карбоновой кислотой. Могут быть использованы различные основания, отличные от описанных в примере 42, такие как TEA, DBU или DABCO. Могут быть использованы различные агенты сочетания, отличные от описанных в примере 42, такие как EDCI, BOP или T3P.

Таблица 15

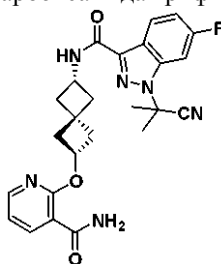


Пример	R	Название	LCMS (M+H) ⁺	Способ HPLC, RT (мин)	¹ H-ЯМР
382		N-[(aR)-2-[(6-{1-[(4-фторфенил)метил]-3-метил-1H-пиразол-4-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]пиридин-3-карбоксамид] трифторацетат	464,1	С: 6,77 D: 8,16	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,51 (дд, J=7,6, 2,1 Гц, 1H), 8,32 (дд, J=4,8, 2,0 Гц, 1H), 8,06 (ушир. с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,28 - 7,18 (м, 2H), 7,13 - 7,02 (м, 3H), 5,85 (ушир. д, J=6,2 Гц, 1H), 5,37 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,56 - 4,42 (м, 1H), 2,80 (дт, J=11,6, 6,0 Гц, 1H), 2,70 - 2,56 (м, 2H), 2,55 - 2,45 (м, 4H), 2,33 - 2,19 (м, 2H), 2,13 - 2,00 (м, 2H).
383		N-[(aR)-2-[(6-{1-[(4-фторфенил)метил]-5-метил-1H-пиразол-4-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]пиридин-3-карбоксамид] трифторацетат	464,2	С: 6,98 D: 8,38	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,42 (дд, J=7,6, 2,1 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=4,8, 2,0 Гц, 1H), 7,95 (ушир. с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,06 - 6,91 (м, 5H), 6,87 (ушир. с, 1H), 5,83 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 5,28 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,42 (д. кв, J=15,8, 8,0 Гц, 1H), 2,71 (дт, J=11,6, 6,0 Гц, 1H), 2,61 - 2,49 (м, 2H), 2,48 - 2,39 (м, 4H), 2,24 - 2,10 (м, 2H), 2,01 (дд, J=10,8, 9,2 Гц, 2H).

384		<i>N</i> -[(<i>aR</i>)-2-(6-[1-(4-хлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид] трифторацетат	466,1	C: 5,03 D: 6,90	¹ H-ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 8,49 (дд, J=7,7, 2,2 Гц, 1H), 8,31 (дд, J=5,0, 1,9 Гц, 1H), 8,10 (ушир. с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,54 - 7,46 (м, 2H), 7,40 - 7,33 (м, 2H), 7,33 - 7,28 (ушир. с, 1H), 7,11 - 7,04 (м, 1H), 6,04 (д, J=6,9 Гц, 1H), 5,37 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 4,53 (секст, J=7,9 Гц, 1H), 2,81 (дт, J=11,7, 6,0 Гц, 1H), 2,71 - 2,59 (м, 2H), 2,59 - 2,50 (м, 4H), 2,33 - 2,21 (м, 2H), 2,17 - 2,07 (м, 2H).
385		<i>N</i> -[(<i>aR</i>)-2-(6-[1-(4-цианофенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид] трифторацетат	457,2	C: 8,29 D: 6,64	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,51 (дд, J=7,6, 2,1 Гц, 1H), 8,32 (дд, J=4,8, 2,0 Гц, 1H), 8,07 (ушир. с, 1H), 7,91 - 7,81 (м, 3H), 7,66 - 7,59 (м, 2H), 7,10 (дд, J=7,7, 4,8 Гц, 2H), 6,09 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 5,39 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 4,55 (секст, J=8,0 Гц, 1H), 2,83 (дт, J=11,8, 6,0 Гц, 1H), 2,74 - 2,52 (м, 6H), 2,29 (дд, J=19,4, 11,9, 7,4 Гц, 2H), 2,15 (дд, J=10,9, 9,4 Гц, 2H).
386		<i>N</i> -[(<i>aR</i>)-2-(6-[5-метил-1-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-пиразол-4-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид] трифторацетат	516,4	A: 1,75 B: 1,69	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,35 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,24 (ушир. д, J=3,1 Гц, 1H), 8,15 (ушир. д, J=6,4 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,73 (ушир. с, 1H), 7,62 - 7,55 (м, 3H), 7,51 (ушир. д, J=8,2 Гц, 2H), 7,11 (дд, J=7,2, 5,0 Гц, 1H), 5,18 (квинт, J=6,9 Гц, 1H), 4,32 - 4,22 (м, 1H), 2,67 - 2,59 (м, 1H), 2,48 - 2,38 (м, 5H), 2,35 - 2,26 (м, 1H), 2,25 - 2,07 (м, 4H).
387		<i>N</i> -[(<i>aR</i>)-2-(6-[1-(4-метансульфонилфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид] трифторацетат	510,4	A: 1,22 B: 1,11	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,30 - 8,22 (м, 2H), 8,21 - 8,13 (м, 2H), 8,08 (ушир. д, J=8,5 Гц, 2H), 7,83 (ушир. д, J=8,5 Гц, 2H), 7,69 (ушир. с, 1H), 7,60 (ушир. с, 1H), 7,10 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,23 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,33 (секст, J=8,1 Гц, 1H), 2,65 (дт, J=10,9, 5,7 Гц, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,48 - 2,41 (м, 2H), 2,37 - 2,30 (м, 1H), 2,29 - 2,11 (м, 4H).
388		<i>N</i> -[(<i>aR</i>)-2-(6-[1-(4-циано-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид] трифторацетат	475,1	A: 1,41 B: 1,38	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,33 - 8,24 (м, 2H), 8,22 - 8,13 (м, 3H), 7,91 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 7,79 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,71 - 7,58 (м, 2H), 7,11 (дд, J=7,2, 5,0 Гц, 1H), 5,22 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,37 - 4,28 (м, 1H), 2,66 (дт, J=11,1, 5,7 Гц, 1H), 2,48 - 2,40 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,35 - 2,29 (м, 1H), 2,28 - 2,10 (м, 4H).
389		<i>N</i> -[(<i>aR</i>)-2-(6-[1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)никотинамид]	418,9	A: 1,45 B: 1,45	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,20 (с, 1H), 8,83 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,26 (ушир. д, J=3,1 Гц, 1H), 8,16 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 7,94 (ушир. д, J=7,9 Гц, 2H), 7,68 (ушир. с, 1H), 7,63 - 7,58 (м, 3H), 7,58 - 7,48 (м, 1H), 7,10 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,22 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,39 (секст, J=8,2 Гц, 1H), 2,66 (дт, J=11,2, 5,8 Гц, 1H), 2,47 - 2,39 (м, 2H), 2,36 - 2,16 (м, 5H).
390		<i>N</i> -[(<i>aR</i>)-2-(6-[2-фенил-1H-имидазол-4-карбоксамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)никотинамид]	417,9	A: 1,35 B: 0,98	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,42 (ушир. с, 1H), 8,28 - 8,23 (м, 1H), 8,18 - 8,12 (м, 1H), 7,99 (ушир. д, J=6,3 Гц, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,66 (ушир. д, J=13,5 Гц, 2H), 7,56 - 7,42 (м, 3H), 7,13 - 7,08 (м, 1H), 5,20 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 4,40 - 4,28 (м, 1H), 2,69 - 2,61 (м, 1H), 2,49 - 2,39 (м, 2H), 2,37 - 2,29 (м, 1H), 2,27 - 2,12 (м, 4H).
391		<i>N</i> -[(<i>aR</i>)-2-(6-[1-(4-циано-3-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоксамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)никотинамид]	475,2	A: 1,47 B: 1,46	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,31 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,28 - 8,23 (м, 1H), 8,20 - 8,18 (м, 1H), 8,17 - 8,13 (м, 1H), 8,08 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,80 (ушир. д, J=10,4 Гц, 1H), 7,71 - 7,56 (м, 3H), 7,10 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,21 (квинт, J=7,0 Гц, 1H), 4,36 - 4,27 (м, 1H), 2,68 - 2,62 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,48 - 2,39 (м, 2H), 2,37 - 2,29 (м, 1H), 2,27 - 2,10 (м, 3H).
392		<i>N</i> -[(<i>aR</i>)-2-(6-[2,5-диметил-1-фенил-1H-имидазол-4-карбоксамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)никотинамид]	446,2	C: 7,35 D: 7,33	¹ H-ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 8,55 (ушир. д, J=6,9 Гц, 1H), 8,50 (дд, J=7,6, 2,1 Гц, 1H), 8,34 (дд, J=4,8, 2,1 Гц, 1H), 8,21 (ушир. с, 1H), 7,72 - 7,67 (м, 3H), 7,61 - 7,53 (м, 1H), 7,31 - 7,26 (м, 2H), 7,09 (дд, J=7,7, 5,0 Гц, 1H), 5,37 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 4,49 (секст, J=7,8 Гц, 1H), 2,83 - 2,76 (м, 1H), 2,70 - 2,58 (м, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,53 - 2,47 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,30 - 2,24 (м, 4H).

393		<i>N</i> -[(<i>aR</i>)-2-((6-(1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамид	470,1	A: 1,60 B: 1,59	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,71 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,43 (ушир. д, J=7,3 Гц, 1H), 8,29 - 8,25 (м, 1H), 8,21 - 8,12 (м, 2H), 7,82 (ушир. т, J=7,2 Гц, 1H), 7,72 - 7,63 (м, 2H), 7,60 (ушир. с, 1H), 7,41 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,24 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 4,39 - 4,26 (м, 1H), 2,71 - 2,60 (м, 1H), 2,49 - 2,43 (м, 2H), 2,40 - 2,32 (м, 1H), 2,31 - 2,19 (м, 2H), 2,18 - 2,10 (м, 2H).
394		<i>N</i> -[(<i>aR</i>)-2-((6-(1-(3-хлорфенил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамид	452,0	A: 1,70 B: 1,70	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,98 (с, 1H), 8,35 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,31 - 8,24 (м, 1H), 8,20 - 8,12 (м, 2H), 7,96 (с, 1H), 7,85 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 7,70 (ушир. с, 1H), 7,60 (ушир. с, 1H), 7,56 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,43 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,24 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,38 - 4,29 (м, 1H), 2,71 - 2,60 (м, 1H), 2,50 - 2,44 (м, 2H), 2,40 - 2,31 (м, 1H), 2,31 - 2,19 (м, 2H), 2,19 - 2,09 (м, 2H).
395		<i>N</i> -[(<i>aR</i>)-2-((6-(1-(3-метоксифенил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамид	448,1	A: 1,46 B: 1,46	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,91 (с, 1H), 8,39 - 8,24 (м, 2H), 8,17 (дд, J=7,3, 1,5 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,70 (ушир. с, 1H), 7,60 (ушир. с, 1H), 7,44 - 7,38 (м, 3H), 7,11 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 6,96 - 6,90 (м, 1H), 5,24 (квинт, J=7,0 Гц, 1H), 4,38 - 4,31 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,67 (дт, J=11,3, 5,6 Гц, 1H), 2,49 - 2,43 (м, 2H), 2,39 - 2,32 (м, 1H), 2,31 - 2,19 (м, 2H), 2,18 - 2,09 (м, 2H).
396		<i>N</i> -[(<i>aR</i>)-2-((6-(1-метил-5-фенил-1H-пиразол-3-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамид	432,0	A: 1,55 B: 1,53	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,34 - 8,25 (м, 2H), 8,20 - 8,12 (м, 1H), 7,74 - 7,41 (м, 7H), 7,11 (дд, J=7,5, 5,0 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,25 - 5,16 (м, 1H), 4,40 - 4,27 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 2,72 - 2,60 (м, 1H), 2,49 - 2,44 (м, 1H), 2,44 - 2,37 (м, 1H), 2,33 - 2,10 (м, 5H).
397		<i>N</i> -[(<i>aR</i>)-2-((6-(1-(2-хлорфенил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамид	451,9	A: 1,55 B: 1,41	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,54 (с, 1H), 8,37 (ушир. д, J=7,6 Гц, 1H), 8,30 - 8,23 (м, 1H), 8,17 (дд, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,75 - 7,66 (м, 2H), 7,65 - 7,57 (м, 2H), 7,56 - 7,49 (м, 2H), 7,11 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,23 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,38 - 4,28 (м, 1H), 2,67 (дт, J=11,1, 5,7 Гц, 1H), 2,49 - 2,42 (м, 2H), 2,39 - 2,30 (м, 1H), 2,30 - 2,19 (м, 2H), 2,18 - 2,08 (м, 2H).
398		<i>N</i> -[(<i>aR</i>)-2-((6-(1-(2-метоксифенил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамид	448,0	A: 1,39 B: 1,38	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,56 (с, 1H), 8,30 - 8,15 (м, 3H), 8,06 (с, 1H), 7,66 - 7,60 (м, 1H), 7,55 (ушир. с, 2H), 7,44 - 7,36 (м, 1H), 7,27 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,13 - 7,03 (м, 2H), 5,26 (квинт, J=7,0 Гц, 1H), 4,34 (секст, J=8,0 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 2,72 - 2,63 (м, 1H), 2,52 - 2,48 (м, 2H), 2,40 - 2,33 (м, 1H), 2,30 - 2,12 (м, 4H).
399		<i>N</i> -[(<i>aR</i>)-2-((6-(1-(3-цианофенил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамид	457,1	A: 1,41 B: 1,36	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ = 8,29 - 8,23 (м, 2H), 8,20 - 8,14 (м, 2H), 8,08 (с, 1H), 7,98 - 7,93 (м, 1H), 7,90 (ушир. д, J=8,2 Гц, 1H), 7,77 (ушир. т, J=7,9 Гц, 1H), 7,70 (ушир. с, 1H), 7,60 (ушир. с, 1H), 7,11 (дд, J=4,9, 7,6 Гц, 1H), 5,24 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 4,38 - 4,30 (м, 1H), 2,66 (ушир. дд, J=5,8, 10,7 Гц, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,47 - 2,41 (м, 2H), 2,38 - 2,31 (м, 1H), 2,29 - 2,12 (м, 4H).
400		<i>N</i> -[(<i>aR</i>)-2-((6-(1-(6-метоксипиридин-3-ил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамид	457,1	A: 1,46 B: 1,45	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ = 8,33 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (дд, J=1,8, 4,9 Гц, 1H), 8,22 - 8,15 (м, 2H), 8,13 (с, 1H), 7,87 (дд, J=2,4, 8,9 Гц, 1H), 7,72 - 7,67 (м, 1H), 7,63 - 7,57 (м, 1H), 7,11 (дд, J=4,9, 7,3 Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,28 - 5,20 (м, 1H), 4,38 - 4,30 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,71 - 2,63 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,40 - 2,43 (м, 1H), 2,38 - 2,11 (м, 6H).

Пример 401. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(2-цианопропан-2-ил)-6-фтор-1H-индазол-3-карбоксамида трифторацетата

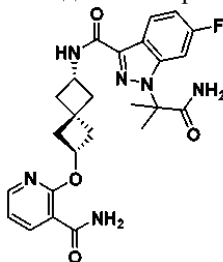


Пример 42С (15 мг, 0,061 ммоль) и 1-(2-цианопропан-2-ил)-6-фтор-1H-индазол-3-карбоновую кислоту (15,0 мг, 0,061 ммоль), полученную по аналогии с Промежуточным продуктом 113, растворяли в безводном DMF (1,0 мл). Затем к этой смеси добавляли DIEA (0,053 мл, 0,303 ммоль), а затем BOP (29,5 мг, 0,067 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, гасили добавлением MeOH (0,1 мл), разбавляли DMF (общий объем 2 мл), фильтровали и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением примера 401 (12 мг, 34%).

MS (ESI) m/z: 477,2 (M+H).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,58 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,30-8,21 (м, 2H), 8,16 (дд, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,79 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,73-7,53 (м, 2H), 7,32-7,24 (м, 1H), 7,10 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,23 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,43 (секст, J=8,2 Гц, 1H), 2,73-2,63 (м, 1H), 2,48-2,40 (м, 2H), 2,37-2,19 (м, 5H), 2,15 (с, 6H).

Пример 402. Получение 1-(1-амино-2-метил-1-оксопропан-2-ил)-N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-фтор-1H-индазол-3-карбоксамида трифторацетата

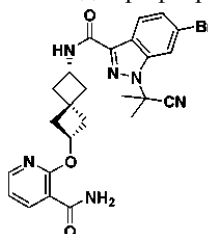


Пример 42С (15 мг, 0,061 ммоль) и 1-(1-амино-2-метил-1-оксопропан-2-ил)-6-фтор-1H-индазол-3-карбоновую кислоту (16,09 мг, 0,061 ммоль), полученную по аналогии с Промежуточным продуктом 112D, растворяли в безводном DMF (1,0 мл). Затем к этой смеси добавляли DIEA (0,053 мл, 0,303 ммоль), а затем BOP (29,5 мг, 0,067 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, гасили добавлением MeOH (0,1 мл), разбавляли DMF (общий объем 2 мл), фильтровали и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением примера 402 (18 мг, 48%).

MS (ESI) m/z: 495,0 (M+H).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,49 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,26 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,21-8,13 (м, 2H), 7,73-7,60 (м, 2H), 7,44 (д, J=14,1 Гц, 2H), 7,21-7,06 (м, 3H), 5,26-5,17 (м, 1H), 4,50-4,38 (м, 1H), 2,74-2,62 (м, 1H), 2,48-2,40 (м, 1H), 2,36-2,15 (м, 4H), 1,92 (ушир. с, 2H), 1,80 (с, 6H).

Пример 403. Получение 6-бром-N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(2-цианопропан-2-ил)-1H-индазол-3-карбоксамида трифторацетата

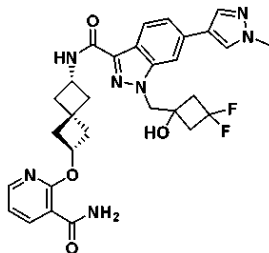


Пример 42С (15 мг, 0,061 ммоль) и Промежуточный продукт 113 (18,76 мг, 0,061 ммоль) растворяли в безводном DMF (1,0 мл). Затем к этой смеси добавляли DIEA (0,053 мл, 0,303 ммоль), а затем BOP (29,5 мг, 0,067 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, гасили добавлением MeOH (0,1 мл), разбавляли DMF (общий объем 2 мл), фильтровали и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением примера 403 (2,8 мг, 7%).

MS (ESI) m/z: 537,2 (M+H).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,69 (ушир. с, 1H), 8,25 (д, J=4,7 Гц, 1H), 8,19-8,11 (м, 3H), 7,66 (д, J=17,1 Гц, 2H), 7,53 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,4, 4,9 Гц, 1H), 5,21 (т, J=6,9 Гц, 1H), 4,48-4,35 (м, 1H), 2,72-2,61 (м, 1H), 2,54 (с, 1H), 2,48-2,39 (м, 2H), 2,38-2,15 (м, 4H), 2,13 (с, 6H).

Пример 404. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-((3,3-дифтор-1-гидроксициклобутил)метил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индазол-3-карбоксамида трифторацетата



Пример 404А. Получение этил-6-бром-1-((3,3-дифтор-1-гидроксициклобутил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксилата.

Во флакон для микроволновой обработки добавляли этил-6-бром-1Н-индазол-3-карбоксилат (100 мг, 0,372 ммоль), 5,5-дифтор-1-оксапиристо[2.3]гексан (44,6 мг, 0,372 ммоль), K_2CO_3 (205 мг, 1,486 ммоль), а затем CH_3CN (3 мл) и H_2O (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали в условиях микроволновой обработки при 120°C в течение 30 мин. Затем реакционную смесь концентрировали и очищали методом колоночной флэш-хроматографии с получением примера 404А (13 мг, 8%).

MS (ESI) m/z : 390,9 (M+H, пик изотопа брома).

Пример 404В. Получение 6-бром-1-((3,3-дифтор-1-гидроксициклобутил)метил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты гидрохлорида.

К раствору примера 404А (13 мг, 0,033 ммоль) в THF (1 мл) добавляли LiOH (0,017 мл, 0,033 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение ночи. Затем реакционную смесь подкисляли добавлением 1н. HCl и экстрагировали EtOAc (10 мл) с получением примера 404В (13 мг, 93%).

MS (ESI) m/z : 362,9 (M+H, пик изотопа брома).

Пример 404С. Получение 6-бром-N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-((3,3-дифтор-1-гидроксициклобутил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамида

Пример 42С (10 мг, 0,040 ммоль) и пример 404В (14,6 мг, 0,040 ммоль) растворяли в безводном DMF (1,0 мл), затем добавляли DIEA (0,035 мл, 0,202 ммоль), а затем BOP (19,7 мг, 0,044 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем реакционную смесь гасили добавлением MeOH (1 мл), концентрировали и очищали методом колоночной флэш-хроматографии с получением примера 404С (25 мг, 94%).

MS (ESI) m/z : 592,0 (M+H, пик изотопа брома).

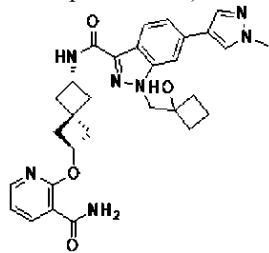
Пример 404.

К дегазированному раствору примера 404С (25 мг, 0,042 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (8,8 мг, 0,042 ммоль), калиевой соли фосфорной кислоты (3 М водн.) (0,071 мл, 0,212 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли предкатализатор XPhos 2-го поколения (2 мг, 2,54 мкмоль) и дополнительно дегазировали. Затем реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 1 ч, а затем гасили добавлением MeOH (0,2 мл), фильтровали и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением примера 404 (5,7 мг, 19%).

MS (ESI) m/z : 592,1 (M+H).

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,45 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,21-8,13 (м, 2H), 8,06 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,96-7,86 (м, 2H), 7,72-7,58 (м, 2H), 7,46 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,86 (с, 1H), 5,23 (т, J=7,0 Гц, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,49-4,39 (м, 1H), 3,56-3,40 (м, 1H), 3,14 (д, J=7,3 Гц, 2H), 2,72-2,56 (м, 4H), 2,44 (ушир. с, 1H), 2,35-2,17 (м, 6H).

Пример 405. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индазол-3-карбоксамида трифторацетата



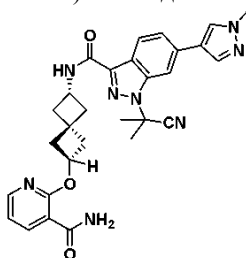
Пример 405 получали тем же способом, что и пример 404, заменяя 5,5-дифтор-1-оксапиристо[2.3]гексан 1-оксапиристо[2.3]гексаном на стадии получения примера 404А, с получением примера 405 (12 мг, 24%).

MS (ESI) m/z : 556,3 (M+H).

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,42 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,27 (д, J=3,1 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,17 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,06 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,93 (д, J=9,5 Гц, 2H), 7,73-7,57 (м, 2H), 7,45 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,10

(дд, $J=7,3$, 4,9 Гц, 1H), 5,28-5,19 (м, 1H), 4,51 (с, 2H), 4,48-4,40 (м, 1H), 2,71-2,63 (м, 1H), 2,46-2,39 (м, 2H), 2,36-2,17 (м, 7H), 2,01-1,89 (м, 2H), 1,75-1,52 (м, 2H), 1,22 (с, 1H).

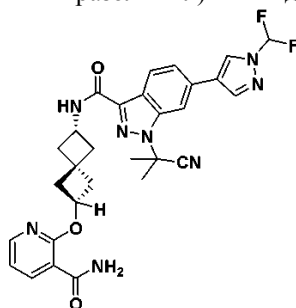
Пример 406. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(2-цианопропан-2-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамида трифторацетата



Пример 406 получали тем же способом, что и пример 404, заменяя пример 404С примером 403, с получением примера 406 (8,5 мг, 27%).

MS (ESI) m/z : 539,5 (M+H). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,59 (ушир. с, 1H), 8,31 (ушир. с, 1H), 8,25 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 8,15 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 8,02 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,67 (д, $J=13,7$ Гц, 2H), 7,59 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,10 (дд, $J=7,4$, 4,9 Гц, 1H), 5,21 (т, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,47-4,36 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,71-2,61 (м, 1H), 2,48-2,39 (м, 2H), 2,37-2,19 (м, 5H), 2,16 (с, 6H).

Пример 407. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(2-цианопропан-2-ил)-6-(1-(диформетил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамида трифторацетата

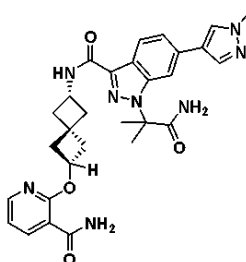


Пример 407 получали тем же способом, что и пример 404, заменяя пример 404С примером 403 и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-(диформетил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолом, с получением примера 407 (16 мг, 51%).

MS (ESI) m/z : 575,3 (M+H).

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,94 (с, 1H), 8,57 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,28-8,19 (м, 2H), 8,18-8,10 (м, 2H), 7,97-7,80 (м, 1H), 7,74-7,59 (м, 3H), 7,10 (дд, $J=7,3$, 4,9 Гц, 1H), 5,22 (квинт, $J=7,1$ Гц, 1H), 4,49-4,34 (м, 1H), 2,71-2,64 (м, 2H), 2,48-2,22 (м, 6H), 2,19 (с, 6H).

Пример 408. Получение 1-(1-амино-2-метил-1-оксопропан-2-ил)-N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамида трифторацетата

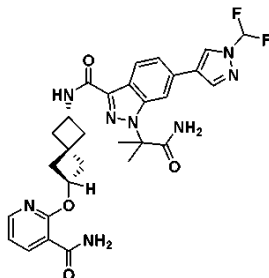


Пример 408 получали тем же способом, что и пример 404, заменяя пример 404С Промежуточным продуктом 112, с получением примера 408 (4,4 мг, 23%).

MS (ESI) m/z : 557,2 (M+H).

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,41 (ушир. с, 1H), 8,26 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 8,20-8,07 (м, 2H), 7,84 (с, 1H), 7,74-7,60 (м, 2H), 7,51-7,34 (м, 4H), 7,10 (дд, $J=7,3$, 5,0 Гц, 1H), 5,27-5,17 (м, 1H), 4,44 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,67 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 2,45 (д, $J=12,5$ Гц, 2H), 2,37-2,14 (м, 4H), 1,91 (ушир. с, 2H), 1,83 (ушир. с, 6H).

Пример 409. Получение 1-(1-амино-2-метил-1-оксопропан-2-ил)-N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамида трифторацетата

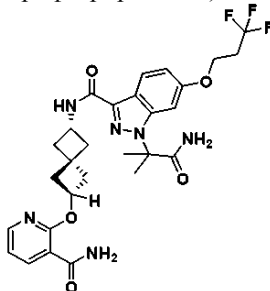


Пример 409 получали тем же способом, что и пример 404, заменяя пример 404С Промежуточным продуктом 112 и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-(дифторметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолом, с получением примера 409 (12 мг, 39%).

MS (ESI) m/z: 590,2 (M+H).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,75 (с, 1H), 8,41 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,26 (с, 2H), 8,17 (т, J=8,4 Гц, 2H), 7,96-7,55 (м, 6H), 7,37 (д, J=7,3 Гц, 2H), 7,10 (дд, J=7,5, 5,0 Гц, 1H), 5,23 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,51-4,39 (м, 1H), 2,71-2,64 (м, 1H), 2,48-2,40 (м, 1H), 2,37-2,16 (м, 5H), 1,87 (с, 6H).

Пример 410. Получение 1-(1-амино-2-метил-1-оксопропан-2-ил)-N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(3,3,3-трифторпропокси)-1H-индазол-3-карбоксамида трифторацетата

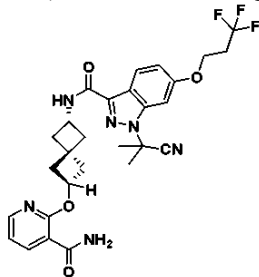


К дегазированному раствору Промежуточного продукта 112 (25 мг, 0,045 ммоль), 3,3,3-трифторпропан-1-ола (20,5 мг, 0,180 ммоль), Cs₂CO₃ (22,0 мг, 0,068 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли ROCKPHOS PD G3 (2,3 мг, 2,70 мкмоль) и снова дегазировали в течение 5 мин. Затем реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до к.т., гасили добавлением MeOH (1 мл), концентрировали и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением примера 410 (3,3 мг, 9%).

MS (ESI) m/z: 589,5 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,32 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,27 (дд, J=4,6, 1,8 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 8,05 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,71-7,58 (м, 2H), 7,37 (д, J=11,0 Гц, 2H), 7,10 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 6,93 (дд, J=9,0, 1,7 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,23 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 4,51-4,38 (м, 1H), 4,21 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,91-2,77 (м, 2H), 2,74-2,62 (м, 2H), 2,39-2,15 (м, 6H), 1,79 (с, 6H).

Пример 411. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(2-цианопропан-2-ил)-6-(3,3,3-трифторпропокси)-1H-индазол-3-карбоксамида трифторацетата



Пример 411 получали тем же способом, что и пример 410, заменяя Промежуточный продукт 112 Примером 403, с получением примера 411 (4,1 мг, 13%).

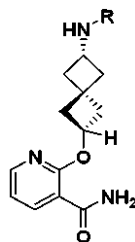
MS (ESI) m/z: 570,9 (M+H).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,47 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,30-8,24 (м, 1H), 8,16 (дд, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 8,09 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,72-7,56 (м, 2H), 7,27 (с, 1H), 7,10 (дд, J=7,5, 5,0 Гц, 1H), 7,02 (д, J=8,9 Гц, 1H), 5,23 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 4,48-4,34 (м, 3H), 3,89 (с, 1H), 2,96-2,78 (м, 2H), 2,72-2,61 (м, 1H), 2,47-2,39 (м, 1H), 2,37-2,16 (м, 5H), 2,14 (с, 6H).

Следующие примеры, представленные в табл. 16, получали с использованием методики, которую использовали для получения примера 42. Пример 42С сочетали с соответствующей карбоновой кисло-

той. Могут быть использованы различные основания, отличные от описанных в примере 42, такие как TEA, DBU или DABCO. Могут быть использованы различные агенты сочетания, отличные от описанных в примере 42, такие как EDCI, HATU или T3P.

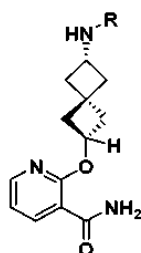
Таблица 16



Пример	R	Название	LCMS (M+H) ⁺	Способ HPLC, RT (мин)	¹ H-ЯМР
412		1-(1-амино-2-метил-1-оксопропан-2-ил)-N-((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1H-индазол-3-карбоксиамида трифторацетат	565,5	A: 1,357 B: 1,344	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,40 (ушир. с, 1H), 8,25 (д, J=3,1 Гц, 1H), 8,15 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,00 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,66 (ушир. с, 2H), 7,38 (ушир. с, 2H), 7,31 - 7,06 (м, 3H), 6,92 (д, J=8,9 Гц, 1H), 6,69 (с, 1H), 5,20 (т, J=7,0 Гц, 1H), 4,46 - 4,34 (м, 1H), 3,15 (с, 1H), 2,73 - 2,61 (м, 1H), 2,42 (д, J=11,4 Гц, 1H), 2,35 - 2,12 (м, 5H), 1,76 (с, 5H), 1,45 (с, 1H), 1,24 - 1,18 (м, 7H)
413		N-((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-((3,3-дифтор-1-гидроксициклобутил)метокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксиамида трифторацетат	528,2	A: 1,354 B: 1,456	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,47 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,30 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,27 - 8,23 (м, 1H), 8,16 (дд, J=7,3, 1,8 Гц, 1H), 8,08 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,70 - 7,58 (м, 2H), 7,27 (дд, J=9,6, 1,7 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,5, 5,0 Гц, 1H), 5,22 (т, J=7,0 Гц, 1H), 4,44 - 4,30 (м, 1H), 4,02 (с, 2H), 2,93 - 2,78 (м, 3H), 2,72 (с, 2H), 2,68 - 2,56 (м, 3H), 2,47 - 2,39 (м, 1H), 2,38 - 2,10 (м, 4H)
414		N-((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-((1-гидроксициклобутил)метокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксиамида трифторацетат	492,1	A: 1,280 B: 1,276	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,45 (д, J=14,6 Гц, 2H), 8,26 (д, J=6,4 Гц, 2H), 8,16 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,07 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,68 (ушир. с, 1H), 7,60 (ушир. с, 1H), 7,27 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,2, 5,0 Гц, 1H), 5,23 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 4,43 - 4,33 (м, 1H), 3,98 (с, 2H), 2,65 (дд, J=11,1, 6,6 Гц, 1H), 2,47 - 2,41 (м, 1H), 2,38 - 2,31 (м, 2H), 2,30 - 2,08 (м, 7H), 2,07 - 1,96 (м, 2H), 1,73 - 1,52 (м, 2H)

Следующие примеры, представленные в табл. 17, получали с использованием методики, аналогичной описанной в примере 170. Пример 42С сочетали с соответствующим сложным эфиром с использованием триметилалюминия.

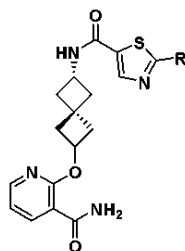
Таблица 17



415		N-((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-((3,3-дифтор-1-гидроксициклобутил)метокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксиамида трифторацетат	568,2	A: 1,556 B: 1,555	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,50 (с, 1H), 8,31 - 8,23 (м, 2H), 8,16 (дд, J=7,4, 1,8 Гц, 1H), 8,03 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,74 - 7,58 (м, 2H), 7,48 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,4, 4,9 Гц, 1H), 5,91 (с, 1H), 5,22 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 4,37 (секст, J=8,1 Гц, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,61 - 3,41 (м, 2H), 2,95 - 2,81 (м, 2H), 2,71 - 2,56 (м, 3H), 2,48 - 2,39 (м, 1H), 2,37 - 2,10 (м, 5H), 1,49 - 1,40 (м, 2H), 1,08 - 1,02 (м, 2H)
416		6-(бензилокси)-N-((αR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-3-((диметиламино)метил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксиамида трифторацетат	555,3	A: 1,880 B: 1,466	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,26 (д, J=3,1 Гц, 1H), 8,16 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,06 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,03 - 7,97 (м, 2H), 7,71 - 7,57 (м, 2H), 7,50 (д, J=7,3 Гц, 2H), 7,45 - 7,32 (м, 3H), 7,13 - 7,07 (м, 1H), 7,01 (д, J=11,3 Гц, 1H), 5,27 - 5,17 (м, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,44 - 4,30 (м, 1H), 3,81 (с, 2H), 3,45 (ушир. с, 1H), 2,69 - 2,61 (м, 1H), 2,48 - 2,34 (м, 2H), 2,33 - 2,18 (м, 4H), 2,15 (с, 6H)

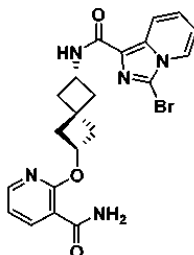
Следующие примеры, представленные в табл. 18, получали с использованием методики, аналогичной описанной в примере 404. Промежуточный продукт 115 сочетали с бороновой кислотой или бороновым эфиром, как описано в примере 404.

Таблица 18



Пример	R	Название	LCMS (M+H) ⁺	Способ HPLC, RT (мин)	¹ H-ЯМР
417		<i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-2-(4-(циклопропилсульфонил)фенил)тиазол-5-карбоксамида трифторацетат	539,0	A: 1,421 B: 1,427	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,02 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,28 - 8,19 (м, 3H), 8,15 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,66 (д, J=6,3 Гц, 2H), 7,10 (дд, J=7,3, 5,0 Гц, 1H), 5,20 (т, J=7,0 Гц, 1H), 4,36 - 4,24 (м, 1H), 4,01 (ушир. с, 2H), 2,87 (ушир. с, 1H), 2,65 (дд, J=11,4, 5,5 Гц, 1H), 2,43 - 2,12 (м, 5H), 1,14 (ушир. с, 2H), 1,07 (д, J=5,4 Гц, 2H)
418		<i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-2-(4-цианофенил)тиазол-5-карбоксамида трифторацетат	460,0	A: 1,568 B: 1,550	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,00 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,24 (д, J=3,4 Гц, 1H), 8,18 - 8,08 (м, 3H), 7,94 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,64 (д, J=17,4 Гц, 2H), 7,09 (дд, J=7,3, 5,2 Гц, 1H), 5,19 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,35 - 4,24 (м, 1H), 2,69 - 2,60 (м, 1H), 2,48 - 2,29 (м, 3H), 2,27 - 2,11 (м, 4H)
419		<i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-2-(3-фтор-4-(метилкарбамоил)фенил)тиазол-5-карбоксамида трифторацетат	510,4	A: 1,304 B: 1,394	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,99 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,39 (ушир. с, 1H), 8,23 (ушир. с, 1H), 8,15 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,88 - 7,79 (м, 2H), 7,73 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,68 - 7,59 (м, 2H), 7,10 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,19 (т, J=6,9 Гц, 1H), 4,29 (д, J=7,6 Гц, 1H), 3,96 - 3,64 (м, 2H), 2,78 (д, J=3,7 Гц, 3H), 2,64 (ушир. с, 1H), 2,34 (ушир. с, 1H), 2,26 - 2,10 (м, 4H)
420		<i>N</i> -((<i>aR</i>)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-2-(3-цианофенил)тиазол-5-карбоксамида трифторацетат	460,3	A: 1,561 B: 1,634	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,94 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,32 - 8,23 (м, 2H), 8,16 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,97 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,73 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,69 - 7,56 (м, 2H), 7,10 (дд, J=7,3, 5,2 Гц, 1H), 5,22 (квинт, J=7,2 Гц, 1H), 4,37 - 4,26 (м, 1H), 3,88 (с, 1H), 2,70 - 2,61 (м, 1H), 2,48 - 2,42 (м, 1H), 2,36 (т, J=11,7 Гц, 1H), 2,30 - 2,13 (м, 4H)

Пример 421. Получение 3-бром-*N*-((*aR*)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-карбоксамида



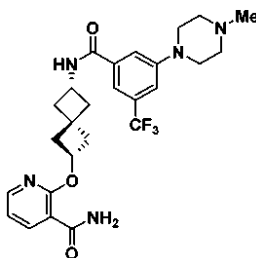
Пример 421 (16,5 мг, 57%) получали способом, аналогичным описанному для примера 15, заменяя Промежуточный продукт 4 коммерчески доступной 3-бромимидазо[1,5-а]пиридин-1-карбоновой кислотой и проводя сочетание с примером 42С.

MS (ESI) *m/z*: 470,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,40-8,31 (м, 1H), 8,29-8,24 (м, 1H), 8,22 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,13-8,07 (м, 1H), 7,72-7,61 (м, 2H), 7,26-7,17 (м, 1H), 7,14-7,07 (м, 1H), 7,01 (с, 1H), 5,24-5,15 (м, 1H), 4,44-4,32 (м, 1H), 2,68-2,61 (м, 1H), 2,49-2,43 (м, 1H), 2,43-2,35 (м, 1H), 2,25 (д, J=9,1 Гц, 4H), 2,20-2,13 (м, 1H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,840 мин (Способ А) и RT = 1,661 мин (Способ В), чистота = 99%.

Пример 422. Получение 2-(((aR)-6-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-(трифторметил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамида



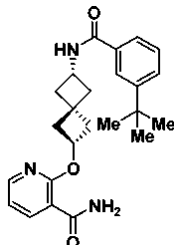
Пример 422 (13,8 мг, 44%) получали способом, аналогичным описанному для примера 15, заменяя Промежуточный продукт 4 коммерчески доступной 3-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-(трифторметил)бензойной кислотой и проводя сочетание с примером 42С.

MS (ESI) m/z : 518,3 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,79 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 8,29-8,23 (м, 1H), 8,16 (дд, $J=7,4$, 1,7 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,11 (дд, $J=7,4$, 4,9 Гц, 1H), 5,21 (т, $J=7,1$ Гц, 1H), 4,34 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,26 (ушир с, 4H), 2,65 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 2,46 (ушир с, 5H), 2,33 (д, $J=4,7$ Гц, 1H), 2,29-2,13 (м, 7H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,832 мин (Способ А) и RT = 1,241 мин (Способ В), чистота = 100%.

Пример 423. Получение 2-(((aR)-6-(3-(трет-бутил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамида



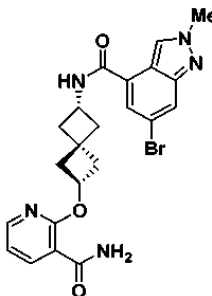
Пример 423 (13,3 мг, 54%) получали способом, аналогичным описанному для примера 15, заменяя Промежуточный продукт 4 коммерчески доступной 3-(трет-бутил)бензойной кислотой и проводя сочетание с примером 42С.

MS (ESI) m/z : 408,3 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,62 (ушир. с, 1H), 8,26 (дд, $J=4,8$, 1,9 Гц, 1H), 8,16 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,40-7,33 (м, 1H), 7,11 (дд, $J=7,3$, 5,0 Гц, 1H), 5,21 (с, 1H), 4,41-4,29 (м, 1H), 2,69-2,62 (м, 1H), 2,48 (ушир. с, 2H), 2,37-2,29 (м, 1H), 2,29-2,14 (м, 4H), 1,29 (с, 9H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,813 мин (Способ А) и RT = 1,789 мин (Способ В), чистота = 100%.

Пример 424. Получение 6-бром-N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-2-метил-2Н-индазол-4-карбоксамида



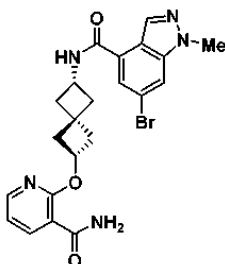
Пример 424 (12 мг, 20%) получали способом, аналогичным описанному для примера 15, заменяя Промежуточный продукт 4 Промежуточным продуктом 117 и проводя сочетание с примером 42С.

MS (ESI) m/z : 484,0 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,55-8,50 (м, 1H), 8,38-8,34 (м, 1H), 8,33-8,29 (м, 1H), 8,00-7,96 (м, 1H), 7,70 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,16-7,09 (м, 1H), 5,42-5,32 (м, 1H), 4,57-4,46 (м, 1H), 4,26 (с, 3H), 2,87-2,78 (м, 1H), 2,69-2,59 (м, 2H), 2,56-2,46 (м, 1H), 2,40-2,34 (м, 1H), 2,34-2,26 (м, 3H).

Согласно аналитической HPLC RT = 10,40 мин (Способ С) и RT = 12,40 мин (Способ D), чистота = 99%.

Пример 425. Получение 6-бром-N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-метил-1H-индазол-4-карбоксамида



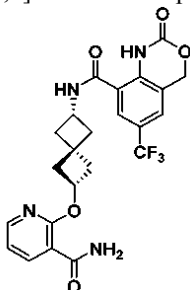
Пример 425 (14 мг, 22%) получали способом, аналогичным описанному для примера 15, заменяя Промежуточный продукт 4 Промежуточным продуктом 117 и проводя сочетание с примером 42С.

MS (ESI) m/z : 484,0 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,39-8,34 (м, 1H), 8,33-8,29 (м, 2H), 8,05-8,00 (м, 1H), 7,74-7,70 (м, 1H), 7,16-7,09 (м, 1H), 5,43-5,32 (м, 1H), 4,58-4,47 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 2,88-2,79 (м, 1H), 2,69-2,60 (м, 2H), 2,57-2,48 (м, 1H), 2,41-2,34 (м, 1H), 2,34-2,26 (м, 3H).

Согласно аналитической HPLC RT = 10,65 мин (Способ С) и RT = 12,83 мин (Способ D), чистота = 97%.

Пример 426. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-2-оксо-6-(трифторметил)-1,4-дигидро-2H-бензо[d][1,3]оксазин-8-карбоксамида



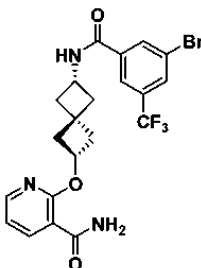
Пример 426 (13,8 мг, 46%) получали способом, аналогичным описанному для примера 15, заменяя Промежуточный продукт 4 2-оксо-6-(трифторметил)-1,4-дигидро-2H-бензо[d][1,3]оксазин-8-карбоновой кислотой и проводя сочетание с примером 42С.

MS (ESI) m/z : 491,1 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,84 (ушир. с, 1H), 9,18 (д, J=6,6 Гц, 1H), 8,27 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,22 (ушир. с, 1H), 8,19-8,14 (м, 1H), 7,82 (ушир. с, 1H), 7,76-7,69 (м, 1H), 7,63 (ушир. с, 1H), 7,11 (дд, J=7,4, 4,9 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,22 (с, 1H), 4,45-4,29 (м, 1H), 2,73-2,62 (м, 1H), 2,42-2,33 (м, 1H), 2,32-2,17 (м, 4H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,680 мин (Способ А) и RT = 1,677 мин (Способ В), чистота = 100%.

Пример 427. Получение 2-(((aR)-6-(3-бром-5-(трифторметил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамида



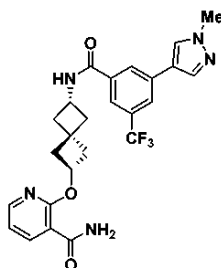
Пример 427 (11 мг, 7%) получали способом, аналогичным описанному для примера 15, заменяя Промежуточный продукт 4 коммерчески доступной 3-бром-5-(трифторметил)бензойной кислотой и проводя сочетание с примером 42С.

MS (ESI) m/z : 498,1 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,97 (д, J=6,6 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,27 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,17 (д, J=7,7 Гц, 3H), 7,72 (ушир. с, 1H), 7,62 (ушир. с, 1H), 7,11 (дд, J=7,4, 4,9 Гц, 1H), 5,22 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,42-4,30 (м, 1H), 2,66 (дд, J=11,3, 5,8 Гц, 1H), 2,48-2,43 (м, 1H), 2,40-2,32 (м, 1H), 2,30-2,15 (м, 4H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,958 мин (Способ А) и RT = 1,911 мин (Способ В), чистота = 94%.

Пример 428. Получение 2-(((aR)-6-(3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)бензамидо)-спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамид



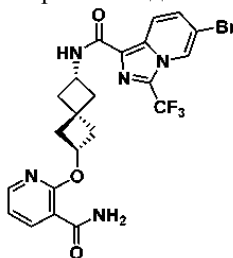
Пример 427 (0,075 г, 0,15 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (0,031 г, 0,15 ммоль) и 3 М водный K_3PO_4 (0,125 мл, 0,376 ммоль) добавляли во флакон с DMF (2 мл) Смесь тщательно дегазировали тремя циклами вакуумирования/заполнения азотом. Добавляли предкатализатор XPhos 2-го поколения (7 мг, 9,03 мкмоль), а затем еще раз повторяли цикл вакуумирования/заполнения азотом. Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 1 ч. Неочищенную смесь сразу очищали методом препаративной HPLC с получением примера 428 (11 мг, 14%) в виде серого твердого вещества.

MS (ESI) m/z : 499,9 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,89 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,27 (ушир с, 2H), 8,16 (дд, $J=7,5$, 1,8 Гц, 1H), 8,05 (д, $J=3,3$ Гц, 2H), 7,94 (с, 1H), 7,76-7,59 (м, 2H), 7,11 (дд, $J=7,4$, 4,9 Гц, 1H), 5,22 (т, $J=7,1$ Гц, 1H), 4,38 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,67 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 2,37 (ушир с, 1H), 2,31-2,14 (м, 4H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,703 мин (Способ А) и RT = 1,694 мин (Способ В), чистота = 96%.

Пример 429. Получение 6-бром-N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамида



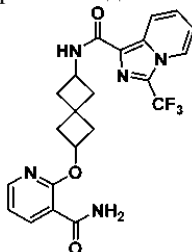
Пример 429 (28,6 мг, 80%) получали способом, аналогичным описанному для примера 15, заменяя Промежуточный продукт 4 Промежуточным продуктом 118 и проводя сочетание с примером 42С.

MS (ESI) m/z : 538,0 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,71 (с, 1H), 8,53 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,25 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J=9,7$ Гц, 1H), 8,19-8,12 (м, 1H), 7,67 (ушир. с, 2H), 7,49 (д, $J=9,7$ Гц, 1H), 7,11 (дд, $J=7,4$, 4,9 Гц, 1H), 5,19 (с, 1H), 4,38 (с, 1H), 2,65 (ушир. с, 1H), 2,46 (ушир. с, 1H), 2,40 (ушир. с, 1H), 2,17 (ушир. с, 1H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,894 мин (Способ А) и RT = 1,924 мин (Способ В), чистота = 98%.

Пример 430. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамида



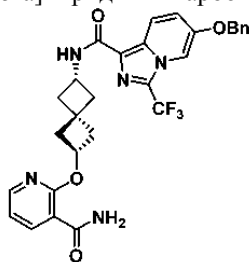
Пример 430 (28,6 мг, 80%) получали способом, аналогичным описанному для примера 27, заменяя Промежуточный продукт 24 Промежуточным продуктом 120 и проводя сочетание с примером 42С.

MS (ESI) m/z : 460,2 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,56-8,50 (м, 1H), 8,50-8,43 (м, 1H), 8,26 (д, $J=4,2$ Гц, 2H), 8,16 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,75-7,61 (м, 2H), 7,44-7,35 (м, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,11 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 5,27-5,15 (м, 1H), 4,47-4,35 (м, 1H), 2,71-2,60 (м, 1H), 2,49-2,44 (м, 1H), 2,44-2,36 (м, 1H), 2,27-2,22 (м, 1H), 2,21-2,14 (м, 1H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,701 мин (Способ А) и RT = 1,667 мин (Способ В), чистота = 100%.

Пример 431. Получение 6-(бензилокси)-N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамида



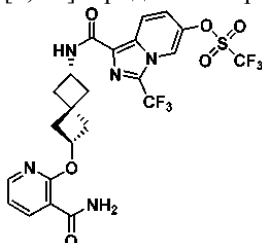
Пример 431 (720 мг, 77%) получали способом, аналогичным описанному для примера 15, заменяя Промежуточный продукт 4 Промежуточным продуктом 119 и проводя сочетание с примером 42С.

MS (ESI) m/z: 566,5 (M+H)⁺.

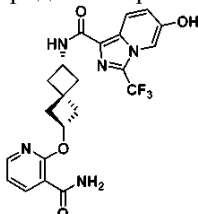
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,46 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,30-8,26 (м, 1H), 8,23 (д, J=9,9 Гц, 1H), 8,17 (дд, J=7,4, 1,5 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,72 (ушир с, 1H), 7,62 (ушир с, 1H), 7,51 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,43 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,40-7,34 (м, 1H), 7,28 (д, J=9,9 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=7,3, 5,0 Гц, 1H), 5,27-5,16 (м, 3H), 4,47-4,36 (м, 1H), 2,70-2,60 (м, 1H), 2,49-2,44 (м, 1H), 2,43-2,36 (м, 1H), 2,36-2,14 (м, 5H).

Согласно аналитической HPLC RT = 2,149 мин (Способ А) и RT = 2,154 мин (Способ В), чистота = 98%.

Пример 432. Получение 1-(((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамоил)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиридин-6-илтрифторметансульфоната



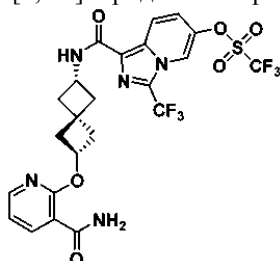
Пример 432А. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-гидрокси-3-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамида



Пример 431 (0,5 г, 0,884 ммоль) растворяли в EtOH (25 мл). Реактор продували азотом и добавляли Pd-C (0,094 г, 0,088 ммоль). Перемешивали в атмосфере водорода при давлении 55 фунт./кв.дюйм в течение 8 ч. Фильтровали через Celite® и концентрировали. Выделяли пример 432А (0,38 г, 0,799 ммоль, выход 90%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI) m/z: 476,1 (M+H)⁺.

Пример 432. Получение 1-(((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамоил)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиридин-6-илтрифторметансульфоната



Пример 432А (0,10 г, 0,21 ммоль) и Et₃N (0,029 мл, 0,21 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (10 мл) и добавляли 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)-метансульфонамид (0,075 г, 0,21 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение ночи, реакционную смесь концентрировали и очищали остаток методом препаративной HPLC с получением примера 432 (90 мг, 70%) в виде белого твердого вещества.

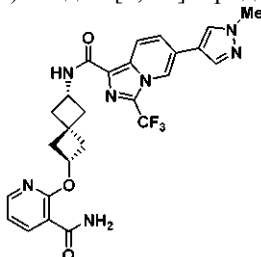
MS (ESI) m/z: 608,0 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,16 (с, 1H), 8,61 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,42 (д, J=10,1 Гц, 1H), 8,27 (дд, J=4,9, 1,8 Гц, 1H), 8,17 (дд, J=7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,68 (ушир. с, 1H), 7,61 (ушир. с, 1H), 7,54 (д, J=11,3 Гц,

¹H), 7,11 (дд, J=7,6, 4,9 Гц, 1H), 5,22 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 2,70-2,60 (м, 1H), 2,50-2,45 (м, 1H), 2,45-2,38 (м, 1H), 2,37-2,29 (м, 3H), 2,25 (дд, J=11,3, 7,6 Гц, 1H), 2,19 (дд, J=11,7, 7,5 Гц, 1H).

Согласно аналитической HPLC RT = 2,048 мин (Способ А) и RT = 2,026 мин (Способ В), чистота = 100%.

Пример 433. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамида



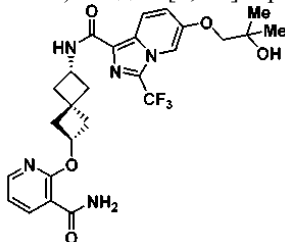
Пример 433 (17 мг, 47%) получали способом, аналогичным описанному для примера 428, заменяя пример 427 примером 432.

MS (ESI) m/z: 540,4 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,52 (с, 1H), 8,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,32-8,24 (м, 2H), 8,17 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,71-7,57 (м, 3H), 7,14-7,07 (м, 1H), 5,22 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,47-4,37 (м, 1H), 2,66 (дт, J=11,3, 5,6 Гц, 1H), 2,49-2,45 (м, 1H), 2,44-2,37 (м, 1H), 2,35-2,28 (м, 3H), 2,25 (дд, J=10,8, 7,5 Гц, 1H), 2,19 (дд, J=11,4, 7,5 Гц, 1H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,614 мин (Способ А) и RT = 1,619 мин (Способ В), чистота = 98%.

Пример 434. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамида



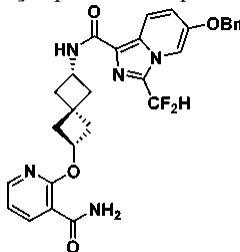
Пример 432A (0,05 г, 0,105 ммоль) растворяли в DMF (2 мл) и добавляли 2,2-диметилоксиран (8 мг, 0,105 ммоль) и Cs₂CO₃ (0,034 г, 0,105 ммоль). Смесь нагревали до 70°C в течение 2 ч, а затем охлаждали до к.т. Неочищенное вещество очищали методом препаративной HPLC с получением примера 434 (1,6 мг, 3%).

MS (ESI) m/z: 548,4 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,40 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,26 (ушир. с, 2H), 8,22 (д, J=10,1 Гц, 1H), 8,16 (д, J=7,3 Гц, 2H), 7,88 (с, 1H), 7,73-7,56 (м, 4H), 7,24 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,10 (ушир. с, 2H), 5,27-5,15 (м, 2H), 4,45-4,37 (м, 1H), 4,37-4,26 (м, 1H), 4,10 (ушир. с, 1H), 3,17 (ушир. с, 1H), 3,01 (ушир. с, 1H), 2,95-2,90 (м, 1H), 2,64 (ушир. с, 2H), 2,34-2,12 (м, 9H), 1,16 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,00 (д, J=6,1 Гц, 2H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,63 мин (Способ А) и RT = 1,64 мин (Способ В), чистота = 97%.

Пример 435. Получение 6-(бензилокси)-N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-3-(дифторметил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамида



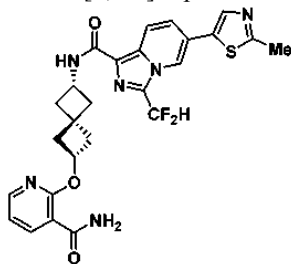
Пример 435 (8,1 мг, 6%) получали способом, аналогичным описанному для примера 15, заменяя Промежуточный продукт 4 Промежуточным продуктом 122 и проводя сочетание с примером 42С.

MS (ESI) m/z: 548,5 (M+H)⁺.

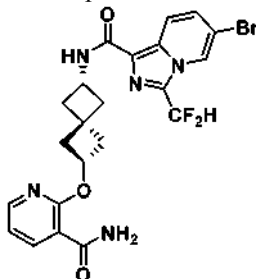
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,33 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,27 (д, J=3,1 Гц, 1H), 8,21-8,10 (м, 3H), 7,67 (ушир. с, 1H), 7,62 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,54-7,47 (м, 2H), 7,42 (т, J=7,3 Гц, 2H), 7,40-7,34 (м, 1H), 7,18 (д, J=10,1 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,25-5,19 (м, 1H), 5,19-5,12 (м, 2H), 4,45-4,34 (м, 1H), 2,71-2,60 (м, 1H), 2,51-2,45 (м, 3H), 2,39 (д, J=11,3 Гц, 1H), 2,34-2,22 (м, 4H), 2,18 (дд, J=11,6, 7,3 Гц, 1H).

Согласно аналитической HPLC RT = 2,06 мин (Способ А) и RT = 1,98 мин (Способ В), чистота = 100%.

Пример 436. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-3-(дифторметил)-6-(2-метилтиазол-5-ил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамида



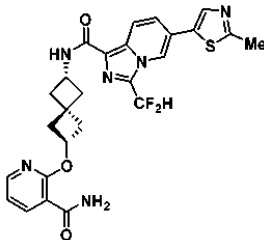
Пример 436А. Получение 6-бром-N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-3-(дифторметил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамида



Пример 436А (375 мг, 90%) получали способом, аналогичным описанному для примера 15, заменяя Промежуточный продукт 4 Промежуточным продуктом 121 и проводя сочетание с примером 42С.

MS (ESI) m/z: 522,0 (M+H)⁺.

Пример 436.



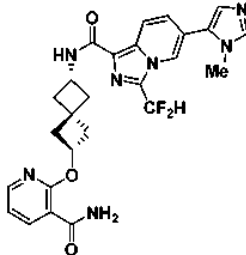
Пример 436 (8,4 мг, 23%) получали способом, аналогичным описанному для примера 428, заменяя пример 427 примером 436А и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирозол 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазолом.

MS (ESI) m/z: 539,4 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,71 (с, 1H), 8,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,30-8,24 (м, 2H), 8,22-8,15 (м, 2H), 7,70 (ушир. с, 1H), 7,66 (т, J=52 Гц, 1H), 7,61 (д, J=9,8 Гц, 2H), 7,11 (дд, J=7,5, 5,0 Гц, 1H), 5,23 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,49-4,37 (м, 1H), 2,67 (дт, J=11,3, 6,0 Гц, 1H), 2,44-2,38 (м, 1H), 2,37-2,16 (м, 5H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,67 мин (Способ А) и RT = 1,72 мин (Способ В), чистота = 100%.

Пример 437. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-3-(дифторметил)-6-(1-метил-1Н-имидазол-5-ил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамида



Пример 437 (8 мг, 23%) получали способом, аналогичным описанному для примера 428, заменяя пример 427 примером 436А и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирозол-1-метил-1Н-имидазол-5-ил)бороновой кислотой.

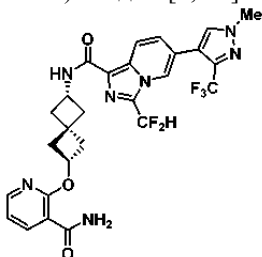
MS (ESI) m/z: 522,3 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,58 (с, 1H), 8,41 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,30-8,24 (м, 2H), 8,17 (дд, J=7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,68 (ушир. с, 1H), 7,61 (т, J=52 Гц, 1H), 7,47 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,11

(дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,23 (т, J=7,0 Гц, 1H), 4,49-4,38 (м, 1H), 3,74 (с, 2H), 2,66 (дд, J=11,0, 5,8 Гц, 1H), 2,49-2,46 (м, 1H), 2,45-2,38 (м, 1H), 2,35-2,16 (м, 5H), 1,91 (с, 2H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,35 мин (Способ А) и RT = 1,11 мин (Способ В), чистота = 100%.

Пример 438. N-((aR)-6-((3-Карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-3-(дифторметил)-6-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамид



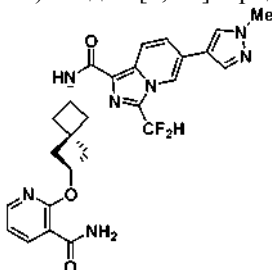
Пример 438 (6,2 мг, 16%) получали способом, аналогичным описанному для примера 428, заменяя пример 427 примером 436А и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразолом.

MS (ESI) m/z: 590,5 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,51 (с, 1H), 8,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,31-8,24 (м, 2H), 8,17 (дд, J=7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,68 (ушир с, 1H), 7,61 (ушир с, 1H), 7,54 (т, J=52 Гц 1H), 7,34 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,22 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,48-4,37 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,66 (дт, J=11,2, 5,8 Гц, 1H), 2,49-2,45 (м, 1H), 2,45-2,38 (м, 1H), 2,35-2,14 (м, 5H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,82 мин (Способ А) и RT = 1,89 мин (Способ В), чистота = 99%.

Пример 439. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-3-(дифторметил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамида



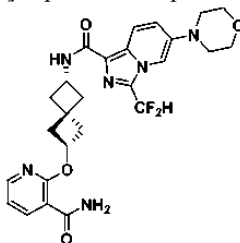
Пример 439 (12,4 мг, 35%) получали способом, аналогичным описанному для примера 428, заменяя пример 427 примером 436А.

MS (ESI) m/z: 522,4 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,66 (с, 1H), 8,35 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,30-8,24 (м, 2H), 8,21 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=7,3, 1,8 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,64 (д, J=9,5 Гц, 2H), 7,57 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,55 (т, J=52 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,21 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,46-4,35 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,71-2,61 (м, 1H), 2,49-2,38 (м, 2H), 2,35-2,14 (м, 5H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,50 мин (Способ А) и RT = 1,50 мин (Способ В), чистота = 100%.

Пример 440. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-3-(дифторметил)-6-морфолиноимидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамида



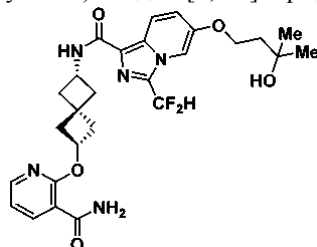
Взвесь примера 436А (0,04 г, 0,077 ммоль), морфолина (6,70 мг, 0,077 ммоль), (4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридин)-бис-[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил-κN)фенил-κC]иридия(III)·PF₆ (0,792 мг, 0,769 мкмоль), комплекса NiCl₂ и глима (0,845 мг, 3,84 мкмоль) и DABCO (0,016 г, 0,138 ммоль) d DMA (0,769 мл) дегазировали, продували N₂ и облучали светом голубого LED в течение 18 ч. Реакционную смесь сразу очищали методом препаративной HPLC с получением примера 440 (17,7 мг, 42%).

MS (ESI) m/z: 527,2 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,29 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,22 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,15 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,04 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,74 (ушир. с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,56 (ушир. с, 1H), 7,38 (т, J=52 Гц, 1H), 7,31 (д, J=10,1 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,16 (с, 1H), 4,38-4,27 (м, 1H), 4,11-4,05 (м, 2H), 3,73 (ушир. с, 3H), 3,06 (ушир. с, 4H), 2,68-2,60 (м, 1H), 2,49-2,37 (м, 3H), 2,36-2,26 (м, 1H), 2,23-2,09 (м, 4H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,56 мин (Способ А) и RT = 1,54 мин (Способ В), чистота = 95%.

Пример 441. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-3-(дифторметил)-6-(3-гидрокси-3-метилбутокс)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамида



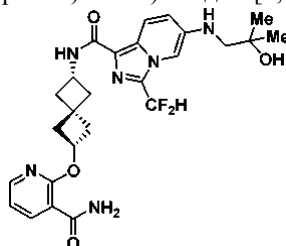
Взвесь примера 436А (0,04 г, 0,077 ммоль), 3-метилбутан-1,3-диола (8,01 мг, 0,077 ммоль), (4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридин)-бис-[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридирил-κN)фенил-κC]иридия(III)·PF₆ (0,792 мг, 0,769 мкмоль), комплекса NiCl₂ и глима (0,845 мг, 3,84 мкмоль), 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридина (1,032 мг, 3,84 мкмоль) и хинуклидина (0,855 мг, 7,69 мкмоль) в CH₃CN (0,769 мл) дегазировали, продували N₂ и облучали светом голубого LED. Реакционную смесь сразу очищали методом препаративной HPLC с получением примера 441 (7,7 мг, 18%).

MS (ESI) m/z: 544,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,32 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,22 (д, J=3,4 Гц, 1H), 8,15 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,06 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,74 (ушир. с, 1H), 7,56 (ушир. с, 1H), 7,40 (т, J=52 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 7,06 (д, J=10,4 Гц, 1H), 5,15 (с, 1H), 4,38-4,27 (м, 1H), 4,14-4,05 (м, 3H), 2,69-2,59 (м, 1H), 2,49-2,38 (м, 2H), 2,36-2,25 (м, 1H), 2,23-2,09 (м, 3H), 1,87 (т, J=6,9 Гц, 2H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,58 мин (Способ А) и RT = 1,56 мин (Способ В), чистота = 99%.

Пример 442. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-3-(дифторметил)-6-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамида



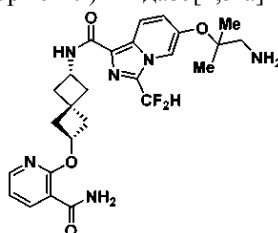
Пример 442 (4,4 мг, 14%) получали способом, аналогичным описанному для примера 440, заменяя морфолин 1-амино-2-метилпропан-2-олом.

MS (ESI) m/z: 529,3 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,27 (д, J=3,4 Гц, 1H), 8,17 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,14-8,05 (м, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,72-7,56 (м, 2H), 7,17 (т, J=52 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,26-5,17 (м, 1H), 4,39-4,29 (м, 1H), 2,91-2,88 (м, 1H), 2,79 (с, 1H), 2,73 (с, 1H), 2,49-2,42 (м, 1H), 2,37 (ушир. с, 1H), 2,30-2,13 (м, 5H), 1,95-1,90 (м, 2H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,32 мин (Способ А) и RT = 1,32 мин (Способ В), чистота = 96%.

Пример 443. Получение 6-((1-амино-2-метилпропан-2-ил)окси)-N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-3-(дифторметил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамида



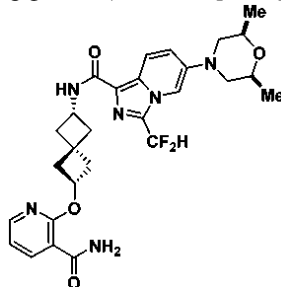
Пример 443 (1,8 мг, 6%) получали способом, аналогичным описанному для примера 440, заменяя морфолин 1-амино-2-метилпропан-2-олом.

MS (ESI) m/z: 529,4 (M+H)⁺.

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,26 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 8,20-8,13 (м, 1H), 8,08 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,72-7,54 (м, 2H), 7,16 (т, $J=52$ Гц, 1H), 7,15-7,08 (м, 1H), 5,25-5,16 (м, 2H), 4,38-4,26 (м, 1H), 2,79 (с, 2H), 2,63 (дд, $J=11,3, 5,8$ Гц, 1H), 2,48-2,33 (м, 2H), 2,31-2,10 (м, 5H), 1,93 (с, 2H).

Согласно аналитической HPLC $R_T = 1,23$ мин (Способ А) и $R_T = 1,20$ мин (Способ В), чистота = 100%.

Пример 444. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-3-(дифторметил)-6-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамида



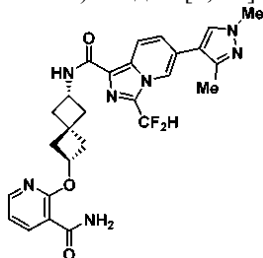
Пример 444 (11 мг, 20%) получали способом, аналогичным описанному для примера 440, заменяя морфолин цис-2,6-диметилморфолином.

MS (ESI) m/z : 555,2 ($M+H$) $^+$.

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,27 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 8,17 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 8,08 (д, $J=10,1$ Гц, 1H), 7,71-7,65 (м, 2H), 7,61 (ушир. с, 1H), 7,53 (т, $J=52$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J=10,1$ Гц, 1H), 7,11 (дд, $J=7,3, 4,9$ Гц, 1H), 5,21 (т, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,39 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 3,73 (ушир. с, 1H), 2,65 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 2,51 (ушир. с, 4H), 2,49-2,44 (м, 1H), 2,40 (ушир. с, 1H), 2,33-2,22 (м, 6H), 2,18 (дд, $J=11,4, 7,5$ Гц, 1H), 1,17 (д, $J=6,4$ Гц, 6H).

Согласно аналитической HPLC $R_T = 1,82$ мин (Способ А) и $R_T = 1,80$ мин (Способ В), чистота = 95%.

Пример 445. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-3-(дифторметил)-6-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамида



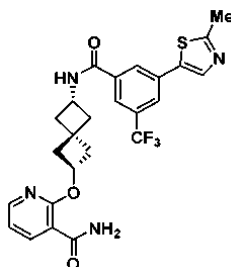
Пример 445 (16,8 мг, 63%) получали способом, аналогичным описанному для примера 428, заменяя пример 427 примером 436А и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол 1,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолом.

MS (ESI) m/z : 536,6 ($M+H$) $^+$.

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,40 (с, 1H), 8,36 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J=3,4$ Гц, 1H), 8,23 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 8,17 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,67 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,62 (ушир. с, 1H), 7,56 (т, $J=52$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,15-7,07 (м, 1H), 5,27-5,16 (м, 1H), 4,49-4,36 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,70-2,61 (м, 1H), 2,55 (с, 1H), 2,47 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 2,45-2,38 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,31-2,15 (м, 4H).

Согласно аналитической HPLC $R_T = 1,56$ мин (Способ А) и $R_T = 1,59$ мин (Способ В), чистота = 97%.

Пример 446. Получение 2-(((aR)-6-(3-(2-метилтиазол-5-ил)-5-(трифторметил)бензамидо)-спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамида



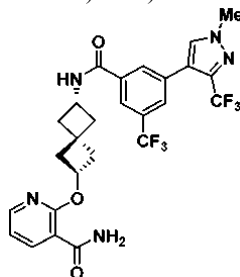
Пример 446 (7,7 мг, 37%) получали способом, аналогичным описанному для примера 428, заменяя 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазолом.

MS (ESI) m/z : 517,1 ($M+H$) $^+$.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,96 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,28 (д, J=7,0 Гц, 3H), 8,17 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,12 (с, 2H), 7,69 (ушир с, 1H), 7,61 (ушир с, 1H), 7,11 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,30-5,17 (м, 1H), 4,46-4,32 (м, 1H), 2,76-2,62 (м, 4H), 2,43-2,33 (м, 1H), 2,32-2,17 (м, 4H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,81 мин (Способ А) и RT = 1,78 мин (Способ В), чистота = 100%.

Пример 447. Получение 2-(((aR)-6-(3-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамида



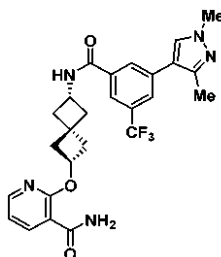
Пример 447 (20,2 мг, 89%) получали способом, аналогичным описанному для примера 428, заменяя 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразолом.

MS (ESI) m/z: 568,2 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,92 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,27 (д, J=3,1 Гц, 1H), 8,18 (д, J=5,8 Гц, 3H), 7,84 (с, 1H), 7,68 (ушир с, 1H), 7,61 (ушир с, 1H), 7,11 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,23 (т, J=7,0 Гц, 1H), 4,43-4,32 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,46 (д, J=4,3 Гц, 1H), 2,72-2,62 (м, 1H), 2,37 (ушир. с, 1H), 2,31-2,14 (м, 4H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,93 мин (Способ А) и RT = 1,98 мин (Способ В), чистота = 100%.

Пример 448. Получение 2-(((aR)-6-(3-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамида



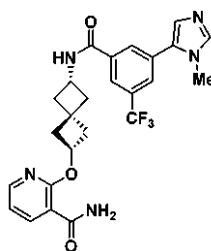
Пример 448 (18,1 мг, 82%) получали способом, аналогичным описанному для примера 428, заменяя 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол 1,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолом.

MS (ESI) m/z: 514,2 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,27 (д, J=3,1 Гц, 1H), 8,19-8,13 (м, 2H), 8,11 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,69 (ушир. с, 1H), 7,61 (ушир. с, 1H), 7,11 (дд, J=7,5, 5,0 Гц, 1H), 5,23 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,44-4,33 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,71-2,63 (м, 1H), 2,40-2,35 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,31-2,16 (м, 4H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,66 мин (Способ А) и RT = 1,74 мин (Способ В), чистота = 100%.

Пример 449. Получение 2-(((aR)-6-(3-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)-5-(трифторметил)бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамид



Пример 449 (24 мг, 79%) получали способом, аналогичным описанному для примера 428, заменяя 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (1-метил-1H-имидазол-5-ил)бороновой кислотой.

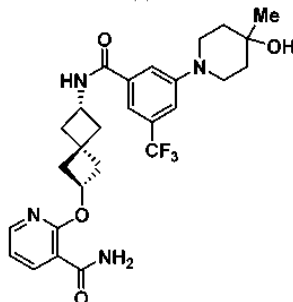
MS (ESI) m/z: 500,4 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,96 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,89 (ушир. с, 1H), 8,31 (д, J=7,9 Гц, 2H), 8,27 (д, J=3,1 Гц, 1H), 8,17 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,70 (ушир. с, 1H), 7,60 (ушир. с, 1H),

7,11 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,24 (т, J=7,0 Гц, 1H), 4,40 (д, J=7,6 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,68 (ушир. с, 1H), 2,38 (д, J=6,4 Гц, 1H), 2,28 (дд, J=11,4, 7,5 Гц, 1H), 2,26-2,17 (м, 3H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,49 мин (Способ А) и RT = 1,20 мин (Способ В), чистота = 99%.

Пример 450. Получение 2-(((aR)-6-(3-(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)-бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамида



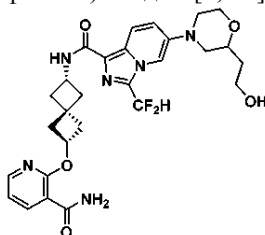
Пример 450 (1,4 мг, 4%) получали способом, аналогичным описанному для примера 440, заменяя пример 436 примером 427 и заменяя морфолин 4-метилпиперидин-4-олом.

MS (ESI) m/z: 533,2 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,74 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,31-8,23 (м, 1H), 8,17 (дд, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,71 (ушир. с, 1H), 7,60 (ушир. с, 2H), 7,47 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,11 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,31-5,16 (м, 1H), 4,43-4,31 (м, 1H), 3,48 (д, J=12,5 Гц, 1H), 3,30-3,18 (м, 2H), 2,67 (дт, J=11,3, 6,0 Гц, 1H), 2,50-2,43 (м, 2H), 2,41-2,31 (м, 1H), 2,31-2,16 (м, 4H), 1,69 (с, 2H), 1,63-1,50 (м, 4H), 1,17 (с, 3H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,65 мин (Способ А) и RT = 1,53 мин (Способ В), чистота = 100%.

Пример 451. Получение N-(((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-3-(дифторметил)-6-(2-(2-гидроксиэтил)морфолино)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамид



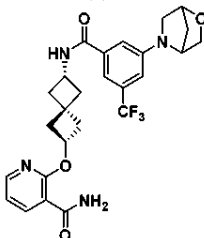
Пример 451 (16,7 мг, 27%) получали способом, аналогичным описанному для примера 440, заменяя морфолин 2-(морфолин-2-ил)этанолом.

MS (ESI) m/z: 571,4 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,31-8,23 (м, 2H), 8,16 (дд, J=7,6, 1,8 Гц, 1H), 8,08 (д, J=10,1 Гц, 1H), 7,66 (д, J=19,5 Гц, 2H), 7,50 (т, J=52 Гц, 1H), 7,39 (ушир. с, 1H), 7,11 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,20 (с, 1H), 4,42-4,31 (м, 1H), 3,98-3,90 (м, 1H), 3,73-3,61 (м, 1H), 3,58-3,51 (м, 1H), 3,51-3,34 (м, 1H), 2,74-2,59 (м, 2H), 2,48-2,36 (м, 3H), 2,34-2,13 (м, 5H), 1,64 (д, J=6,4 Гц, 2H), 1,21 (с, 1H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,40 мин (Способ А) и RT = 1,31 мин (Способ В), чистота = 90%.

Пример 452. Получение 2-(((aR)-6-(3-(2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-5-(трифторметил)-бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамида



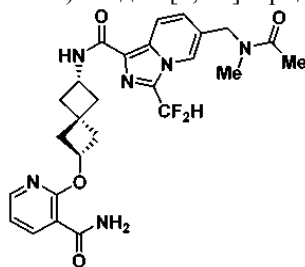
Пример 452 (3,5 мг, 11%) получали способом, аналогичным описанному для примера 440, заменяя пример 436A примером 427 и заменяя морфолин 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептаном.

MS (ESI) m/z: 517,5 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,73 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,26 (д, J=3,1 Гц, 1H), 8,16 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,65 (ушир. с, 2H), 7,35 (с, 1H), 7,23 (ушир. с, 1H), 7,11 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 6,95 (ушир. с, 1H), 5,21 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,73-4,61 (м, 2H), 4,40-4,27 (м, 1H), 3,72 (д, J=5,8 Гц, 3H), 3,12-3,02 (м, 1H), 2,71-2,61 (м, 1H), 2,46 (дд, J=12,1, 6,6 Гц, 2H), 2,40-2,29 (м, 1H), 2,29-2,13 (м, 4H), 1,96-1,83 (м, 2H), 1,16 (кв, J=7,1 Гц, 1H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,69 мин (Способ А) и RT = 1,77 мин (Способ В), чистота = 96%.

Пример 453. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-3-(дифторметил)-6-((N-метилацетамидо)метил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамида



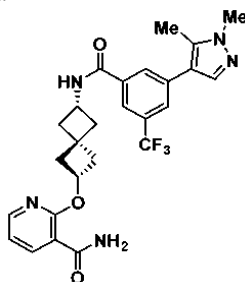
Пример 453 (2,9 мг, 7%) выделяли в качестве побочного продукта реакции сочетания примера 436А с 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептаном.

MS (ESI) m/z: 527,2 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,43 (с, 1H), 8,35 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,27 (д, J=3,1 Гц, 1H), 8,21-8,14 (м, 2H), 7,68 (ушир. с, 1H), 7,62 (ушир. с, 1H), 7,51 (т, J= 52 Гц, 1H), 7,16 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,22 (с, 1H), 4,53 (с, 1H), 4,46-4,34 (м, 1H), 3,56-3,43 (м, 1H), 3,00-2,88 (м, 3H), 2,71-2,61 (м, 1H), 2,41 (ушир. с, 1H), 2,34-2,15 (м, 5H), 2,14-2,04 (м, 3H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,31 мин (Способ А), чистота = 96%.

Пример 454. Получение 2-(((aR)-6-(3-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)бензамидо)-спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамида



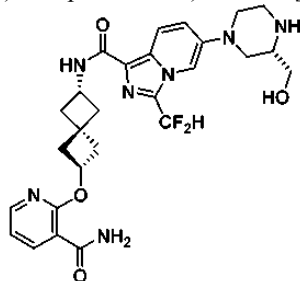
Пример 454 (8,2 мг, 23%) получали способом, аналогичным описанному для примера 428, заменяя 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол 1,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолом.

MS (ESI) m/z: 514,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,94 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,24 (д, J=3,1 Гц, 1H), 8,16 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,72 (с, 2H), 7,60 (ушир. с, 1H), 7,11 (дд, J=7,5, 5,0 Гц, 1H), 5,19 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,34 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,02-3,91 (с, 3H), 3,77 (с, 2H), 3,16 (д, J=4,6 Гц, 1H), 2,65 (д, J=4,9 Гц, 1H), 2,49-2,42 (м, 2H), 2,36 (с, 4H), 2,28-2,13 (м, 4H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,66 мин (Способ А) и RT = 1,65 мин (Способ В), чистота = 100%.

Пример 455. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-3-(дифторметил)-6-((S)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамида



Пример 455 (1,5 мг, 2,5%) получали способом, аналогичным описанному для примера 440, заменяя морфолин (S)-трет-бутил-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилатом, с последующим снятием защитной Вос-группы с использованием TFA.

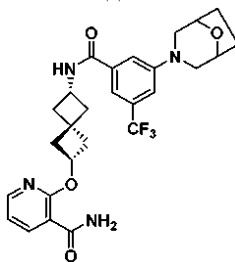
MS (ESI) m/z: 556,2 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,32 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,27 (д, J=3,1 Гц, 1H), 8,20-8,11 (м, 2H), 8,06 (с, 1H), 7,69 (ушир. с, 1H), 7,60 (ушир. с, 1H), 7,56 (т, J=52 Гц, 1H), 7,16-7,07 (м, 2H), 5,22 (с, 1H), 4,46-4,33 (м, 1H), 3,97-3,84 (м, 2H), 3,02-2,88 (м, 2H), 2,87-2,74 (м, 2H), 2,65 (д, J=7,6 Гц, 2H), 2,40 (д, J=9,8 Гц,

2H), 2,34-2,14 (м, 5H), 1,89 (с, 4H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,02 мин (Способ А) и RT = 0,92 мин (Способ В), чистота = 85%.

Пример 456. Получение 2-(((aR)-6-(3-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-(трифторметил)-бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)никотинамида



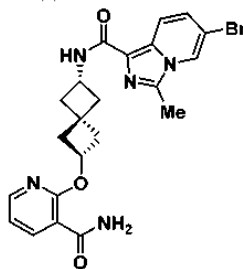
Пример 456 (5 мг, 9%) получали способом, аналогичным описанному для примера 440, заменяя пример 436А Примером 427 и заменяя морфолин 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октаном.

MS (ESI) m/z: 531,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,71 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,17 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,70 (ушир. с, 1H), 7,60 (ушир. с, 1H), 7,50 (ушир. с, 2H), 7,20 (с, 1H), 7,11 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,24 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,47 (ушир. с, 2H), 4,42-4,31 (м, 1H), 3,54 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,91 (д, J=10,1 Гц, 2H), 2,71-2,62 (м, 1H), 2,35 (ушир. с, 1H), 2,31-2,15 (м, 4H), 1,86 (д, J=18,3 Гц, 5H), 1,24 (с, 3H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,79 мин (Способ А) и RT = 1,79 мин (Способ В), чистота = 100%.

Пример 457. Получение 6-бром-N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-3-метилимидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамида



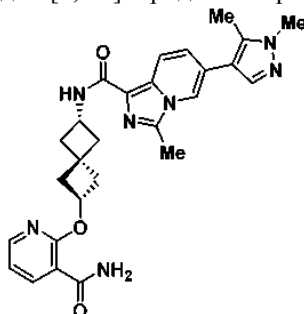
Пример 457 (198 мг, 75%) получали способом, аналогичным описанному для примера 15, заменяя Промежуточный продукт 4 Промежуточным продуктом 123 и проводя сочетание с примером 42С.

MS (ESI) m/z: 484,2 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,55 (с, 1H), 8,27 (д, J=3,1 Гц, 1H), 8,16 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,98 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,71-7,55 (м, 2H), 7,18-7,06 (м, 2H), 5,21 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,44-4,32 (м, 1H), 2,70-2,58 (м, 4H), 2,49-2,44 (м, 1H), 2,44-2,35 (м, 1H), 2,34-2,14 (м, 6H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,58 мин (Способ А) и RT = 1,59 мин (Способ В), чистота = 99%.

Пример 458. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-3-метилимидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамида



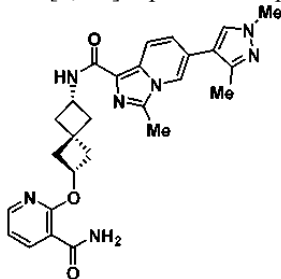
Пример 458 (14,8 мг, 47%) получали способом, аналогичным описанному для примера 428, заменяя пример 427 примером 457 и заменяя 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол 1,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолом.

MS (ESI) m/z: 500,2 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,31-8,23 (м, 1H), 8,17 (дд, J=7,3, 1,8 Гц, 1H), 8,06 (д, J=9,2 Гц, 3H), 7,72-7,56 (м, 3H), 7,18 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,22 (квинт, J=7,1 Гц, 1H), 4,46-4,32 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 2,70-2,62 (м, 4H), 2,41 (с, 4H), 2,35-2,14 (м, 5H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,35 мин (Способ А) и RT = 1,22 мин (Способ В), чистота = 99%.

Пример 459. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(1,3-диметил-1Н-пирозол-4-ил)-3-метил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-карбоксамида



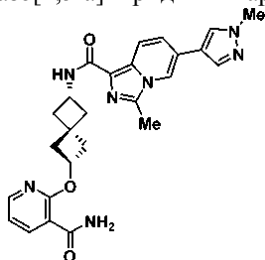
Пример 459 (23,3 мг, 75%) получали способом, аналогичным описанному для примера 428, заменяя пример 427 примером 457 и заменяя 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирозол 1,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирозолом.

MS (ESI) m/z: 500,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,30-8,23 (м, 1H), 8,17 (дд, J=7,5, 1,9 Гц, 1H), 8,13-8,02 (м, 3H), 7,99 (с, 1H), 7,76-7,61 (м, 2H), 7,21 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=7,5, 4,9 Гц, 1H), 5,21 (т, J=7,1 Гц, 1H), 4,39 (д, J=8,2 Гц, 1H), 3,83-3,74 (м, 3H), 2,69-2,61 (м, 4H), 2,49-2,38 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,32-2,13 (м, 5H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,48 мин (Способ А) и RT = 1,41 мин (Способ В), чистота = 100%

Пример 460. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-3-метил-6-(1-метил-1Н-пирозол-4-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-карбоксамида



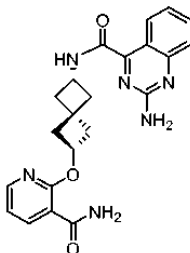
Пример 460 (28,8 мг, 93%) получали способом, аналогичным описанному для примера 428, заменяя пример 427 примером 457.

MS (ESI) m/z: 486,2 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,39 (с, 1H), 8,29-8,24 (м, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,17 (дд, J=7,3, 1,8 Гц, 1H), 8,07-8,01 (м, 2H), 7,99 (с, 1H), 7,65 (д, J=12,2 Гц, 2H), 7,33 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 5,21 (т, J=7,0 Гц, 1H), 4,44-4,33 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,65 (с, 4H), 2,49-2,37 (м, 3H), 2,35-2,13 (м, 6H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,30 мин (Способ А) и RT = 1,22 мин (Способ В), чистота = 97%.

Пример 461. 2-Амино-N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)хиназолин-4-карбоксамида дитрифторацетат



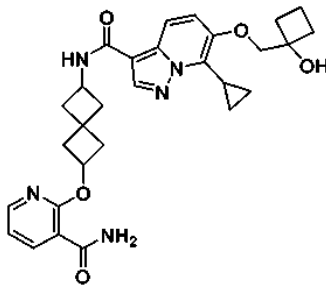
К примеру 42С (0,009 г, 0,036 ммоль) и 2-аминохиназолин-4-карбоновой кислоте (6,9 мг, 0,036 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли DIEA (0,032 мл, 0,182 ммоль), а затем ВОР (0,018 г, 0,040 ммоль) Смесь перемешивали при кт в течение ночи, а затем очищали методом препаративной HPLC с получением примера 461 (0,7 мг, выход 3%).

MS (ESI) m/z: 419,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,03 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,31-8,22 (м, 1H), 8,17 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,02 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,82-7,67 (м, 2H), 7,61 (ушир с, 1H), 7,47 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,23 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=7,3, 5,0 Гц, 1H), 7,01 (с, 2H), 5,24 (с, 1H), 4,51-4,35 (м, 1H), 2,72-2,65 (м, 1H), 2,43-2,36 (м, 1H), 2,28 (дд, J=11,3, 7,4 Гц, 1H), 2,25-2,12 (м, 2H), 1,86-1,76 (м, 3H).

Согласно аналитической HPLC RT = 1,27 мин (Способ А) и RT = 1,05 мин (Способ В), чистота = 94%.

Пример 462. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-((1-гидроксициклобутил)метокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамида трифторацетата



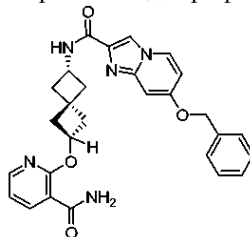
Промежуточный продукт 42C (25 мг, 0,101 ммоль) суспендировали в безводном PhMe (2 мл), а затем по каплям добавляли Me_3Al (2 М в PhMe) (0,152 мл, 0,303 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин при к.т., добавляли Промежуточный продукт 127 (32 мг, 0,101 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 120°C в течение 30 мин в условиях микроволновой обработки. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и осторожно гасили добавлением TFA. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления, остаток разбавляли DMF (2 мл), фильтровали и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением примера 462 (7,4 мг, 13%).

MS (ESI) m/z : 532,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

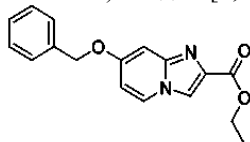
^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,49 (с, 1H), 8,31-8,24 (м, 2H), 8,16 (дд, $J=7,5$, 1,8 Гц, 1H), 8,01 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,73-7,58 (м, 2H), 7,49 (д, $J=9,7$ Гц, 1H), 7,10 (дд, $J=7,5$, 4,9 Гц, 1H), 5,22 (квинт, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,43-4,30 (м, 1H), 3,97 (с, 2H), 2,71-2,57 (м, 2H), 2,48-2,39 (м, 2H), 2,38-1,95 (м, 10H), 1,75-1,47 (м, 4H), 1,06-0,98 (м, 2H).

Согласно аналитической HPLC $\text{RT} = 1,562$ мин (Способ А) и $\text{RT} = 1,550$ мин (Способ В), чистота = 96%.

Пример 463. Получение 7-(бензилокси)-N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксамида трифторацетата



Пример 463А. Получение этил-7-(бензилокси)имидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксилата

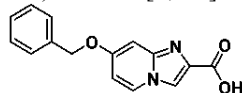


Во флаконе объединяли 5-(бензилокси)пиридин-2-амин (0,72 г, 3,60 ммоль) и этил-3-бром-2-оксопропаноат (0,451 мл, 3,60 ммоль) в EtOH (10 мл) и нагревали реакционную смесь до 80°C. Спустя 24 ч реакционную смесь охлаждали до к.т., твердое вещество отфильтровывали и сушили в условиях вакуума с получением примера 463А (0,70 г, выход 66%) в виде рыжеватого твердого вещества.

LCMS (ESI) m/z : 296,9 [$\text{M}+\text{H}^+$].

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,63 (д, $J=9,9$ Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,21 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,68 (дд, $J=9,9$, 2,4 Гц, 1H), 7,55-7,37 (м, 5H), 5,24 (с, 2H), 4,51 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,51 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Пример 463В. Получение 7-(бензилокси)имидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоновой кислоты



Пример 463А (0,23 г, 0,77 ммоль) помещали в THF (2 мл), MeOH (1 мл) и 1 М водн. LiOH (1,55 мл, 1,55 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе в течение 20 мин при 120°C. Растворители концентрировали, затем добавляли 1н. HCl и собирали полученное твердое вещество с получением примера 463В (0,165 г, выход 79%) в виде белого твердого вещества.

LCMS (ESI) m/z : 269,0 [$\text{M}+\text{H}^+$].

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,44 (с, 2H), 7,60 (д, $J=9,9$ Гц, 1H), 7,55-7,48 (м, 2H), 7,47-7,35 (м, 3H), 7,34-7,26 (м, 1H), 5,12 (с, 2H).

Пример 463.

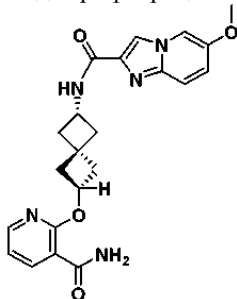
К Примеру 463В (48,1 мг, 0,179 ммоль) и примеру 42С (89 мг, 0,35 ммоль) добавляли DMF (0,25 мл), а затем ВОР (79 мг, 0,18 ммоль) и DIEA (0,09 мл, 0,53 ммоль). Спустя 2 ч реакционную смесь разбавляли DMF, фильтровали и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением примера 463 (8,3 мг, выход 7%).

LCMS (ESI) m/z : 498,2 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,43 (ушир. д, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,40 (ушир. с, 1H), 8,31-8,26 (м, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,17 (дд, $J=7,3$, 1,5 Гц, 1H), 7,69 (ушир. с, 1H), 7,61 (ушир. с, 1H), 7,56-7,48 (м, 3H), 7,43 (ушир. т, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,38 (ушир. д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,21 (дд, $J=9,8$, 1,8 Гц, 1H), 7,11 (дд, $J=7,3$, 4,9 Гц, 1H), 5,22 (квинт, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,44-4,29 (м, 1H), 2,66 (дт, $J=10,8$, 5,6 Гц, 1H), 2,49-2,43 (м, 1H), 2,44-2,36 (м, 1H), 2,35-2,14 (м, 5H).

Согласно аналитической HPLC $RT = 1,77$ мин (Способ А) и $RT = 1,46$ мин (Способ В), чистота 94%.

Пример 464. Получение N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-метоксиимидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксамид трифторацетата



Пример 464 синтезировали по аналогии с примером 463, используя в качестве исходного вещества 5-метоксипиридин-2-амин вместо 5-(бензилокси)пиридин-2-амин, с получением указанного в заголовке соединения (12,3 мг, выход 29%).

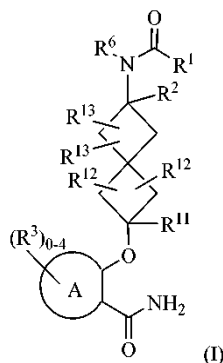
LCMS (ESI) m/z : 422,1 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,41 (ушир. д, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,26 (ушир. д, $J=1,2$ Гц, 2H), 8,24 (с, 1H), 8,19-8,14 (м, 1H), 7,67 (ушир. с, 1H), 7,62 (ушир. с, 1H), 7,50 (д, $J=9,8$ Гц, 1H), 7,17-7,05 (м, 2H), 5,21 (квинт, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,43-4,26 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 2,65 (дт, $J=11,1$, 5,7 Гц, 1H), 2,47-2,37 (м, 2H), 2,33-2,10 (м, 5H).

Согласно аналитической HPLC $RT = 1,40$ мин (Способ А) и $RT = 1,14$ мин (Способ В), чистота 98%.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль,

где кольцо А выбрано из фенила или 6-членного гетероарила, содержащего атомы углерода и 1-3 атома азота;

R^1 выбран из C_{1-4} алкила, NR^5R^5 , $-(CR^4R^4)_n$ -фенила и $-(CR^4R^4)_n$ -4-15-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR^8 , O и S(O) $_p$, причем указанные алкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 1-4 R^7 ;

R^2 представляет собой H;

R^3 в каждом случае независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} галогеналкила, $-CH_2OH$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, CN, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ алкил), $-CO(C_{1-4}$ алкил), $-CH_2NH_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ алкил), $-CON(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-OCH_2CO_2H$, $-NHCO(C_{1-4}$ алкил), $-NHCO_2(C_{1-4}$ алкил), $-NHCO_2(C_{1-4}$ алкил), $-NHCO_2(C_{1-4}$ алкил), $-SO_2NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, C_{3-6} карбоцикла и 4-6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O) $_p$, причем указанные алкил, алкенил, алкокси, алкилтио, галогеналкил, кар-

боцикл и гетероцикл замещены 0-4 R⁹;

R⁴ в каждом случае представляет собой H;

R⁵ в каждом случае независимо выбран из H, C₁₋₄алкила, -(CR⁶R⁶)_n-фенила, причем указанные алкил, и фенил замещены 1-2 R⁷;

альтернативно, R⁵ и R⁵ взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 9-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и два гетероатома N, замещенного 1-2 R⁷;

R⁶ в каждом случае представляет собой H;

R⁷ в каждом случае независимо выбран из H, =O, галогена, C₁₋₇алкила, C₁₋₄алкокси, CN, OH, CF₃, -(CH₂)_n-NR⁸R⁸, -NHCONH, -NHCO(C₁₋₄алкил), -(CH₂)_n-CONR⁸R⁸, -O(CH₂)_n-C₃₋₆карбоцикла, -O(CH₂)_n-4-6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, -(CH₂)_n-C₃₋₆карбоцикла и -(CH₂)_n-4-6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR⁸, O и S(O)_p, причем указанные алкил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-1 R⁹;

R⁸ в каждом случае независимо выбран из H, C₁₋₆алкила, -(CH₂)_n-C(O)C₁₋₄алкила;

альтернативно, R⁸ и R⁸ взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-6-членного гетероцикла, замещенного 0-2 R⁹;

R⁹ в каждом случае независимо выбран из галогена, OH, =O, CN, NO₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, CO₂H, CO₂(C₁₋₄алкил), -(CHR¹⁰)_nNR^aR^a, S(O)_p(C₁₋₄алкил), -(CHR¹⁰)_nCONR^aR^a, -O(CHR¹⁰)_nC₄₋₆карбоцикла и -(CR¹⁰R¹⁰)_n-4-10-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из N и O, причем указанные алкил, алкокси, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^b;

R¹⁰ в каждом случае независимо выбран из H и C₁₋₄алкила;

R¹¹ представляет собой H;

R¹² и R¹³ независимо представляют собой H;

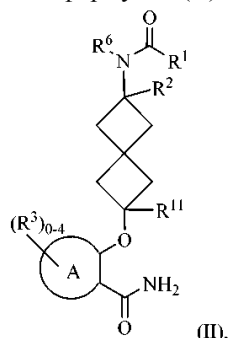
R^a в каждом случае независимо выбран из H и C₁₋₄алкила, которые замещены 0-3 R^b;

R^b в каждом случае независимо выбран из =O, OH, галогена;

n в каждом случае независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4;

p в каждом случае независимо выбран из 0, 1 и 2.

2. Соединение по п. 1, характеризующееся формулой (II)



или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль,

где кольцо A выбрано из фенила или 6-членного гетероарила, содержащего атомы углерода и 1-2 атома азота;

R¹ выбран из NR⁵R⁵, -(CR⁴R⁴)_n-фенила и -(CR⁴R⁴)_n-4-15-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR⁸, O и S(O)_p, причем указанные карбоцикл и гетероцикл замещены 1-4 R⁷;

R² представляет собой H;

R³ в каждом случае независимо выбран из галогена, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкилтио, C₁₋₄галогеналкила, -CH₂OH, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, CN, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкил), -N(C₁₋₄алкил)₂, -CO₂H, -CH₂CO₂H, -CO₂(C₁₋₄алкил), -CO(C₁₋₄алкил), -CH₂NH₂, -CONH₂, -CONH(C₁₋₄алкил), -CON(C₁₋₄алкил)₂, -OCH₂CO₂H, -NHCO(C₁₋₄алкил), -NHCO₂(C₁₋₄алкил), -NHCO₂(C₁₋₄алкил), -NHCO₂(C₁₋₄алкил), -SO₂NH₂, -C(=NH)NH₂, C₃₋₆карбоцикла и 4-6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, причем указанные алкил, алкенил, алкокси, алкилтио, галогеналкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R⁹;

R⁴ в каждом случае представляет собой H;

R⁵ в каждом случае независимо выбран из H, C₁₋₄алкила, -(CR⁶R⁶)_n-фенила, причем указанные алкил и фенил замещены 1-2 R⁷;

альтернативно, R⁵ и R⁵ взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 9-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 2 атома N, замещенного 1-2 R⁷;

R⁶ в каждом случае представляет собой H;

R⁷ в каждом случае независимо выбран из H, =O, галогена, C₁₋₇алкила, C₁₋₄алкокси, CN, OH, CF₃, -(CH₂)_n-NR⁸R⁸, -NHCONH, -NHCO(C₁₋₄алкил), -CH₂NHCO₂(C₁₋₄алкил), -(CH₂)_n-CONR⁸R⁸,

$-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}\text{карбоцикла}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{-4-6-членного гетероцикла}$, содержащего атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и $\text{S}(\text{O})_p$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}\text{карбоцикла}$ и $-(\text{CH}_2)_n\text{-4-6-членного гетероцикла}$, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR^8 , O и $\text{S}(\text{O})_p$, причем указанные алкил, алкенил, алкинил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-1 R^9 ;

R^8 в каждом случае независимо выбран из H, $\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}(\text{O})\text{C}_{1-4}\text{алкила}$;

альтернативно, R^8 и R^8 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-6-членного гетероцикла, замещенного 0-2 R^9 ;

R^9 в каждом случае независимо выбран из галогена, OH, $=\text{O}$, CN, NO_2 , $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$, CO_2H , $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-(\text{CHR}^{10})_n\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{S}(\text{O})_p(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-(\text{CHR}^{10})_n\text{CONR}^a\text{R}^a$, $-\text{O}(\text{CHR}^{10})_n\text{C}_{4-6}\text{карбоцикла}$, и $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_n\text{-4-10-членного гетероцикла}$, содержащего атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из N и O, причем указанные алкил, алкокси, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^b ;

R^{10} в каждом случае независимо выбран из H и $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$;

R^{11} представляет собой H;

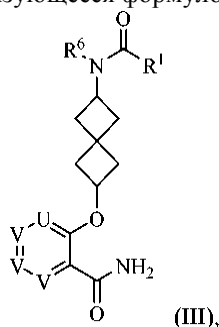
R^a в каждом случае независимо выбран из H, $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, которые замещены 0-3 R^b ;

R^b в каждом случае независимо выбран из $=\text{O}$, OH, галогена;

n в каждом случае независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4;

p в каждом случае независимо выбран из 0, 1 и 2.

3. Соединение по п.1 или 2, характеризующееся формулой (III)



или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль,

где U и V независимо выбраны из CH, CR^3 и N;

R^1 выбран из NR^5R^5 , $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{-фенила}$ и $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{-4-15-членного гетероцикла}$, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR^8 , O и $\text{S}(\text{O})_p$, причем указанные карбоцикл и гетероцикл замещены 1-4 R^7 ;

R^3 в каждом случае независимо выбран из галогена, $\text{C}_{1-6}\text{алкила}$, $\text{C}_{2-6}\text{алкенила}$, $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$, $\text{C}_{1-4}\text{алкилтио}$, $\text{C}_{1-4}\text{галогеналкила}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, CN, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{CO}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{NHCO}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{C}_{3-6}\text{карбоцикла}$ и 4-6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и $\text{S}(\text{O})_p$, причем указанные алкил, алкенил, алкокси, алкилтио, галогеналкил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^9 ;

R^4 в каждом случае представляет собой H;

R^5 в каждом случае независимо выбран из H, $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, $-(\text{CR}^6\text{R}^6)_n\text{-фенила}$, причем указанные алкил и фенил замещены 1-2 R^7 ;

альтернативно, R^5 и R^5 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 9-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и два гетероатома N, замещенного 1-2 R^7 ;

R^6 в каждом случае представляет собой H;

R^7 в каждом случае независимо выбран из H, $=\text{O}$, галогена, $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$, CN, OH, CF_3 , $-(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^8\text{R}^8$, $-\text{NHCONH}_2$, $-\text{NHCO}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CONR}^8\text{R}^8$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}\text{карбоцикла}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{-4-6-членного гетероцикла}$, содержащего атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и $\text{S}(\text{O})_p$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}\text{карбоцикла}$ и $-(\text{CH}_2)_n\text{-4-6-членного гетероцикла}$, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR^8 , O и $\text{S}(\text{O})_p$, причем указанные алкил, алкенил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-1 R^9 ;

R^8 в каждом случае независимо выбран из H, $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}(\text{O})\text{C}_{1-4}\text{алкила}$;

альтернативно, R^8 и R^8 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-6-членного гетероцикла, замещенного 0-2 R^9 ;

R^9 в каждом случае независимо выбран из галогена, OH, $=\text{O}$, CN, NO_2 , $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$, CO_2H , $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-(\text{CHR}^{10})_n\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{O}(\text{CHR}^{10})_n\text{C}_{4-6}\text{карбоцикла}$ и $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_n\text{-4-10-членного гетероцикла}$, содержащего атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из N и O, причем указанные алкил, алкокси, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^b ;

R^{10} в каждом случае независимо выбран из H и $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$;

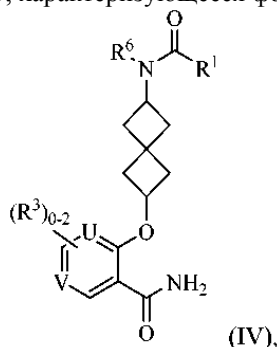
R^a в каждом случае независимо выбран из H и $\text{C}_{1-4}\text{алкила}$, которые замещены 0-3 R^b ;

R^b в каждом случае независимо выбран из =O, OH, галогена;

n в каждом случае независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4;

r в каждом случае независимо выбран из 0, 1 и 2.

4. Соединение по любому из пп.1-3, характеризующееся формулой (IV)



или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль,

где U и V независимо выбраны из CH, CR^3 и N при условии, что по меньшей мере один из U и V представляет собой N;

R^1 выбран из $-(CH_2)_n$ -фенила и $-(CH_2)_n$ -5-14-членного гетероцикла, причем указанные карбоцикл и гетероцикл замещены 1-4 R^7 ;

R^3 в каждом случае независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-4} алкокси;

R^6 в каждом случае представляет собой H;

R^7 в каждом случае независимо выбран из H, =O, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, CN, OH, CF_3 , $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCON$, $-NHCO(C_{1-4}алкил)$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}алкил)$, $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n-C_{3-6}$ карбоцикла, $-O(CH_2)_n$ -4-6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и $S(O)_p$, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ карбоцикла и $-(CH_2)_n$ -4-6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR^8 , O и $S(O)_p$, причем указанные алкил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-1 R^9 ;

R^8 в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-4} алкила- $C(O)C_{1-4}$ алкила;

R^9 в каждом случае независимо выбран из галогена, OH, CN, NO_2 , CHF_2 , CF_3 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, CH_2OH , CO_2H , $CO_2(C_{1-4}алкил)$, $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $-O(CHR^{10})_nC_{4-6}$ карбоцикла и $-(CR^{10}R^{10})_n$ -4-10-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из N и O, причем указанные алкил, алкокси, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^b ;

R^{10} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-4} алкила;

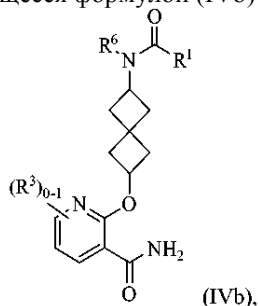
R^a в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-4} алкила, которые замещены 0-3 R^b ;

R^b в каждом случае независимо выбран из =O, галогена;

n в каждом случае независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4;

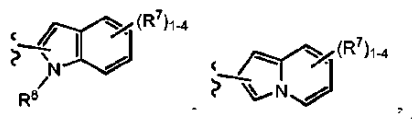
r в каждом случае независимо выбран из 0, 1 и 2.

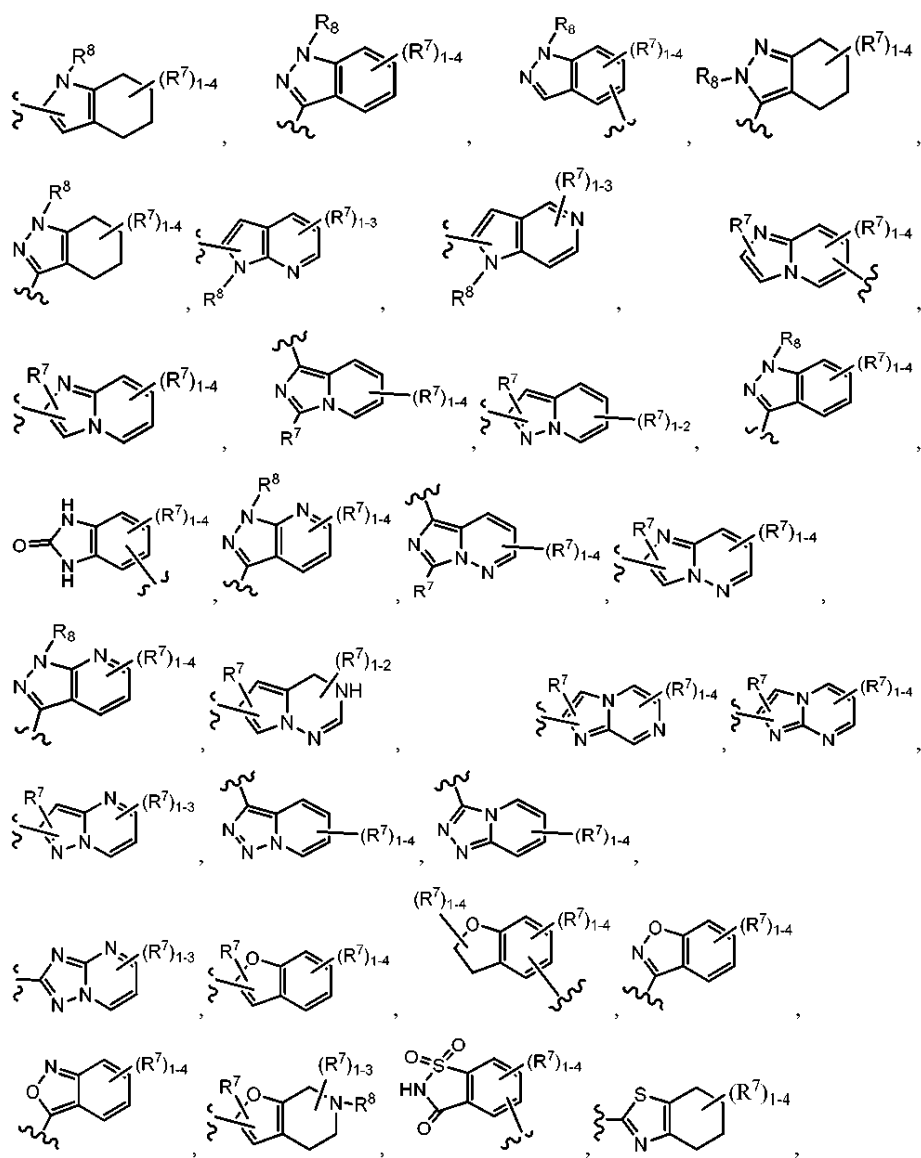
5. Соединение по п.4, характеризующееся формулой (IVb)

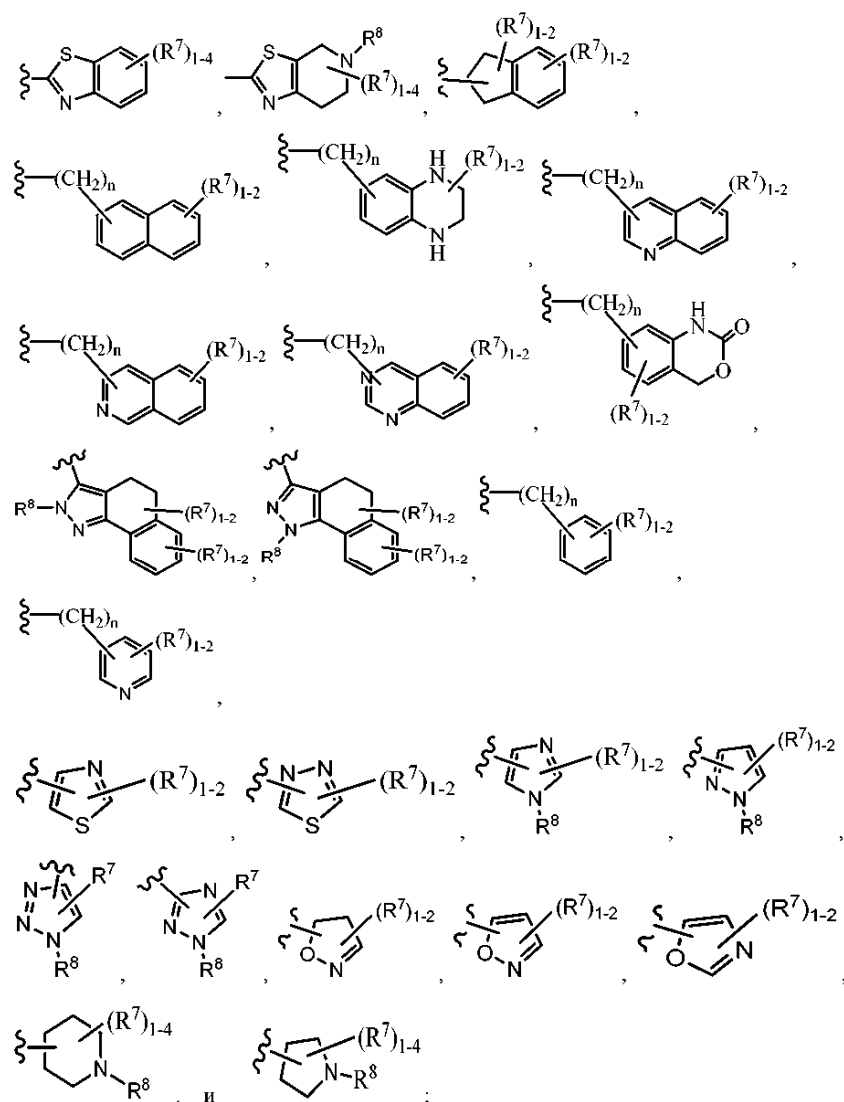


или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль,

где R^1 выбран из







R^3 представляет собой C_{1-4} алкокси;

R^7 в каждом случае независимо выбран из H, =O, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, CN, OH, CF_3 , $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCO(C_{1-4}алкил)$, $CH_2NHCO_2(C_{1-4}алкил)$, $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n-C_{3-6}$ карбоцикла, $-O(CH_2)_n-4-6$ -членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, $(CH_2)_n-C_{3-6}$ карбоцикла и $-(CH_2)_n-4-6$ -членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR^8 , O и S(O)_p, причем указанные алкил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-1 R^9 ;

R^8 в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C(O) C_{1-4} алкила;

альтернативно, R^8 и R^8 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-9-членного гетероцикла, замещенного 0-2 R^9 ;

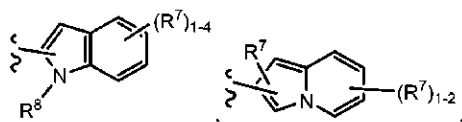
R^9 в каждом случае независимо выбран из галогена, OH, =O, CN, NO_2 , CHF_2 , CF_3 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, CH_2OH , CO_2H , $CO_2(C_{1-4}алкил)$, $CONH_2$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$ и $-(CR^{10}R^{10})_n-4-10$ -членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из N и O, причем указанные алкил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^b ;

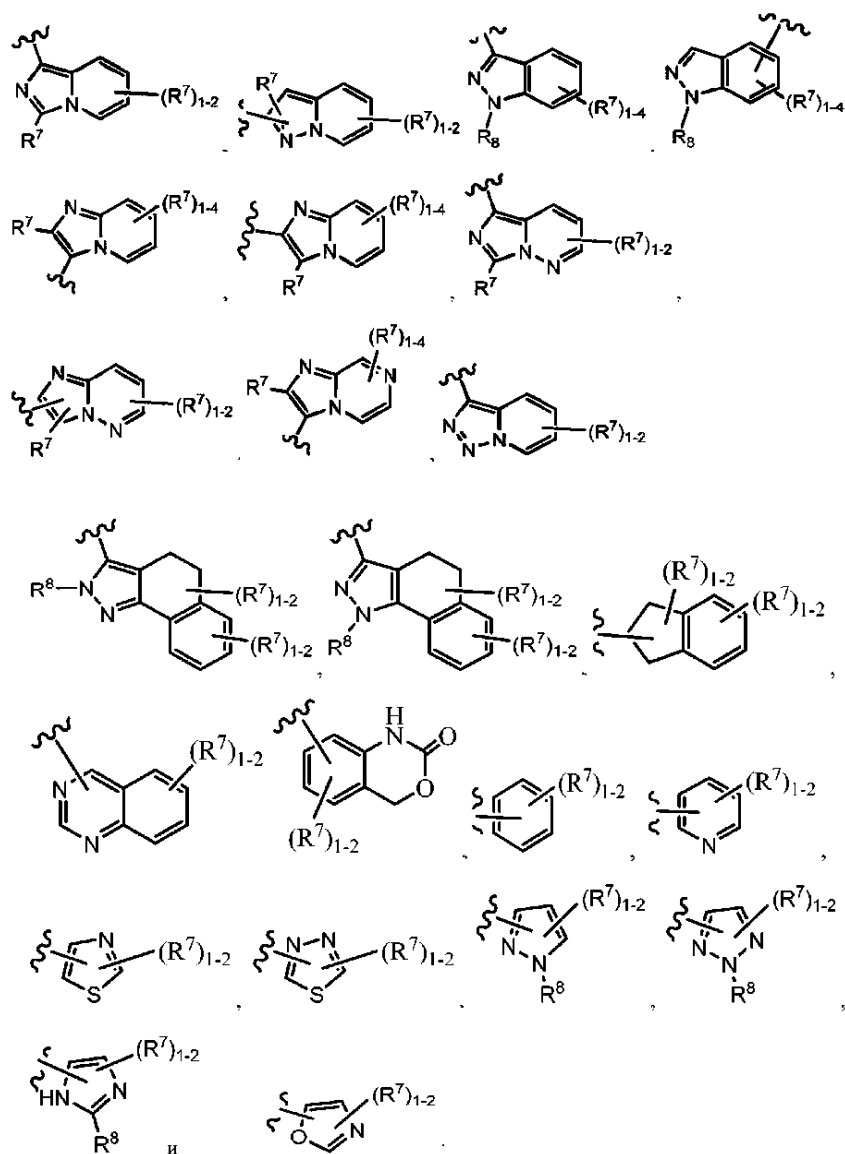
R^{10} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-4} алкила;

R^a в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-4} алкила, которые замещены 0-3 R^b ;

R^b в каждом случае независимо выбран из =O, галогена.

6. Соединение по п.5 или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из

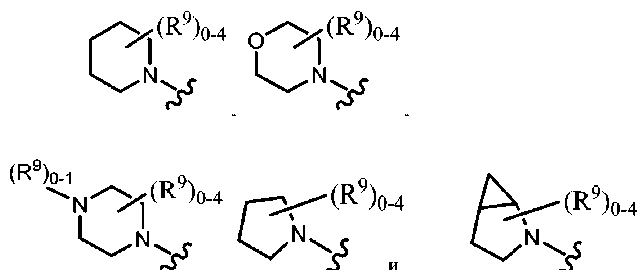




R^7 в каждом случае независимо выбран из H, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-NR^8R^8$, C_{3-6} циклоалкила, фенила и $-(CH_2)_n$ -4-6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR^8 , O и $S(O)_p$, причем указанные алкил, алкоксил, циклоалкил фенил и гетероцикл замещены 0-1 R^9 ;

R^8 в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-4} алкила;

альтернативно, R^8 и R^8 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероцикла, выбранного из



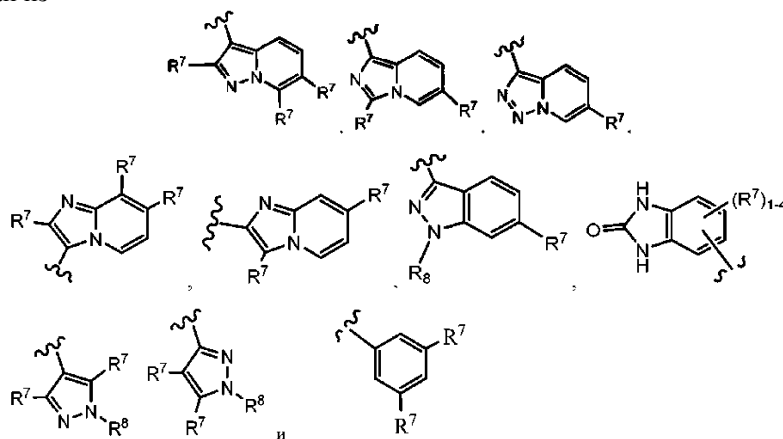
R^9 в каждом случае независимо выбран из F, Cl, OH, =O, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, C_{3-6} циклоалкила и 4-10-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из N и O, причем указанные алкил, алкоксил, циклоалкил и гетероцикл замещены 0-4 R^b ;

R^a в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-4} алкила;

R^b в каждом случае независимо представляет собой галоген.

7. Соединение по п.6 или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль,

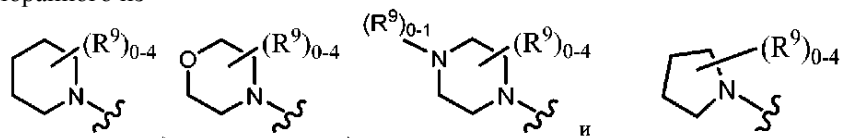
где R^1 выбран из



R^7 в каждом случае независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-NR^8R^8$, C_{3-6} циклоалкила, фенила и 4-6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR^8 , O и $S(O)_p$, причем указанные алкил, алкоксил, циклоалкил, фенил и гетероцикл замещены 0-1 R^9 ;

R^8 в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-4} алкила;

альтернативно, R^8 и R^8 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероцикла, выбранного из

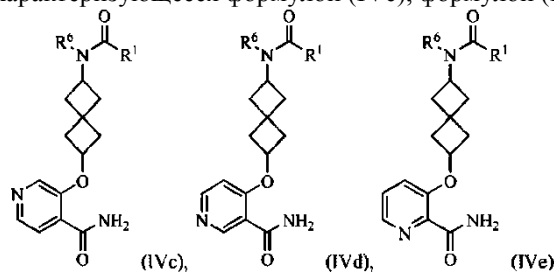


R^9 в каждом случае независимо выбран из F, Cl, OH, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, C_{3-6} циклоалкила и 4-10-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из N и O, причем указанные алкил, алкоксил, циклоалкил и гетероцикл замещены 0-4 R^b ;

R^a в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-4} алкила;

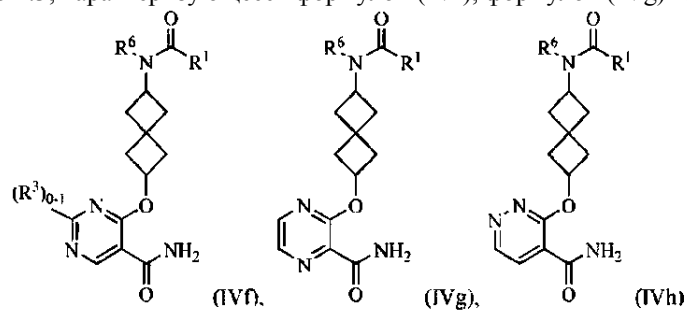
R^b в каждом случае независимо выбран из галогена.

8. Соединение по п.3, характеризующееся формулой (IVc), формулой (IVd) или формулой (IVe):



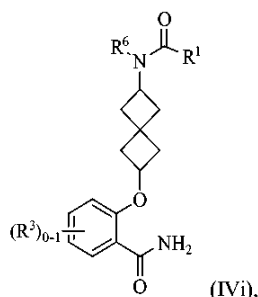
или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п.3, характеризующееся формулой (IVf), формулой (IVg) или формулой (IVh):

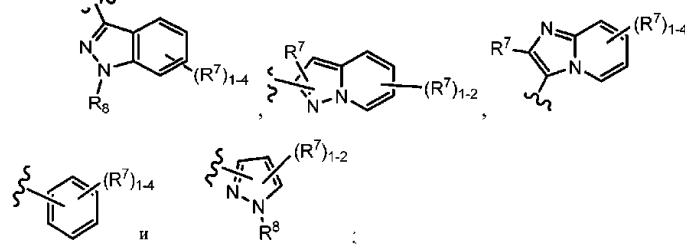


или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль.

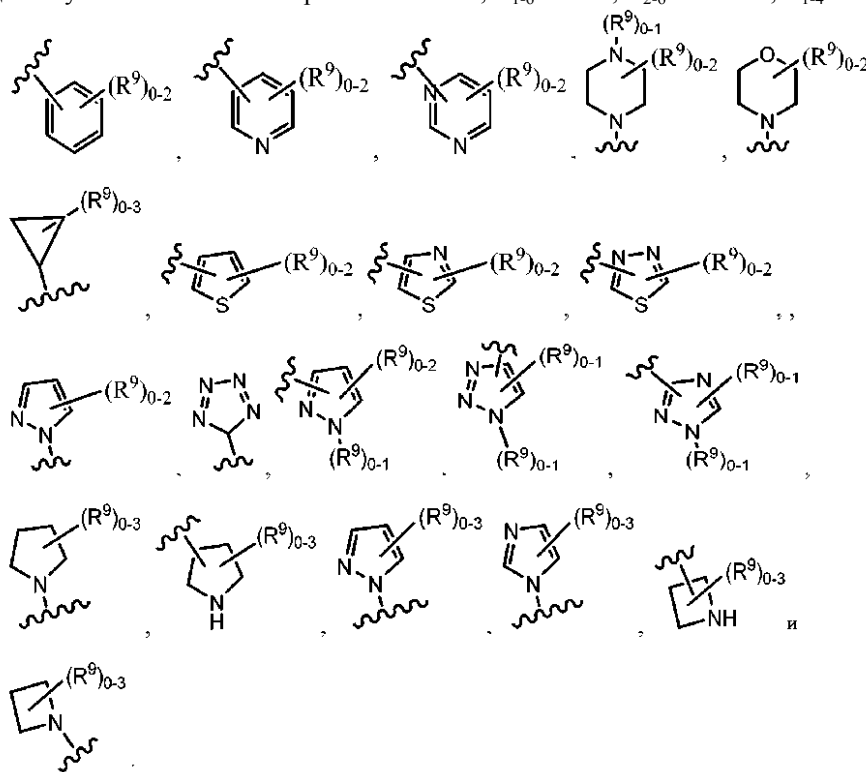
10. Соединение по п.3, характеризующееся формулой (IVi)



или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль,
где R^1 независимо выбран из



R^3 в каждом случае независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{1-4} алкокси,



причем указанные алкил, алкенил и алкокси замещены 0-4 R^9 ;

R^7 в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-NR^8R^8$, $-O$ -4-6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, C_{3-6} циклоалкила, фенила и 4-6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR⁸, O и S(O)_p, причем указанные алкил, алкоксил, циклоалкил, фенил и гетероцикл замещены 0-1 R^9 ;

R^8 в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C(O) C_{1-4} алкила;

альтернативно, R^8 и R^8 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-6-членного гетероцикла, замещенного 0-2 R^9 ;

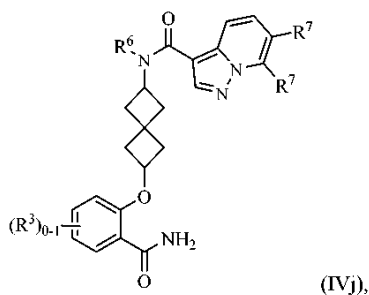
R^9 в каждом случае независимо выбран из галогена, OH, =O, CN, NO₂, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, CO₂H, CO₂(C_{1-4} алкил), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, S(O)_p(C_{1-4} алкил), $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-O(CHR^{10})_nC_{4-6}$ карбоцикла и $-(CR^{10}R^{10})_n$ -4-10-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из N и O, причем указанные алкил, алкокси, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^b ;

R^{10} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-4} алкила;

R^a в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-4} алкила, которые замещены 0-3 R^b ; и

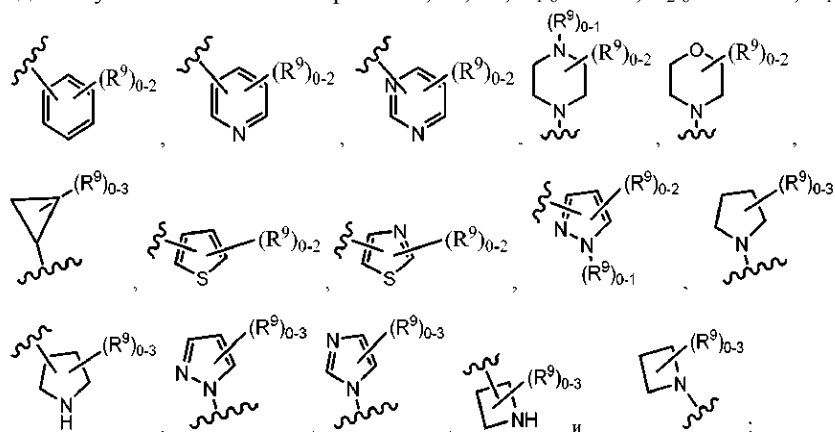
R^b в каждом случае независимо выбран из =O, галогена.

11. Соединение по п.10, характеризующееся формулой (IVj)



или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль,

где R^3 в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{1-4} алкокси,

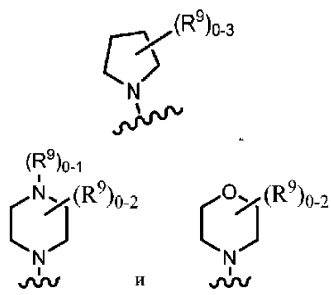


причем указанные алкил, алкенил и алкокси замещены 0-4 R^9 ;

R^7 в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, замещенного 0-1 R^9 , C_{1-4} алкокси, замещенного 0-1 R^9 , NR^8R^8 , C_{3-6} циклоалкила, -O-4-6-членного гетероцикла, причем указанные алкил, алкокси, C_{3-6} циклоалкил, гетероцикл замещены 0-1 R^9 , и где гетероцикл содержит атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p;

R^8 в каждом случае независимо выбран из H, C_{1-4} алкила;

альтернативно, R^8 и R^8 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-6-членного гетероцикла, выбранного из



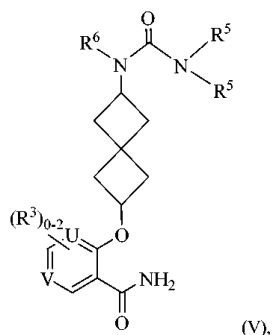
R^9 в каждом случае независимо выбран из галогена, OH, =O, CN, NO₂, CHF₂, CF₃, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, CO₂H, CO₂(C_{1-4} алкил), CH₂OC(O)NH(CH₂)₁₋₂C(O)OH, CONH₂, -(CH₂)_nNR^aR^a, -S(O)₂(C_{1-4} алкил), -O(CH₂)_nC₄₋₆карбоцикла и -(CR¹⁰R¹⁰)_n-4-10-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из N и O, причем указанные алкил, алкенил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^b ;

R^{10} в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-4} алкила;

R^a в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-4} алкила, которые замещены 0-3 R^b ; и

R^b в каждом случае независимо выбран из =O, галогена.

12. Соединение по любому из пп. 1-3, характеризующееся формулой (V)



или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль,

где U и V независимо выбраны из CH, CR³ и N;

R⁵ в каждом случае независимо выбран из H, C₁₋₄алкила, -(CR⁶R⁶)_n-фенила, причем указанные алкил и фенил замещены 1-2 R⁷;

альтернативно, R⁵ и R⁵ взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 9-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и два гетероатома N, замещенного 1-2 R⁷;

R⁷ в каждом случае независимо выбран из H, =O, галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, CN, OH, CF₃, -(CH₂)_n-NR⁸R⁸, -NHCO(C₁₋₄алкил), -CH₂NHCO₂(C₁₋₄алкил), -(CH₂)_n-CONR⁸R⁸, -O(CH₂)_n-C₃₋₆карбоцикла, -O(CH₂)_n-4-6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, -(CH₂)_n-C₃₋₆карбоцикла и -(CH₂)_n-4-6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR⁸, O и S(O)_p, причем указанные алкил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-1 R⁹;

R⁸ в каждом случае независимо выбран из H, C₁₋₄алкила, C(O)C₁₋₄алкила;

R⁹ в каждом случае независимо выбран из галогена, OH, CN, NO₂, CHF₂, CF₃, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, CH₂OH, CO₂H, CO₂(C₁₋₄алкил), -(CHR¹⁰)_nNR^aR^a, -(CHR¹⁰)_nCONR^aR^a, C₄₋₆карбоцикла и -(CR¹⁰R¹⁰)_n-4-10-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из N и O, причем указанные алкил, алкокси, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-4 R^b;

R¹⁰ в каждом случае независимо выбран из H и C₁₋₄алкила;

R^a в каждом случае независимо выбран из H и C₁₋₄алкила, которые замещены 0-3 R^b;

R^b в каждом случае независимо выбран из =O, галогена;

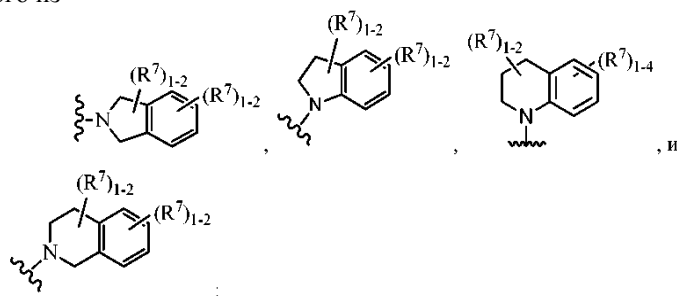
n в каждом случае независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4;

p в каждом случае независимо выбран из 0, 1 и 2.

13. Соединение по п.12 или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль,

где R⁵ выбран из H, C₁₋₄алкила, замещенного 1-2 R⁷;

альтернативно, R⁵ и R⁵ взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероцикла, выбранного из



R⁷ в каждом случае независимо выбран из H, галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, CN, OH, CF₃, -NR⁸R⁸, -(CH₂)_n-C₃₋₆карбоцикла и -(CH₂)_n-4-6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_p, причем указанные алкил, алкоксил, карбоцикл и гетероцикл замещены 0-1 R⁹.

R⁸ в каждом случае независимо выбран из H и C₁₋₄алкила;

R⁹ в каждом случае независимо выбран из галогена, OH, NO₂, CHF₂, CF₃, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, CH₂OH, CO₂H, CO₂(C₁₋₄алкил), CONH₂, -NH₂ и 4-10-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из N и O.

14. Соединение по п.1, которое выбрано из группы:

N-[6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-5-метил-1-фенил-1H-пиразол-4-карбоксамид,

N-[6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-1-метил-1H-индазол-3-карбоксамид,

N-[6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамид,

N-[6-(2-карбамоилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-6-(оксолан-3-илокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамид,

N-[6-(2-карбамоилфеноксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-3-метокси-4-(1H-пиразол-4-ил)бензамид,
 2-({6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 3-({6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиразин-2-карбоксамид,
 4-({6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиримидин-5-карбоксамид,
 2-({6-[6-[(1,3-дифторпропан-2-ил)окси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-({6-[6-(3,3,3-трифторпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-({6-[6-(оксан-4-илокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 N-{6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил}-2,3-дигидро-1H-индол-1-карбоксамид,
 N-{6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил}-5-циано-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-карбоксамид,
 бензил N-[6-(2-карбамоилфеноксиспиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат,
 N-[(aR)-6-(2-карбамоилфеноксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид,
 N-[(aR)-6-(2-карбамоилфеноксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид,
 N-{6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил}-5-метокси-2,3-дигидро-1H-индол-1-карбоксамид,
 N-[(aR)-6-(2-карбамоилфеноксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-7-(3,3,3-трифторпропокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид,
 N-[(aR)-6-(2-карбамоилфеноксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-7-(3,3,3-трифторпропил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид,
 N-[(aR)-6-(2-карбамоилфеноксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-5-[2-(морфолин-4-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид,
 N-[(aR)-6-(2-карбамоилфеноксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-6-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид,
 N-[(aR)-6-(2-карбамоилфеноксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2,2-дифторэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид,
 N-[(aR)-6-(2-карбамоилфеноксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид,
 N-[(aR)-6-(2-карбамоилфеноксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(диформетокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид,
 N-[(aR)-6-(2-карбамоилфеноксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-7-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид,
 N-[(aR)-6-(2-карбамоилфеноксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-7-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид,
 метил 3-[(3-{[(aR)-6-(2-карбамоилфеноксиспиро[3.3]гептан-2-ил)карбамоил}пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)окси]азетидин-1-карбоксилат,
 N-[(aR)-6-(2-карбамоилфеноксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-6-[(1,1-диоксо-1 λ^6 -тиан-4-ил)окси]-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид,
 N-[(aR)-6-(2-карбамоилфеноксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-7-(морфолин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид,
 N-[(aR)-6-(2-карбамоилфеноксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-(3-метансульфонилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид,
 N-[(aR)-6-(2-карбамоилфеноксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-(2-гидроксиэтокси)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид,
 N-[(aR)-6-(2-карбамоилфеноксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-(3,3,3-трифторпропокси)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид,
 N-[(aR)-6-(2-карбамоилфеноксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(3,3,3-трифторпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид,
 N-[(aR)-6-(2-карбамоилфеноксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид,
 N-[(aR)-6-(2-карбамоилфеноксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-[(1,1-диоксо-1 λ^6 -тиан-4-ил)окси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид,
 N-[(aR)-6-(2-карбамоилфеноксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-7-(4-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,2-

а)пиридин-3-карбоксамид,

N-[(aR)-6-(2-карбамоилфенокс)спиро[3.3]гептан-2-ил]-2,3-дигидро-1H-индол-1-карбоксамид,

N-[(aR)-6-(2-карбамоилфенокс)спиро[3.3]гептан-2-ил]-5-метокси-2,3-дигидро-1H-индол-1-карбоксамид,

N-[(aR)-6-(2-карбамоилфенокс)спиро[3.3]гептан-2-ил]-5-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-индол-1-карбоксамид,

2-[(aR)-6-{(4-метоксифенил)карбамоил}амино}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]бензамид,

N-[(aR)-6-(2-карбамоилфенокс)спиро[3.3]гептан-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-карбоксамид,

N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамид,

2-((aR)-6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-7-(3,3,3-трифторпропил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

4-((aR)-6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

3-((aR)-6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-4-карбоксамид,

N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид,

2-((aR)-6-[8-циклопропил-7-(2-фтор-2-метилпропокси)имидазо[1,2-a]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

3-((aR)-6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридазин-4-карбоксамид,

2-((aR)-6-[7-циклопропил-6-(2-фтор-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид,

2-[(aR)-6-{3-[1-(диформетил)-1H-пиразол-4-ил]-5-метансульфонилбензамидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]пиридин-3-карбоксамид,

2-((aR)-6-[3-метансульфонил-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-[(aR)-6-{3-метансульфонил-5-[1-($\hat{A}^2\hat{N}\hat{a}$,f)метил-1H-пиразол-4-ил]бензамидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]пиридин-3-карбоксамид,

2-((aR)-6-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-[(aR)-6-{3'-метансульфонил[1,1'-дифенил]-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]пиридин-3-карбоксамид,

2-((aR)-6-[3-бром-5-(3,3,3-трифторпропокси)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-((aR)-6-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-(3,3,3-трифторпропокси)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-((aR)-6-[3'-метансульфонил-5-(3,3,3-трифторпропокси)-[1,1'-бифенил]-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-[(aR)-6-{6-метоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-2-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]пиридин-3-карбоксамид,

2-[(aR)-6-{6-хлор-8-метоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]пиридин-3-карбоксамид,

2-((aR)-6-[6-(2,2,2-трифторэтокси)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-[(aR)-6-{6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]пиридин-3-карбоксамид,

N2-{aR}-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил}имидазо-[1,2-a]пиридин-2,6-дикарбоксамид,

2-((aR)-6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-((aR)-6-[8-циклопропил-7-(2-гидрокси-2-метилпропокси)имидазо[1,2-a]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-метил-1H-индазол-3-карбоксамид,

N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-5-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3a,7a-дигидро-1H-индазол-3-карбоксамид,

N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-метил-1H-индазол-5-карбоксамид,

2-((aR)-6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-7-(2-оксопиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил}-1-метил-1H-индол-2-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-{имидазо[1,2-а]пиридин-7-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил}хинолин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-(1-фенил-1H-пиразол-4-амидо)спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[4-(1H-пиразол-1-ил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-{имидазо[1,2-а]пиридин-2-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-{6-цианоимидазо[1,2-а]пиридин-2-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-(3-трет-бутил-1-метил-1H-пиразол-5-амидо)спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоновой кислоты,
 N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил}-1-[2-(2-метоксиэтокси)этил]-1H-индазол-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-{6-[2-(диметиламино)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 6-бром-N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил}-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[6-(3,3,3-трифторпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-амидо)спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[5-(циклопропилметокси)-1-метил-1H-пиразол-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-амидо)спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[1-метил-5-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)-1H-пиразол-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[4-метил-2-(пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-5-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-(1-метил-3-фенил-1H-пиразол-5-амидо)спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-4-метил-1,3-тиазол-5-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[1-метил-5-(3,3,3-трифторпропокси)-1H-пиразол-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метил-1,3-тиазол-5-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 5-бром-N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил}-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[5-(2,2-дифторэтокси)-1-метил-1H-пиразол-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-(4-метил-2-фенил-1,3-тиазол-5-амидо)спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил}-6-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-3-карбоксамид,
 N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил}-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-6-(трифторметокси)-1H-индазол-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[6-метокси-7-(3,3,3-трифторпропил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-{6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил}-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-3-карбоксамид,

N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(дифторметил)-6-фтор-1H-индазол-3-карбоксамид,
 N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил)-2-оксо-6-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-4-карбоксамид,
 N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-фтор-1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-индазол-3-карбоксамид,
 N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(дифторметил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[7-циклопропил-6-(3,3,3-трифторпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(дифторметил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1H-индазол-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-(3-метансульфонилбензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-(4-трет-бутилпиридин-2-амидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(дифторметил)-6-[1-($\text{Å}^2\text{H}\ddot{\text{a}},\text{f}$)-метил-1H-пиразол-4-ил]-1H-индазол-3-карбоксамид,
 N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(дифторметил)-6-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-1H-индазол-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[3-трет-бутил-1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-5-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[3-трет-бутил-1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-5-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[6-(3,3,3-трифторпропокси)-7-(3,3,3-трифторпропил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-{6-[(1E)-3,3,3-трифторпроп-1-ен-1-ил]пиразоло[1,5-a]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(3,3,3-трифторпропокси)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-индазол-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[6-(3,3,3-трифторпропил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-(3-бром-5-метансульфонилбензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-{6-[2-(1H-имидазол-1-ил)этокси]пиразоло[1,5-a]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-{6-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]пиразоло[1,5-a]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[6-(4,4,4-трифторбутоксид)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[6-(3-метокси-3-метилбутоксид)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-{6-[3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропокси]пиразоло[1,5-a]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-{6-[2-(трифторметокси)этокси]пиразоло[1,5-a]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-{6-[2-(4S)-2-оксо-1,3-оксазолидин-4-ил]этокси]пиразоло[1,5-a]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индазол-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-{6-[2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этокси]пиразоло[1,5-a]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[1-(пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[2-(пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-4-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-{3-[метил(фенил)сульфамоил]бензамидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 1-бензил-N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[3-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[3-(1H-пиразол-1-ил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[4-метил-2-(пиридин-3-ил)-1,3-тиазол-5-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

карбоксамид,
 2-((aR)-6-[2-(4-метоксифенил)-1,3-тиазол-4-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-
 карбоксамид,
 2-(((aR)-6-{2-[(пропан-2-ил)сульфамоил]бензамидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-
 карбоксамид,
 2-((aR)-6-[6-хлор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-
 ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[2-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-
 карбоксамид,
 2-(((aR)-6-{3-[(1H-имидазол-1-ил)метил]бензамидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-
 карбоксамид,
 2-((aR)-6-[3-(5-метил-1H-1,2,3,4-тетразол-1-ил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-
 карбоксамид,
 2-(((aR)-6-{3-[2-(4-метоксифенил)этил]бензамидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-
 карбоксамид,
 2-((aR)-6-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)-1,3-тиазол-2-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-
 карбоксамид,
 2-((aR)-6-[4-(пиридин-2-ил)-1,3-тиазол-2-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-
 карбоксамид,
 2-((aR)-6-[2-(1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-1,3-тиазол-4-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-
 пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-
 карбоксамид,
 2-(((aR)-6-(2-хлор-4-фтор-5-сульфамоилбензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-
 карбоксамид,
 N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидробензо-
 [d]изотиазол-6-карбоксамид, 1,1-диоксид,
 2-(((aR)-6-(4-фтор-3-сульфамоилбензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил)-2,3-диоксо-1,2,3,4-
 тетрагидрохиноксалин-6-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-(4-хлор-3-сульфамоилбензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-{6-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-2-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-
 карбоксамид,
 N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-хлор-1-метил-1H-индол-2-
 карбоксамид,
 2-(((aR)-6-(5-циано-2-фторбензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-(3-циано-4-фторбензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-(3-циано-5-фторбензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-(3-цианобензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил)изохинолин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-{3'-циано-[1,1'-бифенил]-4-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(4-цианопенил)пиридин-3-
 карбоксамид,
 2-(((aR)-6-{3'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-амидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-
 карбоксамид,
 2-(((aR)-6-(4-метил-2-фенил-1,3-оксазол-5-амидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-
 карбоксамид,
 2-(((aR)-6-(5-фенил-1,3-оксазол-4-амидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[7-(2-гидрокси-2-метилпропокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-
 ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]-
 спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-6-метоксипиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-7-(3,3,3-трифторпропил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-
 амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-6-метоксипиридин-3-карбоксамид,
 N-((aR)-6-[(3-карбамоил-6-метоксипиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил)-5-фтор-1-(2-
 гидроксипропил)-1H-индазол-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-{8-циклопропилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-
 карбоксамид,
 6-(бензилокси)-N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(дифтор-
 метил)-1H-индазол-3-карбоксамид,
 6-бром-N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(дифторметил)-1H-

индазол-3-карбоксамид,

N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-фтор-1-метил-1H-индазол-3-карбоксамид,

N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-фтор-1-(²H₃)метил-1H-индазол-3-карбоксамид,

N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(2,2-дифторэтил)-6-фтор-1H-индазол-3-карбоксамид,

N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-фтор-2-(²H₃)метил-2H-индазол-3-карбоксамид,

N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(диформетил)-6-(3-метокси-фенил)-1H-индазол-3-карбоксамид,

2-((aR)-6-[7-(пирролидин-1-ил)-[1,2,4]триазол[4,3-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-((aR)-6-[7-(морфолин-4-ил)-[1,2,4]триазол[4,3-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-пиридин-3-карбоксамид,

2-((aR)-6-[3-циано-5-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-(((aR)-6-{3-циано-5-[1-(²H₃)метил-1H-пиразол-4-ил]бензамидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-пиридин-3-карбоксамид,

2-((aR)-6-[3-циано-5-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-пиридин-3-карбоксамид,

2-(((aR)-6-(3-циано-5-циклопропилбензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-(((aR)-6-{3-циано-5-[1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]бензамидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-((aR)-6-[3-циано-5-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-пиридин-3-карбоксамид,

2-((aR)-6-[3-циано-5-(2-метил-1,3-бензотиазол-5-ил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-пиридин-3-карбоксамид,

2-(((aR)-6-{3-циано-5-[1-(2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил]бензамидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоновая кислота,

2-(((aR)-6-(3-циано-5-{4-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-5-ил}бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-((aR)-6-[3-циано-5-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-((aR)-6-[3-циано-5-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-пиридин-3-карбоксамид,

2-((aR)-6-[3-циано-5-(6-цианопиридин-3-ил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-((aR)-6-[3-циано-5-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-(((aR)-6-{3-циано-5-[3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]бензамидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-пиридин-3-карбоксамид,

2-((aR)-6-[3-циано-5-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-((aR)-6-[3-циано-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-(((aR)-6-{5-циано-3'-метансульфонил[1,1'-дифенил]-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-пиридин-3-карбоксамид,

2-((aR)-6-[3-циано-5-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-(((aR)-6-{3-циано-5-[1-(диформетил)-1H-пиразол-4-ил]бензамидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-пиридин-3-карбоксамид,

2-(((aR)-6-(3-циано-5-{4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил}бензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-(((aR)-6-(3-циано-5-{5-метил-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил}бензамидо)-спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-((aR)-6-[3-циано-5-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

N-[6-(2-карбамоил-6-метоксифенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид,

N-[6-(2-карбамоил-6-метоксифенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид,

[illegible]

[illegible]

N-[6-(5-бром-2-карбамоилфеноксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-
 пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид,
 N-[6-(2-карбамоил-5-циклопропилфеноксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метил-
 пропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид,
 N-[6-(2-карбамоил-5-циклопропилфеноксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-
 метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид,
 N-{6-[2-карбамоил-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)феноксиспиро[3.3]гептан-2-ил]}-6-(2-гидрокси-2-
 метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид,
 N-{(aR)-6-[2-карбамоил-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)феноксиспиро[3.3]гептан-2-ил]}-6-(2-
 гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид,
 N-{6-[2-карбамоил-5-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)феноксиспиро[3.3]гептан-2-ил]}-6-(2-
 гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид,
 N-(6-{2-карбамоил-5-[1-(оксан-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил]феноксиспиро[3.3]гептан-2-ил}-6-(2-
 гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид,
 N-(6-{2-карбамоил-5-[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил]феноксиспиро[3.3]гептан-2-
 ил}-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид,
 3-фтор-3'-({6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-
 ил}окси)-[1,1'-дифенил]-4,4'-дикарбоксамид,
 N-[6-(2-карбамоил-5-{5-[(морфолин-4-ил)метил]тиофен-2-ил}феноксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-
 гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид,
 этил 2-[4'-карбамоил-3'-({6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]-
 спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил]ацетат,
 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-N-[6-({3',4',5'-трифтор[1,1'-бифенил]-4-ил}окси)спиро[3.3]гептан-
 2-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид,
 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-N-[6-({3'-метансульфонил[1,1'-бифенил]-4-ил}окси)спиро[3.3]-
 гептан-2-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид,
 N3-[2-(диметиламино)этил]-3'-({6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-
 амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)-[1,1'-дифенил]-3,4'-дикарбоксамид,
 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-N-[6-({4'-метансульфонил[1,1'-бифенил]-4-ил}окси)спиро[3.3]-
 гептан-2-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид,
 3'-({6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-
 ил}окси)-1Н-метил-[1,1'-дифенил]-3,4'-дикарбоксамид,
 N-(6-{[3'-(3-аминопропокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил]окси}спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-
 метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид,
 3'-({6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-
 ил}окси)-[1,1'-бифенил]-3,4'-дикарбоксамид,
 N-(6-{2-карбамоил-5-[(1E)-4-окси-1-ен-1-ил]феноксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-
 метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид,
 (2E)-3-[4'-карбамоил-3'-({6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-
 амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил]проп-2-еновая кислота,
 4-фтор-3'-({6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-
 ил}окси)-[1,1'-дифенил]-3,4'-дикарбоксамид,
 3'-({6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-
 ил}окси)-N3-(2-метоксиэтил)-[1,1'-дифенил]-3,4'-дикарбоксамид,
 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-N-(6-{[3'-(морфолин-4-карбонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил]окси}-
 спиро[3.3]гептан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид,
 4-фтор-3'-({6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-
 ил}окси)-N3-метил-[1,1'-дифенил]-3,4'-дикарбоксамид,
 4'-карбамоил-3'-({6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]-
 гептан-2-ил}окси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид,
 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-N-[6-({3'-[(2-гидроксиэтил)сульфамоил]-[1,1'-бифенил]-4-
 ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид,
 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-N-[6-({3'-сульфамоил[1,1'-бифенил]-4-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-
 ил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид,
 N-(6-{[4'-фтор-3'-(1Н-1,2,3,4-тетразол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил]окси}спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-
 гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид,
 N-{6-[5-(3-аминопропил)-2-карбамоилфеноксиспиро[3.3]гептан-2-ил]}-6-(2-гидрокси-2-метил-
 пропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид,
 N-{(aR)-6-[2-карбамоил-5-(пирролидин-3-ил)феноксиспиро[3.3]гептан-2-ил]}-6-(2-гидрокси-2-
 метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид,
 N-[(aR)-6-(5-бром-2-карбамоилфеноксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-
 пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид,

N-[(aR)-6-(2-карбамоилфеноксиспиро[3.3]гептан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамид,
 N-((aR)-6-{2-карбамоил-5-[(пирролидин-3-ил)метил]феноксиспиро[3.3]гептан-2-ил}-6-(2-гидрокси-
 2-метилпропокси)пиразол[1,5-a]пиридин-3-карбоксамид,
 N-{6-[5-(4-аминобутил)-2-карбамоилфеноксиспиро[3.3]гептан-2-ил]}-6-(2-гидрокси-2-метил-
 пропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамид,
 2-(2-аминоэтокси)-4-({6-[7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-
 3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиримидин-5-карбоксамид,
 2-({(aR)-6-[7-бром-6-(2,2-дифторпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-
 ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-({(aR)-6-[6-(2,2-дифторпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)-
 пиридин-3-карбоксамид,
 2-({(aR)-6-[7-циклопропил-6-(2,2-дифторпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]-
 гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-({(aR)-6-[6-(2,2-дифторпропокси)-7-(1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-амидо]спиро-
 [3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-[(aR)-6-{пиразоло[1,5-a]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-({(aR)-6-[6-(дифторметокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-
 ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-({(aR)-6-[6-(2,2-дифторэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)-
 пиридин-3-карбоксамид,
 2-({6-[6-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-
 ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-[(aR)-6-{6-[3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(трифторметил)пропокси]пиразоло[1,5-a]пиридин-3-
 амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-({(aR)-6-[6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-
 ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-({(aR)-6-[6-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)-
 пиридин-3-карбоксамид,
 2-[(aR)-6-{6-[(3R)-3-фторпирролидин-1-ил]пиразоло[1,5-a]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-
 ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-({(aR)-6-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-
 ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-({(aR)-6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-7-(пропан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-амидо]-
 спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-({(aR)-6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-7-метилпиразол[1,5-a]пиридин-3-амидо]спиро-
 [3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-[(aR)-6-{7-[(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]имидазо[1,2-a]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-
 ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-({(aR)-6-[7-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-
 ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-({(aR)-6-[7-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-
 ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-[(aR)-6-{7-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]имидазо[1,2-a]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-
 ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-[(aR)-6-{7-[(3R)-3-гидроксипирролидин-1-ил]имидазо[1,2-a]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-
 2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-[(aR)-6-{6-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-
 карбоксамид,
 2-({(aR)-6-[7-(1-гидроксиэтил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)-
 пиридин-3-карбоксамид,
 2-[(aR)-6-{7-[(3R)-3-фторпирролидин-1-ил]имидазо[1,2-a]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-
 ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-[(aR)-6-{6-[(2R)-2-гидроксипропокси]пиразоло[1,5-a]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-
 ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-({(aR)-6-[7-(2,2-дифторэтокси)имидазо[1,2-a]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)-
 пиридин-3-карбоксамид,
 2-[(aR)-6-{7-[(1,3-дифторпропан-2-ил)окси]имидазо[1,2-a]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-
 ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-[(aR)-6-{6[(2S)-2-гидроксипропокси]пиразоло[1,5-a]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-
 ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-({(aR)-6-[7-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-
 3-карбоксамид,

2-[(aR)-6-{7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]пиридин-3-карбоксамид,
 N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-(4-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]пиридин-3-карбоксамид,
 2-[(aR)-6-{6-циклобутоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]пиридин-3-карбоксамид,
 N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-((1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)окси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид,
 2-[(aR)-6-{7-циклопропил-6-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо}-спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]пиридин-3-карбоксамид,
 2-[(aR)-6-{7-циклопропил-6-[(1,3-дифторпропан-2-ил)окси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо}-спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]пиридин-3-карбоксамид,
 2-[(aR)-6-{7-циклопропил-6-[(оксолан-2-ил)метокси]пиразоло[1,5-а]иридин-3-амидо}-спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[7-циклопропил-6-(оксетан-3-илокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]пиридин-3-карбоксамид,
 2-[(aR)-6-{7-циклопропил-6-[(оксетан-2-ил)метокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]пиридин-3-карбоксамид,
 2-[(aR)-6-{имидазо[1,2-а]пиазин-3-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[8-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]пиридин-3-карбоксамид,
 метил 3-[(3-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамоил]пиразоло.-[1,5-а]пиридин-6-ил)окси]азетидин-1-карбоксамид,
 2-[(aR)-6-{7-метоксиимидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]пиридин-3-карбоксамид,
 2-[(aR)-6-(6-{2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил} пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси] пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[6-(3,3-дифторциклобутокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]пиридин-3-карбоксамид,
 N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-((1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)окси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[7-циклопропил-6-(3-метансульфонилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]пиридин-3-карбоксамид,
 2-[(aR)-6-{7-цианоимидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]пиридин-3-карбоксамид,
 2-[(aR)-6-{8-цианоимидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]пиридин-3-карбоксамид,
 2-[(aR)-6-(6-{2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил} пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси] пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[7-(морфолин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[7-циклопропил-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]-спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]пиридин-3-карбоксамид,
 2-[(aR)-6-{7-[(2,2-дифторэтил)амино]имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]-пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[7-(3-аминоазетидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[7-(3,3-дифторциклобутокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]пиридин-3-карбоксамид,
 2-[(aR)-6-{7-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]пиридин-3-карбоксамид,
 N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-(1,1-диоксидотиоморфолино)-имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид,
 2-[(aR)-6-{6-[1-(²H₃)метил-1Н-пиразол-4-ил]-[1,2,3]триазол[1,5-а]пиридин-3-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[6-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-[1,2,3]триазол[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]пиридин-3-карбоксамид,
 2-[(aR)-6-{6-[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-[1,2,3]триазол[1,5-а]пиридин-3-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]пиридин-3-карбоксамид,
 2-[(aR)-6-{6-[1-(пропан-2-ил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил]-[1,2,3]триазол[1,5-а]пиридин-3-

амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси} пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,3]триазол[1,5-а]пиридин-3-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси} пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-{6-бром-[1,2,3]триазол[1,5-а]пиридин-3-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси} пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[6-(морфолин-4-ил)-[1,2,3]триазол[1,5-а]пиридин-3-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси} пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[7-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси} пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[6-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси} пиридин-3-карбоксамид,
 N-((aR)-6-[3-карбамоилпиридин-2-ил)окси} спиро[3.3]гептан-2-ил}-1-(диформетил)-6-(морфолин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[6-(бензилокси)-7-хлор-[1,2,3]триазол[1,5-а]пиридин-3-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси} пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[6-(бензилокси)-7-циклопропил-[1,2,3]триазол[1,5-а]пиридин-3-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси} пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-[1,2,3]триазол[1,5-а]пиридин-3-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси} пиридин-3-карбоксамид,
 6-(бензилокси)-N-((aR)-6-((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-5-хлор-3-циклопропилиндолизин-1-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[1-(4-бромфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси} пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-{5-метил-1-[4-(морфолин-4-ил)фенил]-1H-пиразол-4-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси} пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-{5-метил-1-фенил-1H-пиразол-4-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси} пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-{7-метокси-1-метил-1H,4H,5H-бензо[g]индазол-3-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси} пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-{7-метокси-2-метил-2H,4H,5H-бензо[g]индазол-3-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси} пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-{1-[4-фторфенил]метил]-3-метил-1H-пиразол-4-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси} пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-{1-[4-фторфенил]метил]-5-метил-1H-пиразол-4-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси} пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[1-(4-хлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси} пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[1-(4-цианофенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси} пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-{5-метил-1-[4-(трифторметокси)фенил]-1H-пиразол-4-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси} пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[1-(4-метансульфонилфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси} пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[1-(4-циано-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси} пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-{1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси} пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-{2-фенил-1H-имидазол-4-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси} пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[1-(4-циано-3-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси} пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-{2,5-диметил-1-фенил-1H-имидазол-4-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси} пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-пиразол-4-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси} пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[1-(3-хлорфенил)-1H-пиразол-4-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси} пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[1-(3-метоксифенил)-1H-пиразол-4-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси} пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-{1-метил-5-фенил-1H-пиразол-3-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси} пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[1-(2-хлорфенил)-1H-пиразол-4-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси} пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[1-(2-метоксифенил)-1H-пиразол-4-амидо} спиро[3.3]гептан-2-ил)окси} пиридин-3-

карбоксамид,
 2-((aR)-6-[1-(3-цианофенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[1-(6-метоксипиридин-3-ил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(1-циано-1-метилэтил)-6-фтор-1H-индазол-3-карбоксамид,
 1-(1-карбамоил-1-метилэтил)-N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-фтор-1H-индазол-3-карбоксамид,
 6-бром-N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(1-циано-1-метилэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид,
 N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-[(3,3-дифтор-1-гидроксициклобутил)метил]-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид,
 N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид,
 N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(1-циано-1-метилэтил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид,
 N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(1-циано-1-метилэтил)-6-[1-(диформетил)-1H-пиразол-4-ил]-1H-индазол-3-карбоксамид,
 1-(1-карбамоил-1-метилэтил)-N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид,
 1-(1-карбамоил-1-метилэтил)-N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-[1-(диформетил)-1H-пиразол-4-ил]-1H-индазол-3-карбоксамид,
 1-(1-карбамоил-1-метилэтил)-N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(3,3,3-трифторпропокси)-1H-индазол-3-карбоксамид,
 N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-(1-циано-1-метилэтил)-6-(3,3,3-трифторпропокси)-1H-индазол-3-карбоксамид,
 1-(1-карбамоил-1-метилэтил)-N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1H-индазол-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-{6-[(3,3-дифтор-1-гидроксициклобутил)метокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо}-спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-{7-циклопропил-6-[(3,3-дифтор-1-гидроксициклобутил)метокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо}-спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[6-(бензилокси)-3-[(диметиламино)метил]имидазо[1,5-а]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-{2-[4-(циклопропансульфонил)фенил]-1,3-тиазол-5-амидо}-спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[2-(4-цианофенил)-1,3-тиазол-5-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-{2-[3-фтор-4-(метилкарбамоил)фенил]-1,3-тиазол-5-амидо}-спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[2-(3-цианофенил)-1,3-тиазол-5-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-{3-бромимидазо[1,5-а]пиридин-1-амидо}-спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-(триформетил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-(3-трет-бутилбензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 6-бром-N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил)-2-метил-2H-индазол-4-карбоксамид,
 6-бром-N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил)-1-метил-1H-индазол-4-карбоксамид,
 N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил)-2-оксо-6-(триформетил)-2,4-дигидро-1H-3,1-бензоксазин-8-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[3-бром-5-(триформетил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-(триформетил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[6-бром-3-(триформетил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[3-(триформетил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-((aR)-6-[6-(бензилокси)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 1-((aR)-6-[3-(карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил}карбамоил)-3-(трифторметил)-имидазо[1,5-a]пиридин-6-ил-трифторметансульфонат,
 2-((aR)-6-[6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[6-(бензилокси)-3-(дифторметил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[3-(дифторметил)-6-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[3-(дифторметил)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[3-(дифторметил)-6-[1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]имидазо[1,5-a]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[3-(дифторметил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[3-(дифторметил)-6-(морфолин-4-ил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[3-(дифторметил)-6-(3-гидрокси-3-метилбутоксид)имидазо[1,5-a]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[3-(дифторметил)-6-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,5-a]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[3-(дифторметил)-6-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]имидазо[1,5-a]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[3-(дифторметил)-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]имидазо[1,5-a]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[3-(дифторметил)-6-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[3-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)-5-(трифторметил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-{3-[1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-5-(трифторметил)бензамидо}-спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[3-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[3-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)-5-(трифторметил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[3-(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[3-(дифторметил)-6-[2-(2-гидроксиэтил)морфолин-4-ил]имидазо[1,5-a]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-{3-[2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]-5-(трифторметил)бензамидо}спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[3-(дифторметил)-6-[(N-метилацетамидо)метил]имидазо[1,5-a]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[3-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[3-(дифторметил)-6-[(3S)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил]имидазо[1,5-a]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-{3-[8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-5-(трифторметил)бензамидо}спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-(((aR)-6-{6-бром-3-метилимидазо[1,5-a]пиридин-1-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[6-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-3-метилимидазо[1,5-a]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[6-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-3-метилимидазо[1,5-a]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-((aR)-6-[3-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)пиридин-3-карбоксамид,
 2-амино-N-((aR)-6-[(3-карбамоилпиридин-2-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил}хиназолин-4-карбоксамид,

2-(((aR)-6-{7-циклопропил-6-[(1-гидроксициклобутил)метокси]пиразоло[1,5-a]пиридин-3-амидо-}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид,

2-(((aR)-6-[7-(бензилокси)имидазо[1,2-a]пиридин-2-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид и

2-(((aR)-6-{6-метоксиимидазо[1,2-a]пиридин-2-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиридин-3-карбоксамид.

15. Фармацевтическая композиция для профилактики и/или лечения нарушений, ассоциированных с аберрантной активностью Rho-киназы, содержащая одно или несколько соединений по любому из пп.1-14 или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

16. Применение соединения по любому из пп.1-14 или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли в качестве лекарственного препарата.

17. Применение соединения по любому из пп.1-14 или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли для профилактики и/или лечения нарушений, ассоциированных с аберрантной активностью Rho-киназы.

18. Применение соединения по п.17 или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, где указанное нарушение выбрано из группы, состоящей из сердечно-сосудистого нарушения, нарушения, связанного с гладкой мускулатурой, фиброзного нарушения, воспалительного нарушения, невропатических нарушений, онкологических нарушений и аутоиммунного нарушения.

19. Применение соединения по п.18 или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли, где указанное сердечно-сосудистое нарушение выбрано из группы, состоящей из ангины, атеросклероза, инсульта, цереброваскулярного расстройства, сердечной недостаточности, заболевания коронарной артерии, инфаркта миокарда, болезни периферических сосудов, стеноза, вазоспазма, гипертензии и легочной гипертензии.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
