(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201992884 (13) A2

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.04.30

(22) Дата подачи заявки
2016.08.25

(51) Int. Cl. ***A61K 31/40*** (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

(54) АРИЛЬНЫЕ, ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) **62/209,972**
(32) **2015.08.26**
(33) **US**
(62) **201890594; 2016.08.25**

(71) Заявитель:
АЧИЛЛИОН ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Вайлс Джейсон Аллан, Фадке Авинаш С., Дешпанде Милинд, Агарвал Атул, Чэнь Давей, Гадхачанда Венкат Рао, Хашимото Акихиро, Пэйс Годвин, Ван Цюпин, Ван Сянчжу (US)

(74) Представитель:
Строкова О.В., Глухарёва А.О., Лыу Т.Н., Угрюмов В.М., Гизатуллина Е.М., Гизатуллин Ш.Ф., Костюшенкова М.Ю., Лебедев В.В., Парамонова К.В. (RU)

(57) Предложены соединения, способы применения и способы получения ингибиторов фактора D комплемента, содержащих формулу I или ее фармацевтически приемлемую соль или композицию, где R^{12} или R^{13} в группе A представляет собой арил, гетероарил или гетероцикл (R^{32}). Ингибиторы фактора D, описанные в настоящем документе, снижают чрезмерную активацию комплемента.

201992884 A2

201992884 A2

АРИЛЬНЫЕ, ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США No. 62/209,972, поданной 26 августа 2015 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки во всех отношениях.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Иммунное расстройство возникает, когда иммунная система не действует нормальным образом. Воспаление является защитным ответом, который затрагивает иммунную систему, кровеносные сосуды и молекулярные медиаторы. Широкое разнообразие медицинских расстройств вызвано неблагоприятными иммунными или воспалительными реакциями или неспособностью клетки реагировать на нормальный иммунный или воспалительный процесс. Система комплемента является частью врожденной иммунной системы, которая не адаптируется к изменениям в течение жизни пациента, а, напротив, привлекается и используется адаптивной иммунной системой. Например, она помогает или дополняет способность антител и фагоцитарных клеток устранять патогены. Этот сложный регуляторный путь позволяет быстро реагировать на патогенные организмы, защищая клетки хозяина от разрушения. Более тридцати белков и белковых фрагментов составляют систему комплемента. Эти белки действуют через опсонизацию (усиление фагоцитоза антигенов), хемотаксис (привлечение макрофагов и нейтрофилов), клеточный лизис (повреждение мембран чужеродных клеток) и агглютинацию (кластеризацию и связывание патогенов вместе).

Система комплемента активируется тремя путями: классическим, альтернативным и лектиновым. Фактор D комплемента играет раннюю и центральную роль в активации альтернативного пути каскада комплемента. Альтернативный путь активации комплемента инициируется спонтанным гидролизом тиоэфирной связи в C3 с получением $C3(H_2O)$, который ассоциируется с фактором B с образованием комплекса $C3(H_2O)B$. Фактор D комплемента действует для расщепления фактора B в комплексе $C3(H_2O)B$ с образованием Ba и Bb. Фрагмент Bb остается связанным с $C3(H_2O)$ с образованием $C3(H_2O)Bb$ C3-конвертазы альтернативного пути. Дополнительно, C3b, образованный любой из C3 конвертаз, также связывается с фактором B с образованием C3bB, который фактор D

расщепляет, чтобы генерировать C3bBb C3 конвертазу альтернативного пути на более поздней стадии. Эта последняя форма C3-конвертазы альтернативного пути может обеспечить важное последующее усиление во всех трех определенных путях комплемента, что в конечном итоге приведет к набору и сборке дополнительных факторов в каскадном пути комплемента, включая расщепление C5 до C5a и C5b. C5b действует при сборке факторов C6, C7, C8 и C9 в комплекс мембранной атаки, который может уничтожать патогенные клетки путем лизиса клетки.

Дисфункция или чрезмерная активация комплемента была связана с некоторыми аутоиммунными, воспалительными и нейродегенеративными заболеваниями, а также с ишемически-реперфузионным повреждением и раком. Например, активация альтернативного пути каскада комплемента способствует образованию C3a и C5a, оба являются сильнодействующими анафилатоксинами, которые также принимают участие в ряде воспалительных заболеваний. Поэтому в некоторых случаях желательно уменьшить реакцию пути комплемента, включая альтернативный путь комплемента. Некоторые примеры расстройств, опосредованных путем комплемента, включают возрастную макулодистрофию (AMD), пароксизмальную ночную гемоглобинурию (PNH), рассеянный склероз и ревматоидный артрит.

Возрастная макулодистрофия (AMD) является ведущей причиной потери зрения в промышленно развитых странах. Основываясь на ряде генетических исследований, есть данные о связи между каскадом комплемента и макулярной дегенерацией. Индивидуумы с мутациями в гене, кодирующем фактор комплемента H, имеют пятикратный повышенный риск макулярной дегенерации, и индивидуумы с мутациями в генах других комплементарных факторов также имеют повышенный риск AMD. Индивидуумы с мутантным фактором H также имеют повышенный уровень C-реактивного белка, маркера воспаления. Без адекватного функционирования фактора H альтернативный путь каскада комплемента чрезмерно активируется, что приводит к повреждению клеток. Таким образом, в этих обстоятельствах желательно ингибирование альтернативного пути.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (PNH) - это доброкачественное гематологическое расстройство, характеризующееся ростом гемопоэтических стволовых клеток и чрезмерной продукцией зрелых клеток крови, которые испытывают недостаток в некоторых поверхностных белках. Эритроциты при PNH не способны модулировать активацию их поверхностного комплемента, что приводит к типичной отличительной черте PNH - хронической активации опосредованной комплементом внутрисосудистой анемии. Анти-C5

антитело экулизумаб (Soliris®) от Alexion Pharmaceutical в настоящее время является единственным комплемент-специфическим антителом на рынке и является первым и единственным одобренным лечением пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH). Экулизумаб также одобрен для атипичного гемолитико-уремического синдрома (aHUS). Тем не менее, у многих пациентов, которые лечились экулизумабом, сохраняется анемия, и многие пациенты продолжают нуждаться в переливании крови. Кроме того, лечение экулизумабом требует пожизненных внутривенных инъекций. Таким образом, существует неудовлетворенная потребность в разработке новых ингибиторов пути комплемента.

Другие расстройства, которые связаны с каскадом комплемента, включают aHUS, гемолитико-уремический синдром (HUS), аневризму брюшной аорты, осложнения гемодиализа, гемолитическую анемию или гемодиализ, нейромиелит зрительного нерва (NMO), миастению гравис (MG), жировую дегенерацию печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH), воспаление печени, цирроз, печеночную недостаточность, дерматомиозит и амиотрофический латеральный склероз.

Фактор D является важной целью для ингибирования или регуляции каскада комплемента из-за его ранней и существенной роли в альтернативном пути комплемента и его потенциальной роли в усилении сигнала в классическом и лектиновом путях активации комплемента. Ингибирование фактора D эффективно прерывает путь и подавляет образование мембраноатакующего комплекса.

Несмотря на то, что были предприняты первые попытки разработать ингибиторы фактора D, в настоящее время в клинических исследованиях нет низкомолекулярных ингибиторов фактора D. Примеры ингибиторов фактора D или пролильных соединений описаны в следующих раскрытиях.

Патент США No. 6653340 на имя Biocryst Pharmaceuticals с названием “Compounds useful in the complement, coagulat and kallikrein pathways and method for their preparation” описывает конденсированные бициклические кольцевые соединения, которые являются сильнодействующими ингибиторами фактора D. Развитие ингибитора фактора D BCX1470 прекращено из-за неспецифичности и короткого времени полужизни соединения.

Патентная публикация на имя Novartis PCT WO2012/093101 с названием “Indole compounds or analogues thereof useful for the treatment of age-related macular degeneration” описывает некоторые ингибиторы фактора D. Дополнительные ингибиторы фактора D описаны в патентных публикациях Novartis PCT WO2014/002051, WO2014/002052, WO2014/002053,

WO2014/002054, WO2014/002057, WO2014/002058, WO2014/002059, WO2014/005150 и WO2014/009833.

Патентная публикация на имя Bristol-Myers Squibb PCT WO2004/045518 с названием “Open chain prolyl urea-related modulators of androgen receptor function” описывает соединения с открытой цепью, относящиеся к пролил-мочевине и тиомочевине, для лечения состояний, связанных с андрогенным рецептором, таких как возрастные заболевания, например, саркопения.

Патентная публикация на имя Japan Tobacco Inc. PCT WO1999/048492 с названием “Amide derivatives and nociceptin antagonists” описывает соединения с пролин-подобным ядром и ароматическими заместителями, связанными с пролиновым ядром через амидные связи, полезные для лечения боли.

Патентная публикация на имя Ferring B.V. и Yamanouchi Pharmaceutical Co. lTD. PCT WO1993/020099 с названием “CCK and/or gastrin receptor ligands” описывает соединения с пролин-подобным ядром и гетероциклическими заместителями, связанными с пролиновым ядром через амидные связи, для лечения, например, желудочных расстройств или боли.

Патентная публикация Alexion Pharmaceuticals PCT WO1995/029697 с названием “Methods and compositions for the treatment of glomerulonephritis and other inflammatory diseases” раскрывает антитела, направленные на C5 пути комплемента для лечения гломерулонефрита и воспалительных состояний, связанных с патологической активацией системы комплемента.

25 февраля 2015 Achillion Pharmaceuticals подала заявку на патент PCT No. PCT/US2015/017523 и заявку на патент США No. 14/631,090 с названием “Alkyne Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders”; заявку на патент PCT No. PCT/US2015/017538 и заявку на патент США No. 14/631,233 с названием “Amide Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders”; заявку на патент PCT No. PCT/US2015/017554 и заявку на патент США No. 14/631,312 с названием “Amino Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders”; заявку на патент PCT No. PCT/US2015/017583 и заявку на патент США No. 14/631,440 с названием “Carbamate, Ester, and Ketone Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders”; заявку на патент PCT No. PCT/US2015/017593 и заявку на патент США No. 14/631,625 с названием “Aryl, Heteroaryl, and Heterocyclic Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders”; заявку на патент PCT No. PCT/US2015/017597 и заявку на патент США No. 14/631,683 с названием “Ether Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders”; заявку на патент PCT No. PCT/US2015/017600 и заявку на патент США No. 14/631,785 с названием

“Phosphonate Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders”; и заявку на патент PCT No. PCT/US2015/017609 и заявку на патент США No. 14/631,828 с названием “Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders.”

Учитывая широкий спектр медицинских расстройств, вызванных пагубными иммунными или воспалительными реакциями, необходимы новые применения и соединения для лечения. В одном аспекте новые применения и соединения необходимы для опосредования пути комплемента и, например, которые действуют как ингибиторы фактора D для лечения расстройств у пациента, включая человека, связанные с нарушением регуляции каскада комплемента или с нежелательным результатом каскада комплемента, осуществляющего свою нормальную функцию.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В первом варианте осуществления изобретение относится к применению соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или композиции, где R^{12} или R^{13} в группе A представляет собой арил, гетероарил или гетероцикл, включая соединения, приведенные в Таблице 1, для лечения расстройства у пациента, обычно человека, где данное расстройство выбрано из группы, раскрытой в Подробном описании, часть IV, раздел A. Соединения Таблицы 1 были впервые раскрыты в заявке на патент PCT No. PCT/US2015/017593 и заявке на патент США № 14/631,625 с названием «Aryl, Heteroaryl, and Heterocyclic Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders», однако, не для назначений, указанных в настоящем Подробном описании, часть IV, раздел A. Соединение предоставляется в эффективном количестве для лечения расстройства и необязательно в фармацевтически приемлемом носителе. Поэтому, в частности, этот первый вариант осуществления включает применения соединений для лечения расстройства, выбранного из группы, раскрытой в Подробном описании, часть IV, раздел A.

Неограничивающие примеры расстройств, описанных в Подробном описании, часть IV, раздел A, включают: жировую дистрофию печени и состояния, происходящие из жировой дистрофии печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH), воспаление печени, цирроз, печеночную недостаточность, дерматомиозит и амиотрофический латеральный склероз. В другом варианте осуществления расстройств раздела A активное соединение используется для модуляции иммунного ответа до, во время или после хирургической операции, или другой медицинской процедуры, или в качестве дополнительной терапии для ослабления иммунной или воспалительной реакции во время фармацевтической или

биофармацевтической лекарственной терапии, переливания крови или другого введения аллогенных тканей или жидкости. В одном варианте осуществления предлагается способ раздела A для лечения или профилактики цитокиновых или воспалительных реакций в ответ на введение биотерапевтических средств (например, терапия CAR T-клетками) пациенту путем введения эффективного количества указанного в настоящем документе соединения или его фармацевтически приемлемой соли необязательно в фармацевтически приемлемом носителе.

Неограничивающие примеры расстройств в Подробном описании, часть IV, раздел B настоящего изобретения включают пароксизмальную ночную гемоглобинурию (PNH), ревматоидный артрит, рассеянный склероз, возрастную макулодистрофию (AMD), дегенерацию сетчатки, другие офтальмологические заболевания (например, географическую атрофию сетчатки), респираторное заболевание или сердечно-сосудистое заболевание. В одном аспекте активное соединение или его соль или композиция могут быть использованы для лечения медицинских расстройств, которые опосредуются либо дисфункциональным каскадом реакций комплемента, либо расстройством или аномалией клетки, которая негативно влияет на способность клетки участвовать или реагировать на нормальную активность комплемента, например, включая, но не ограничиваясь этим, сохранение некоторых клеток от опосредованного комплементом лизиса. PNH является одним из примеров такого расстройства, при котором в эритроцитах хозяина отсутствует ген PIG-A, который экспрессирует белок, защищающий клетки крови от опосредованного комплементом лизиса. Другие варианты осуществления расстройств раздела B включают нарушения, связанные с комплементом, которые индуцируются взаимодействиями антитело-антиген, компонентом иммунного или аутоиммунного заболевания, наследственным ангионевротическим отеком, синдромом капиллярной утечки, атипичным гемолитическо-уремическим синдромом (aHUS), гемолитическо-уремическим синдромом (HUS), аневризмой брюшной аорты, осложнениями гемодиализа, гемолитической анемией и гемодиализом.

Во втором варианте осуществления изобретения арильное, гетероарильное или гетероциклическое соединение выбрано из Таблицы 2 или активного соединения, которое получено из или состоит из фрагментов, выбранных из Фиг. 1B, 1C, 2B, 2C, 2D, 2E, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N и 6A; и необязательно 4B, 4C, 4D и 4E, или его фармацевтически приемлемой композиции, соли, изотопического аналога или пролекарства для лечения иммунного или воспалительного расстройства у пациента, обычно человека, включая расстройство, выбранное из группы, раскрытой в Подробном описании, часть IV,

раздел А или В. В одном варианте осуществления соединение из Таблицы 2 или активное соединение, которое получено из или состоит из фрагментов на указанных Фигурах, используется для лечения расстройства, связанного с дисфункцией, включая повышенную активность пути активации комплемента, которое включает введение эффективного количества соединения, выбранного из Таблицы 2, или активного соединения, полученного из или состоящего из фрагментов на указанных Фигурах, или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, как описано более подробно ниже. В одном варианте осуществления расстройство связано с альтернативным путем каскада реакций комплемента. В еще одном варианте расстройство связано с классическим путем каскада реакций комплемента. В дополнительном варианте осуществления расстройство связано с лектиновым путем активации комплемента. В одном варианте осуществления соединение из Таблицы 2 или активное соединение, полученное из или состоящее из фрагментов на указанных Фигурах, используется для уменьшения или ингибирования негативной активности комплемента у пациента путем введения эффективного количества подходящим способом пациенту, нуждающемуся в этом. Следовательно, в частности, этот второй вариант осуществления включает типы соединения и использование этих типов для лечения расстройств, выбранных из группы, раскрытой в Подробном описании, часть IV, раздел А или В.

В третьем варианте осуществления изобретения предлагается арильное, гетероарильное или гетероциклическое соединение, выбранное из Таблицы 3, или его фармацевтически приемлемая композиция, соль, изотопический аналог или пролекарство для лечения иммунного или воспалительного расстройства у пациента, обычно человека, включая расстройство, выбранное из группы, раскрытой в Подробном описании, часть IV, раздел А или В. В одном варианте осуществления соединение из Таблицы 3 используется для лечения расстройства, связанного с дисфункцией, включая повышенную активность, пути активации комплемента, которое включает введение эффективного количества соединения, выбранного из Таблицы 3, или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, как описано более подробно ниже. В одном варианте осуществления расстройство связано с альтернативным путем каскада реакций комплемента. В еще одном варианте расстройство связано с классическим путем каскада реакций комплемента. В дополнительном варианте осуществления расстройство связано с лектиновым путем активации комплемента. В одном варианте осуществления соединение, выбранное из Таблицы 3, используется для уменьшения или ингибирования негативной активности

комплемента у пациента путем введения эффективного количества подходящим способом пациенту, нуждающемуся в этом. Следовательно, в частности, этот третий вариант осуществления включает типы соединения и использование этих типов для лечения расстройства, выбранного из группы, раскрытой в Подробном описании, часть IV, раздел A или B.

В четвертом варианте осуществления изобретения предложено арильное, гетероарильное или гетероциклическое соединение, которое получено из или состоит из фрагментов, выбранных из Фиг. 1D, 1E, 5, 6A, 7A, 7B, 7C, 7D, 7E и 8; и необязательно 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; или его фармацевтически приемлемой композиции, соли, изотопического аналога или пролекарства для лечения иммунного или воспалительного расстройства у пациента, обычно человека, включая расстройство, выбранное из группы, раскрытой в Подробном описании, часть IV, раздел A. В одном варианте осуществления соединение, которое получено из или состоит из фрагментов, выбранных из Фиг. 1D, 1E, 5, 6A, 7A, 7B, 7C, 7D, 7, и 8; и необязательно 4B, 4C, 4D, 4E или 4F, используется для лечения расстройства, связанного с дисфункцией, включая повышенную активность, пути активации комплемента, которое включает введение эффективного количества соединения, или варианта осуществления активного соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, как описано более подробно ниже. В одном варианте осуществления расстройство связано с альтернативным путем каскада реакций комплемента. В еще одном варианте расстройство связано с классическим путем каскада реакций комплемента. В дополнительном варианте осуществления расстройство связано с лектиновым путем активации комплемента. В одном варианте осуществления соединение, представленное в настоящем документе, используется для уменьшения или ингибирования негативной активности комплемента у пациента путем введения эффективного количества подходящим способом пациенту, нуждающемуся в этом. Следовательно, в частности, этот четвертый вариант осуществления включает применение этих соединений для лечения расстройства, выбранного из группы, раскрытой в Подробном описании, часть IV, раздел A.

В пятом варианте осуществления изобретения предложено арильное, гетероарильное или гетероциклическое соединение, которое получено из или состоит из фрагментов, выбранных из Фиг. 1B, 1C, 1D, 1E, 3A, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 3O, 3P, 3Q, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 7F или 7I; и необязательно 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; или его фармацевтически приемлемой композиции, соли, изотопического аналога или пролекарства для лечения иммунного или воспалительного расстройства у пациента, обычно человека, включая

расстройство, выбранное из группы, раскрытой в Подробном описании, часть IV, раздел A или B. В одном варианте осуществления соединение, которое получено из или состоит из фрагментов, выбранных из Фиг. 1B, 1C, 1D, 1E, 3A, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 3O, 3P, 3Q, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 7F или 7I; и необязательно 4B, 4C, 4D, 4E или 4F, используется для лечения расстройства, связанного с дисфункцией, включая повышенную активность, пути активации комплемента, которое включает введение эффективного количества соединения, или варианта осуществления активного соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, как описано более подробно ниже. В одном варианте осуществления расстройство связано с альтернативным путем каскада реакций комплемента. В еще одном варианте расстройство связано с классическим путем каскада реакций комплемента. В дополнительном варианте осуществления расстройство связано с лектиновым путем активации комплемента. В одном варианте осуществления соединение, представленное в настоящем документе, используется для уменьшения или ингибирования негативной активности комплемента у пациента путем введения эффективного количества подходящим способом пациенту, нуждающемуся в этом. Следовательно, в частности, этот пятый вариант осуществления включает типы соединений и применения этих типов для лечения расстройства, выбранного из группы, раскрытой в Подробном описании, часть IV, раздел A или B.

В шестом варианте осуществления изобретения предложено арильное, гетероарильное или гетероциклическое соединение, которое получено из или состоит из фрагментов, выбранных из Фиг. 1B, 1C, 1D, 1E, 3A, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 3O, 3P, 3Q, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 7 Г, 7H и 8; и необязательно 4B, 4C, 4D, 4E и 4F; или его фармацевтически приемлемой композиции, соли, изотопического аналога или пролекарства для лечения иммунного или воспалительного расстройства у пациента, обычно человека, включая расстройство, выбранное из группы, раскрытой в Подробном описании, часть IV, раздел A. В одном варианте осуществления соединение, которое получено из или состоит из фрагментов, выбранных из Фиг. 1B, 1C, 1D, 1E, 3A, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 3O, 3P, 3Q, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 7 Г, 7H и 8; и необязательно 4B, 4C, 4D, 4E и 4F, используется для лечения расстройства, связанного с дисфункцией, включая повышенную активность, пути активации комплемента, которое включает введение эффективного количества соединения, или варианта осуществления активного соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, как описано более подробно ниже. В одном варианте осуществления расстройство связано с альтернативным путем

каскада реакций комплемента. В еще одном варианте расстройство связано с классическим путем каскада реакций комплемента. В дополнительном варианте осуществления расстройство связано с лектиновым путем активации комплемента. В одном варианте осуществления соединение, представленное в настоящем документе, используется для уменьшения или ингибирования негативной активности комплемента у пациента путем введения эффективного количества подходящим способом пациенту, нуждающемуся в этом. Следовательно, в частности, этот шестой вариант осуществления включает применения этих типов для лечения расстройства, выбранного из группы, раскрытой в Подробном описании, часть IV, раздел A.

В седьмом варианте осуществления изобретения арильное, гетероарильное или гетероциклическое соединение, как описано и используется в настоящем документе, выбрано из соединений, приведенных на Фиг. 9A, 9B, 9C, 9D, 9E, 9F, 9G и 9H, и Фиг. 6B и 6C; или его фармацевтически приемлемой композиции, соли, изотопического аналога или пролекарства для лечения иммунного или воспалительного расстройства у пациента, обычно человека, включая расстройство, выбранное из группы, раскрытой в Подробном описании, часть IV, раздел A или B. В одном варианте осуществления соединение из Фиг. 9A, 9B, 9C, 9D, 9E, 9F, 9G или 9H, и Фиг. 6B и 6C, используется для лечения расстройства, связанного с дисфункцией, включая повышенную активность, пути активации комплемента, которое включает введение эффективного количества соединения, выбранного из Фиг. 9A, 9B, 9C, 9D, 9E, 9F, 9G или 9H, и Фиг. 6B и 6C, или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, как описано более подробно ниже. В одном варианте осуществления расстройство связано с альтернативным путем каскада реакций комплемента. В еще одном варианте расстройство связано с классическим путем каскада реакций комплемента. В дополнительном варианте осуществления расстройство связано с лектиновым путем активации комплемента. В одном варианте осуществления соединение на Фиг. 9A, 9B, 9C, 9D, 9E, 9F, 9G или 9H, и Фиг. 6B и 6C используется для уменьшения или ингибирования негативной активности комплемента у пациента путем введения эффективного количества подходящим способом пациенту, нуждающемуся в этом. Следовательно, в частности, этот седьмой вариант осуществления включает типы соединений и применения этих типов для лечения расстройства, выбранного из группы, раскрытой в Подробном описании, часть IV, раздел A или B.

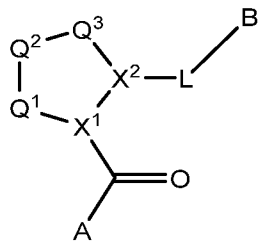
В восьмом варианте осуществления изобретения арильное, гетероарильное или гетероциклическое соединение, как описано и используется в настоящем документе, выбрано

из соединений, приведенных на Фиг. 9A, 9B, 9C, 9D, 9E, 9F, 9G и 9H, и Фиг. 6A; или его фармацевтически приемлемой композиции, соли, изотопического аналога или пролекарства для лечения иммунного или воспалительного расстройства у пациента, обычно человека, включая расстройство, выбранное из группы, раскрытой в Подробном описании, часть IV, раздел A или B. В одном варианте осуществления соединение из Фиг. 9A, 9B, 9C, 9D, 9E, 9F, 9G и 9H, и Фиг. 6A используется для лечения расстройства, связанного с дисфункцией, включая повышенную активность, пути активации комплемента, которое включает введение эффективного количества соединения, выбранного из Фиг. 9A, 9B, 9C, 9D, 9E, 9F, 9G и 9H, и Фиг. 6A, или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, как описано более подробно ниже. В одном варианте осуществления расстройство связано с альтернативным путем каскада реакций комплемента. В еще одном варианте расстройство связано с классическим путем каскада реакций комплемента. В дополнительном варианте осуществления расстройство связано с лектиновым путем активации комплемента. В одном варианте осуществления соединение на Фиг. 9A, 9B, 9C, 9D, 9E, 9F, 9G и 9H, и Фиг. 6A используется для уменьшения или ингибирования негативной активности комплемента у пациента путем введения эффективного количества подходящим способом пациенту, нуждающемуся в этом. Следовательно, в частности, этот восьмой вариант осуществления включает типы соединений и применения этих типов для лечения расстройства, выбранного из группы, раскрытой в Подробном описании, часть IV, раздел A или B.

Соединения, описанные здесь или используемые согласно данному описанию, могут быть введены любым желаемым путем в соответствии с предписанием медицинского работника, например, пероральным, местным, парентеральным, путем ингаляции или спрея, сублингвальным, через имплантат, включая офтальмологический имплантат, трансдермальным, путем буккального введения, ректальным, в виде офтальмологического раствора, инъекции, включая офтальмологическую инъекцию, внутривенным, внутриаортальным, внутричерепным, субдермальным, внутрибрюшинным, подкожным, трансназальным, подъязычным или ректальным, или другими способами, в дозированных единичных препаратах, необязательно содержащих обычные фармацевтически приемлемые носители, и в форме немедленного или контролируемого высвобождения. Для использования в глазу любое из соединений, описанных здесь, можно вводить в глаз в любой желаемой форме введения, в том числе интравитреальной, интрастромальной, интракамеральной, субтеноновой, субретинальной, ретробульбарной, перибульбарной, супрахориоидальной,

хориоидальной, субхориоидальной, конъюнктивальной, субконъюнктивальной, эписклеральной, задней юкстасклеральной, циркумбореальной и слезоточивых инъекций или путем использования слизи, муцина или слизистого барьера, в форме немедленного или контролируемого высвобождения.

Соединения Формулы I соответствуют схеме:



(I)

и их фармацевтически приемлемые соли и композиции, где:

Q^1 представляет собой $N(R^1)$ или $C(R^1R^{1'})$;

Q^2 представляет собой $C(R^2R^{2'})$, $C(R^2R^{2'})$-$C(R^2R^{2'})$, S, O, $N(R^2)$ или $C(R^2R^{2'})O$;

Q^3 представляет собой $N(R^3)$, S или $C(R^3R^{3'})$;

X^1 и X^2 независимо представляют собой N, CH или CZ, или X^1 и X^2 совместно представляют собой C=C; и

где Q^1, Q^2, Q^3, X^1 и X^2 выбраны таким образом, чтобы в результате образовалось стабильное соединение.

Любая из проиллюстрированных здесь структур, например, A, B, L или центральное ядро, может быть необязательно замещена 0, 1, 2, 3 или 4 при необходимости и независимо выбрана из R^{75}, где R^{75} выбран из водорода, галогена, гидроксила, нитро, циано, амино, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галоалкила, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алкинила, C_1-C_6тиоалкила, C_1-C_6алкокси, -JC_3-C_7циклоалкила, $-B(OH)_2$, $-JC(O)NR^9R^{23}$, $-JOSO_2OR^{21}$, $-C(O)(CH_2)_{1-4}S(O)R^{21}$, $-O(CH_2)_{1-4}S(O)NR^{21}R^{22}$, $-JOP(O)(OR^{21})(OR^{22})$, $-JP(O)(OR^{21})(OR^{22})$, $-JOP(O)(OR^{21})R^{22}$, $-JP(O)(OR^{21})R^{22}$, $-JOP(O)R^{21}R^{22}$, $-JP(O)R^{21}R^{22}$, $-JSP(O)(OR^{21})(OR^{22})$, $-JSP(O)(OR^{21})(R^{22})$, $-JSP(O)(R^{21})(R^{22})$, $-JNR^9P(O)(NHR^{21})(NHR^{22})$, $-JNR^9P(O)(OR^{21})(NHR^{22})$, $-JNR^9P(O)(OR^{21})(OR^{22})$, $-JC(S)R^{21}$, $-JNR^{21}SO_2R^{22}$, $-JNR^9S(O)NR^{10}R^{22}$, $-JNR^9SO_2NR^{10}R^{22}$, $-JSO_2NR^9COR^{22}$, $-JSO_2NR^9CONR^{21}R^{22}$, $-JNR^{21}SO_2R^{22}$, $-JC(O)NR^{21}SO_2R^{22}$, $-JC(NH_2)=NR^{22}$, $-JCH(NH_2)NR^9S(O)_2R^{22}$, $-JOC(O)NR^{21}R^{22}$, $-JNR^{21}C(O)OR^{22}$, $-JNR^{21}OC(O)R^{22}$, $-(CH_2)_{1-4}C(O)NR^{21}R^{22}$, $-JC(O)NR^{24}R^{25}$, $-JNR^9C(O)R^{21}$, $-JC(O)R^{21}$, $-JNR^9C(O)NR^{10}R^{22}$, $-CCR^{21}$, $-(CH_2)_{1-4}OC(O)R^{21}$, $-JC(O)OR^{23}$; где каждый R^{75} может быть незамещенным или замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, нитро, циано, амино, оксо, $-B(OH)_2$, $-Si(CH_3)_3$, -COOH, $-CONH_2$, $-P(O)(OH)_2$, C_1-C_6алкила, -C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), C_1-C_6алкокси, -C_0-

C_4алкил(моно- и ди-C_1-C_4алкилNR^9R^{10}), C_1-C_6алкилэфира, C_1-C_4алкиламино, C_1-C_4гидроксилалкила, C_1-C_2галоалкила, C_1-C_2галоалкокси, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-OC(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)OR^{10}$, C_1-C_2галоалкила и C_1-C_2галоалкокси, $S(O)=NHR^{21}$, SF_5, и $JC(R^9)=NR^{21}$ и SO_2OR^{21}.

R и R' (см. Фиг. 5) независимо выбраны из H, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероцикла, гетероциклоалкила, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, где каждая группа может быть необязательно замещена, или любой другой группы заместителей, которая обеспечивает желаемые свойства. В некоторых вариантах осуществления кольцо в ядре включает один или более хиральных атомов углерода. Изобретение включает применение соединений с вариантами осуществления, в которых хиральный атом углерода может быть представлен в виде энантиомера или смеси энантиомеров, включая рацемическую смесь. Когда кольцо ядра содержит более одного стереоцентра, все энантиомеры и диастереомеры включены в изобретение в качестве отдельных соединений.

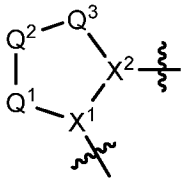
Z представляет собой F, Cl, NH_2, CH_3, CH_2D, CHD_2 или CD_3.

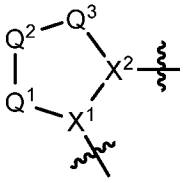
R^1, $R^{1'}$, R^2, $R^{2'}$, R^3 и $R^{3'}$ независимо выбраны в каждом случае при необходимости и только при образовании стабильного соединения, из водорода, галогена, гидроксила, нитро, циано, амино, C_1-C_6алкила, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алкинила, C_1-C_6алкокси, C_2-C_6алкинила, C_2-C_6алканоила, C_1-C_6тиоалкила, гидроксиC_1-C_6алкила, аминоC_1-C_6алкила, -C_0-C_4алкилNR^9R^{10}, $-C(O)OR^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-OC(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)OR^{10}$, C_1-C_2галоалкила и C_1-C_2галоалкокси, где R^9 и R^{10} независимо выбраны в каждом случае из водорода, C_1-C_6алкила, (C_3-C_7циклоалкил)C_0-C_4алкила, -C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил) и -O-C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил).

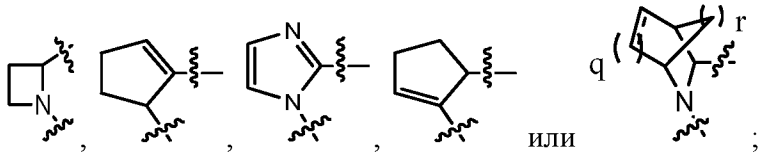
В альтернативных вариантах осуществления R^1 и $R^{1'}$ или R^3 и $R^{3'}$ могут быть взяты вместе с образованием от 3- до 6-членного карбоциклического спиро-кольца или от 3- до 6-членного гетероциклического спиро-кольца, содержащего 1 или 2 гетероатомов,независимо выбранных из N, O или S; R^2 и $R^{2'}$ могут быть взяты вместе с образованием от 3- до 6-членного карбоциклического спиро-кольца; или R^2 и $R^{2'}$ могут быть взяты вместе с образованием от 3- до 6-членного гетероциклического спиро-кольца; где каждое спиро-кольцо может быть незамещенным или замещенным 1 или более заместителями, независимо выбранными из галогена (и, в частности, F), гидроксила, циано, -COOH, C_1-C_4алкила (включая, в частности, метил), C_2-C_4алкенила, C_2-C_4алкинила, C_1-C_4алкокси, C_2-C_4алканоила, гидроксиC_1-C_4алкила, (моно- и ди-C_1-C_4алкиламино)C_0-C_4алкила, -C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), -O-C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), C_1-C_2галоалкила и C_1-C_2галоалкокси.

В альтернативных вариантах осуществления R^1 и R^2 могут быть взяты вместе с образованием 3-членного карбоциклического кольца; R^1 и R^2 могут быть взяты вместе с образованием от 4-до 6-членного карбоциклического или арильного кольца или от 4-до 6-членного гетероциклического или гетероарильного кольца, содержащего 1 или 2 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S; или R^2 и R^3, если они связаны со смежными атомами углерода, могут быть взяты вместе с образованием от 3- до 6-членного карбоциклического или арильного кольца или от 3- до 6-членного гетероциклического или гетероарильного кольца; где каждое кольцо может быть незамещенным или замещенным 1 или более заместителями, независимо выбранными из галогена (и, в частности, F), гидроксила, циано, -COOH, C_1-C_4алкила (включая, в частности, метил), C_2-C_4алкенила, C_2-C_4алкинила, C_1-C_4алкокси, C_2-C_4алканоила, гидроксиC_1-C_4алкила, (моно- и ди-C_1-C_4алкиламино)C_0-C_4алкила, -C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), -O-C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), C_1-C_2галоалкила и C_1-C_2галоалкокси.

В альтернативных вариантах осуществления R^1 и $R^{1'}$, R^2 и $R^{2'}$, или R^3 и $R^{3'}$ могут быть взяты вместе с образованием карбонильной группы. В альтернативных вариантах осуществления R^1 и R^2 или R^2 и R^3 могут быть взяты вместе с образованием углерод-углеродной двойной связи.

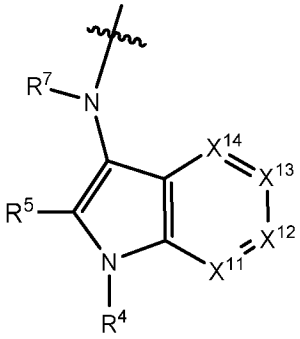
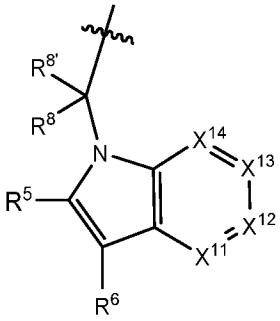
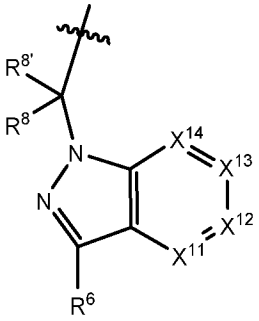
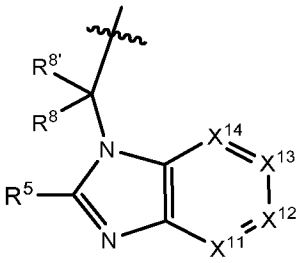
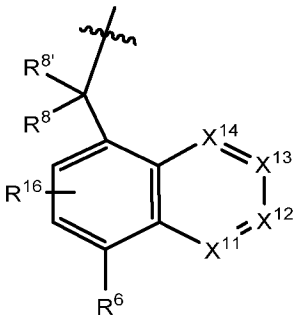
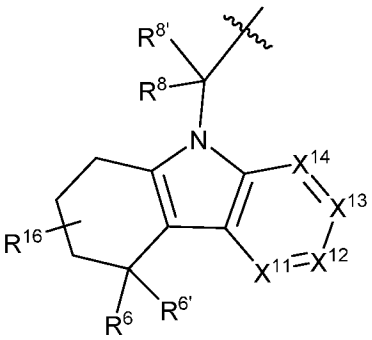
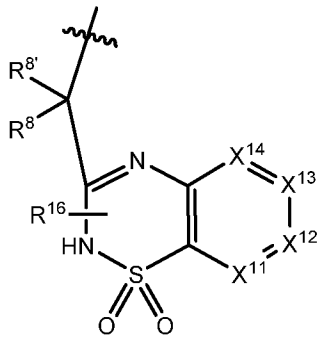
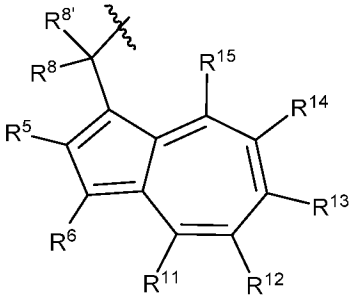
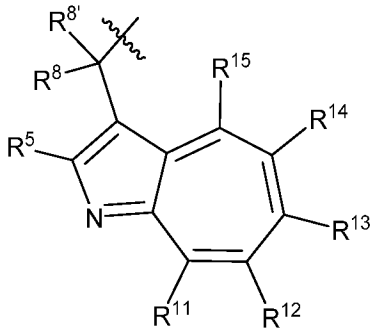
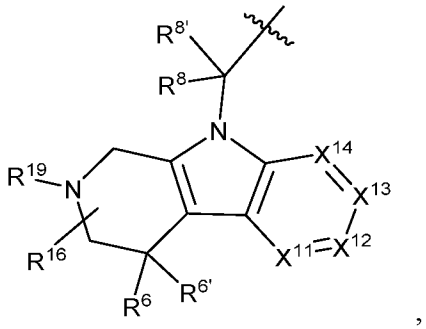
Неограничивающие примеры  кольца проиллюстрированы, например, на Фиг. 5 (любое из которых в противном случае можно заменить на R^1, $R^{1'}$, R^2, $R^{2'}$, R^3 и $R^{3'}$).

В альтернативном варианте осуществления кольцо  заменено одной из следующих структур ядра:



где q имеет значения 0, 1, 2 или 3, и r имеет значения 1, 2 или 3, ==== представляет собой одинарную или двойную связь. Примеры структур ядра приведены на Фиг. 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 3O, 3P, 3Q и 5.

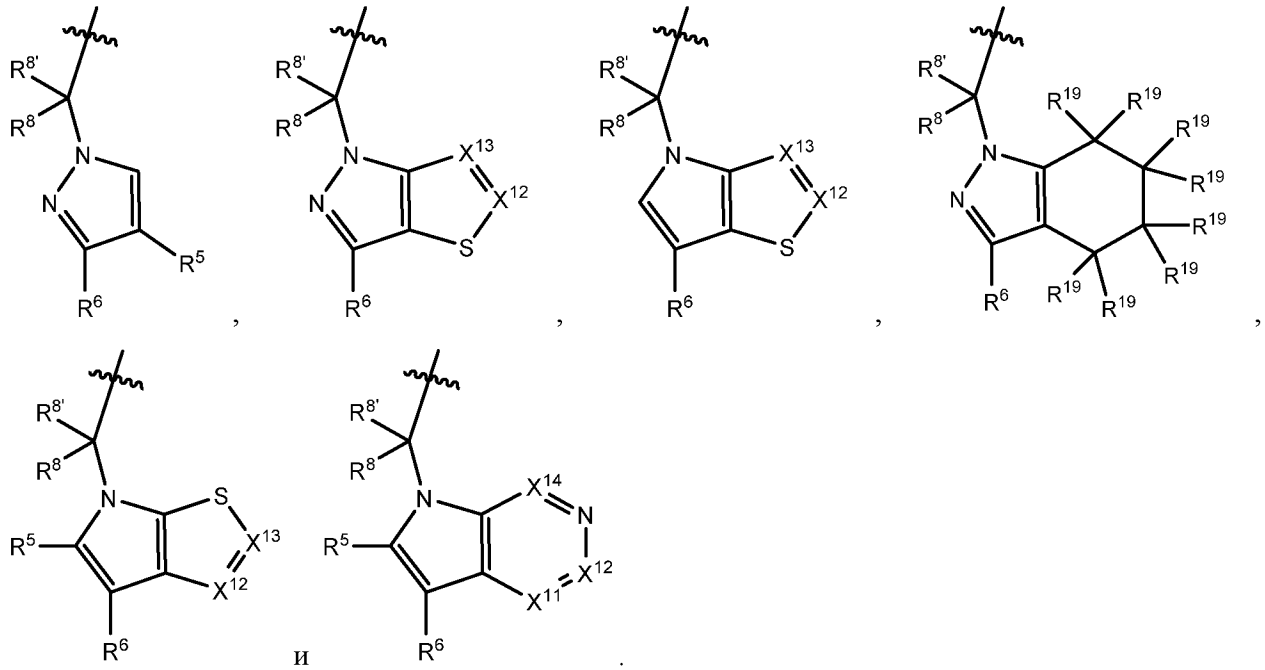
A представляет собой группу, выбранную из:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

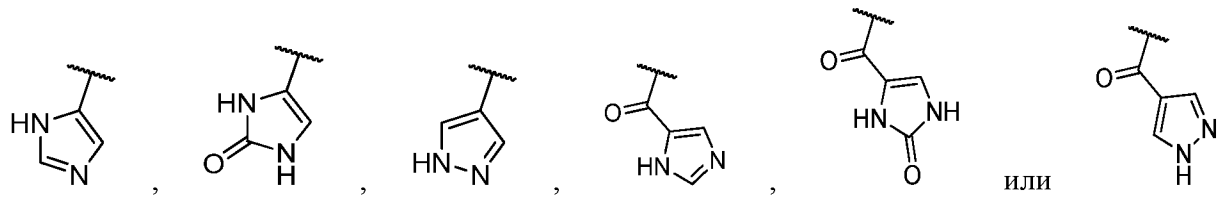
,

,



Примеры групп “A” представлены на Фиг. 1B, 1C, 1D и 1E.

R^4 выбран из -CHO, $-CONH_2$, C_2-C_6алканоила, водорода, $-SO_2NH_2$, $-C(CH_2)_2F$, $-CH(CF_3)NH_2$, C_1-C_6алкила, $-C_0$-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), $-C(O)C_0$-C_2алкил(C_3-C_7циклоалкил),



где каждый R^4, отличный от водорода, -CHO и $–CONH_2$, является незамещенным или замещенным одним или более амино, имино, галогеном, гидроксилом, циано, цианоимино, C_1-C_2алкилом, C_1-C_2алкокси, $-C_0$-C_2алкил(моно- и ди-C_1-C_4алкиламино), C_1-C_2галоалкилом и C_1-C_2галоалкокси.

R^5 и R^6 независимо выбраны из –CHO, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(CH_3)$, C_2-C_6алканоила, водорода, гидроксила, галогена, циано, нитро, -COOH, $-SO_2NH_2$, винила, C_1-C_6алкила (включая метил), C_2-C_6алкенила, C_1-C_6алкокси, $-C_0$-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), $-C(O)C_0$-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), $-P(O)(OR^9)_2$, $-OC(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)N(CH_2CH_2R^9)(R^{10})$, $-NR^9C(O)R^{10}$, фенила или от 5- до 6-членного гетероарила.

Каждый R^5 и R^6, отличный от водорода, гидроксила, циано и –COOH, является незамещенным или необязательно замещенным. Например, R^5 и R^6, отличные от водорода, гидроксила, циано и –COOH, могут быть замещены одним или более заместителями,

независимо выбраными из галогена, гидроксила, амино, имино, циано, цианоимино, C_1-C_2алкила, C_1-C_4алкокси, -C_0-C_2алкил(моно- и ди-C_1-C_4алкиламино), C_1-C_2галоалкила и C_1-C_2галоалкокси.

$R^{6'}$ представляет собой водород, галоген, гидроксил, C_1-C_4алкил, -C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил) или C_1-C_4алкокси; или R^6 и $R^{6'}$ могут быть взяты совместно с образованием оксо, виниловой или имино группы.

R^7 представляет собой водород, C_1-C_6алкил или -C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил).

R^8 и $R^{8'}$ независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксила, C_1-C_6алкила, -C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), C_1-C_6алкокси и (C_1-C_4алкиламино)C_0-C_2алкила; или R^8 и $R^{8'}$ взяты совместно с образованием оксо группы; или R^8 и $R^{8'}$ могут быть взяты совместно с атомом углерода, с которым они связаны, с образованием 3-членного карбоциклического кольца.

R^{16} отсутствует или может быть выбран из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6алкила, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алканоила, C_1-C_6алкокси, -C_0-C_4алкил(моно- и ди-C_1-C_6алкиламино), -C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), C_1-C_2галоалкила и C_1-C_2галоалкокси.

R^{19} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алканоил, -SO_2C_1-C_6алкил, (моно- и ди-C_1-C_6алкиламино)C_1-C_4алкил, -C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), -C_0-C_4алкил(C_3-C_7гетероциклоалкил), -C_0-C_4алкил(арил), C_0-C_4алкил(гетероарил), и где R^{19}, отличный от водорода, является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, амино, -COOH и –C(O)OC_1-C_4алкила.

X^{11} представляет собой N или CR^{11}.

X^{12} представляет собой N или CR^{12}.

X^{13} представляет собой N или CR^{13}.

X^{14} представляет собой N или CR^{14}.

Не более 2 X^{11}, X^{12}, X^{13} и X^{14} представляют собой N.

Одни R^{12} и R^{13} выбраны из R^{31}, и другие R^{12} и R^{13} выбраны из R^{32}. В альтернативном варианте осуществления R^{12} и R^{13} каждый независимо выбраны из фрагмента R^{32}.

R^{31} выбран из водорода, галогена, гидроксила, нитро, циано, амино, -COOH, C_1-C_2галоалкила, C_1-C_2галоалкокси, C_1-C_6алкила, -C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алканоила, C_1-C_6алкокси, C_2-C_6алкенилокси, -C(O)OR^9, C_1-C_6тиоалкила, -C_0-C_4алкилNR^9R^{10}, -C(O)NR^9R^{10}, -SO_2R^9, -$SO_2NR^9R^{10}$, -OC(O)R^9 и -C(NR^9)NR^9R^{10}, где каждый R^{31}, отличный от водорода, галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_2галоалкила и C_1-C_2галоалкокси, является незамещенным или замещенным одним или более заместителями,

независимо выбранными из галогена, гидроксила, нитро, циано, амино, -COOH, -$CONH_2$ C_1-C_2галоалкила и C_1-C_2галоалкокси, и где каждый R^{31} также необязательно замещен одним заместителем, выбранным из фенила и от 4-до 7-членного гетероцикла, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где фенил или от 4-до 7-членный гетероцикл является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6алкила, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алканоила, C_1-C_6алкокси, (моно- и ди-C_1-C_6алкиламино)C_0-C_4алкила, C_1-C_6алкилэфира, -C_0-C_4алкил)(C_3-C_7циклоалкил), C_1-C_2галоалкила и C_1-C_2галоалкокси;

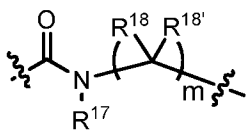
R^{32} выбран из арила; насыщенного или ненасыщенного гетероцикла (например, 5-6-членного кольца, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), где гетероцикл связан через атом углерода в гетероциклическом кольце с атомом углерода в кольце A в положении R^{12} или R^{13}; и гетероарила (например, 5-6-членного кольца, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), где арил, гетероцикл или гетероарильное кольцо могут быть необязательно замещены.

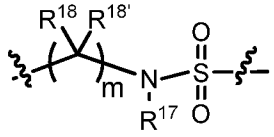
Когда A представляет собой индол или индазол, и X^{12} представляет собой N, X^{13} представляет собой CR^{13}, где R^{13} представляет собой R^{32}.

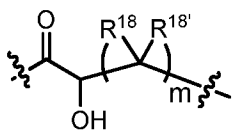
Когда A представляет собой индол или индазол, и X^{13} представляет собой N, X^{12} представляет собой CR^{12}, где R^{12} представляет собой R^{32}.

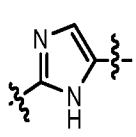
R^{11}, R^{14} и R^{15} независимо в каждом случае выбраны из водорода, галогена, гидроксила, нитро, циано, -O(PO)(OR^9)$_2$, -(PO)(OR^9)$_2$, C_1-C_6алкила, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алкинила, C_2-C_6алкенил(арил), C_2-C_6алкенил(циклоалкил), C_2-C_6алкенил(гетероцикл), C_2-C_6алкенил(гетероарил), C_2-C_6алкинила, C_2-C_6алкинил(арил), C_2-C_6алкинил(циклоалкил), C_2-C_6алкинил(гетероцикл), C_2-C_6алкинил(гетероарил), C_2-C_6алканоила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6тиоалкила, -C_0-C_4алкил(моно- и ди-C_1-C_6алкиламино), -C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), -C_0-C_4алкокси(C_3-C_7циклоалкил), C_1-C_2галоалкила и C_1-C_2галоалкокси.

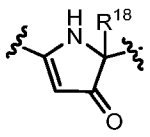
L представляет собой связь или выбран из структурных формул



,


,


,


и


,

где R^{17} представляет собой водород, C_1-C_6алкил или -C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), и R^{18} и $R^{18'}$ независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксиметила и метила; и m имеет значения 0, 1, 2 или 3.

Линкеры также показаны на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E, 4F и 4G.

B представляет собой моноциклическую или бициклическую карбоциклическую группу; моноциклическую или бициклическую карбоциклическую оксигруппу; моноциклическую, бициклическую или трициклическую гетероциклическую группу, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и от 4 до 7 кольцевых атомов в кольце; C_2-C_6алкенил; C_2-C_6алкинил; –(C_0-C_4алкил)(арил); –(C_0-C_4алкил)(гетероарил) или –(C_0-C_4алкил)(бифенил), и B является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из R^{33} и R^{34}, и 0 или 1 заместителями, выбранными из R^{35} и R^{36}.

R^{33} независимо выбран из галогена, гидроксила, -COOH, циано, C_1-C_6алкила, C_2-C_6алканоила, C_1-C_6алкокси, -C_0-C_4алкилNR^9R^{10}, -SO_2R^9, C_1-C_2галоалкила и C_1-C_2галоалкокси.

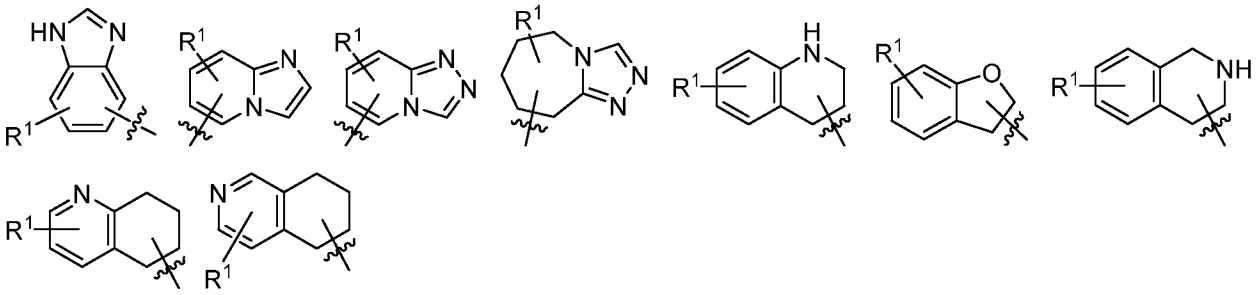
R^{34} независимо выбран из нитро, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алкинила, C_1-C_6тиоалкила, -JC_3-C_7циклоалкила, -$B(OH)_2$, -J$C(O)NR^9R^{23}$,-JOSO_2OR^{21}, -$C(O)(CH_2)_{1\text{-}4}S(O)R^{21}$, -$O(CH_2)_{1\text{-}4}S(O)NR^{21}R^{22}$, -J$OP(O)(OR^{21})(OR^{22})$, -J$P(O)(OR^{21})(OR^{22})$, -J$OP(O)(OR^{21})R^{22}$, -J$P(O)(OR^{21})R^{22}$, -J$OP(O)R^{21}R^{22}$, -J$P(O)R^{21}R^{22}$, -J$SP(O)(OR^{21})(OR^{22})$, -J$SP(O)(OR^{21})(R^{22})$, -J$SP(O)(R^{21})(R^{22})$, -J$NR^9P(O)(NHR^{21})(NHR^{22})$, -J$NR^9P(O)(OR^{21})(NHR^{22})$, -J$NR^9P(O)(OR^{21})(OR^{22})$, -J$C(S)R^{21}$, -J$NR^{21}SO_2R^{22}$, -J$NR^9S(O)NR^{10}R^{22}$, -J$NR^9SO_2NR^{10}R^{22}$, -J$SO_2NR^9COR^{22}$, -J$SO_2NR^9CONR^{21}R^{22}$, -J$NR^{21}SO_2R^{22}$, -J$C(O)NR^{21}SO_2R^{22}$, -J$C(NH_2)NR^{22}$, -J$C(NH_2)NR^9S(O)_2R^{22}$, -J$OC(O)NR^{21}R^{22}$, -J$NR^{21}C(O)OR^{22}$, -J$NR^{21}OC(O)R^{22}$, -$(CH_2)_{1\text{-}4}C(O)NR^{21}R^{22}$, -J$C(O)NR^{24}R^{25}$, -J$NR^9C(O)R^{21}$, -J$C(O)R^{21}$, -J$NR^9C(O)NR^{10}R^{22}$, -J$CCR^{21}$, -$(CH_2)_{1\text{-}4}OC(O)R^{21}$ и -J$C(O)OR^{23}$; где каждый R^{34} может быть незамещенным или замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, нитро, циано, амино, оксо, -$B(OH)_2$, -$Si(CH_3)_3$, -COOH, -$CONH_2$, -$P(O)(OH)_2$, C_1-C_6алкила, -C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), C_1-C_6алкокси, -C_0-C_2алкил(моно- и ди-C_1-C_4алкиламино), C_1-C_6алкилэфира, C_1-C_4алкиламино, C_1-C_4гидроксилалкила, C_1-C_2галоалкила и C_1-C_2галоалкокси.

R^{35} независимо выбран из нафтила, нафтилокси, инданила, (4-7-членного гетероциклоалкил)C_0-C_4алкила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, и бициклического гетероцикла, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и содержащего от 4 до 7 кольцевых атомов в каждом кольце; где каждый R^{35} является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6алкила, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алканоила, C_1-C_6алкокси, (моно- и ди-C_1-C_6алкиламино)C_0-C_4алкила, C_1-C_6алкилэфира, -C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), -SO_2R^9, C_1-C_2галоалкила и C_1-C_2галоалкокси.

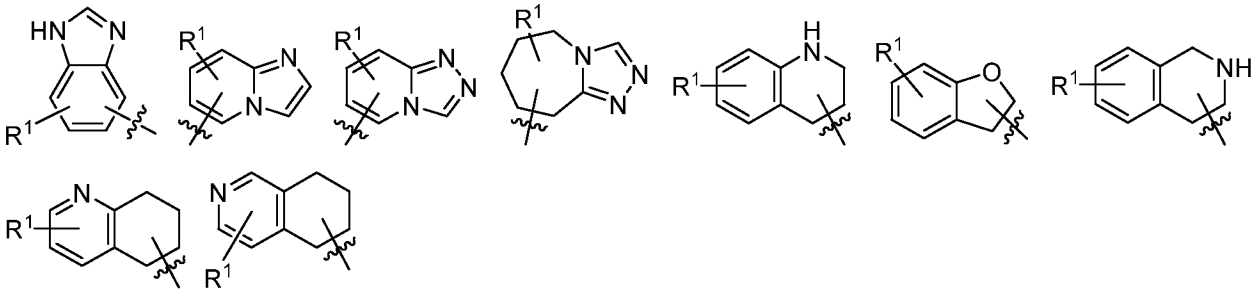
R^{36} независимо выбран из тетразолила, (фенил)C_0-C_2алкила, (фенил)C_1-C_2алкокси, фенокси и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O, B и S, где каждый R^{36} является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6алкила, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алканоила, C_1-C_6алкокси, (моно- и ди-C_1-C_6алкиламино)C_0-C_4алкила, C_1-C_6алкилэфира, -C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), -SO_2R^9, -$OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$, –$Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$, C_1-C_2галоалкила и C_1-C_2галоалкокси.

В одном варианте осуществления R^{36} представляет собой –$S(O)_2R^{21}$.

В одном дополнительном альтернативном варианте осуществления B выбран из:



В одном дополнительном альтернативном варианте осуществления R^{36} выбран из:



В одном варианте осуществления R^1 выбран из F, Cl, Br и C_1-C_6алкила.

В одном варианте осуществления R^1 выбран из гидроксила и C_1-C_6алкокси.

В одном варианте осуществления R^1 выбран из C_2-C_6алкинила, C_2-C_6алканоила и C_1-C_6тиоалкила.

В одном варианте осуществления R^1 выбран из аминоC_1-C_6алкила и -C_0-C_4алкилNR^9R^{10}.

R^{21} и R^{22} независимо в каждом случае выбраны из водорода, гидроксила, циано, амино, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галоалкила, C_1-C_6алкокси, (C_3-C_7циклоалкил)C_0-C_4алкила, (фенил)C_0-C_4алкила, -C_1-C_4алкил$OC(O)OC_1$-C_6алкила, -C_1-C_4алкил$OC(O)C_1$-C_6алкила, -C_1-C_4алкил$C(O)OC_1$-C_6алкила, (4-7-членного гетероциклоалкил)C_0-C_4алкила, имеющего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и (5- или 6-членный ненасыщенный или

ароматический гетероцикл)C_0-C_4алкила, имеющего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и каждый R^{21} и R^{22} может быть необязательно замещен.

R^{23} независимо в каждом случае выбран из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галоалкила, (арил)C_0-C_4алкила, (C_3-C_7циклоалкил)C_0-C_4алкила, (фенил)C_0-C_4алкила, (4-7-членный гетероциклоалкил)C_0-C_4алкила, имеющего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и (5- или 6-членный ненасыщенный или ароматический гетероцикл)C_0-C_4алкила, имеющего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и каждый R^{23} может быть необязательно замещен.

R^{24} и R^{25} взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием от 4-до 7-членной моноциклической гетероциклоалкильной группы, или от 6- до 10-членной бициклической гетероциклической группы, имеющей конденсированные, спиро или мостиковые кольца, и каждый R^{24} и R^{25} может быть необязательно замещен.

J независимо в каждом случае выбран из ковалентной связи, C_1-C_4алкилена, -OC_1-C_4алкилена, C_2-C_4алкенилена и C_2-C_4алкинилена.

Таким образом, настоящее изобретение включает, по меньшей мере, следующие отличительные признаки:

(a) гетероарильное соединение Формулы I, включая соединения, которые перечислены в Таблице 1, согласно данному описанию, и его фармацевтически приемлемые соли и пролекарства для использования при лечении или для предотвращения расстройства, приведенного в подробном описании, часть IV, раздел A, включая, но не ограничиваясь ими, развитие жировой дегенерации печени и состояний, вызванных жировой дегенерацией печени, таких как неалкогольный стеатогепатит (NASH), воспаление печени, цирроз, печеночная недостаточность; дерматомиозит; амиотрофический латеральный склероз; и цитокины или воспалительные реакции в ответ на биотерапевтические препараты (например, CAR-T-клеточная терапия);

(b) гетероарильное соединение в Таблице 2 или Таблице 3 или активное соединение, которое получено из или состоит из фрагментов, выбранных из Фиг. 1B, 1C, 2B, 2C, 2D, 2E, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 6A и необязательно 4B, 4C, 4D, 4E или 4F, согласно данному описанию, и его фармацевтически приемлемые соли и пролекарства для использования при лечении или для предотвращения расстройства, приведенного в подробном описании, часть IV, раздел A, включая, но не ограничиваясь ими, развитие жировой дегенерации печени и состояний, вызванных жировой дегенерацией печени, таких как неалкогольный стеатогепатит (NASH), воспаление печени, цирроз, печеночная

недостаточность, дерматомиозит; амиотрофический латеральный склероз; и цитокины или воспалительные реакции в ответ на биотерапевтические препараты (например, CAR-T-клеточная терапия);

(c) гетероарильное соединение в Таблице 2 или Таблице 3 или вариант осуществления активного соединения, как описано на Рис. 1B, 1C, 2B, 2C, 2D, 2E, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 6A и необязательно 4B, 4C, 4D, 4E или 4F, согласно данному описанию, и его фармацевтически приемлемые соли и пролекарства для использования при лечении или для предотвращения расстройства, приведенного в подробном описании, часть IV, раздел B настоящего изобретения, включая, но не ограничиваясь ими, пароксизмальную ночную гемоглобинурию (PNH), ревматоидный артрит, рассеянный склероз, возрастную макулодистрофию (AMD), дегенерацию сетчатки, другие офтальмологические заболевания (например, географическую атрофию сетчатки), респираторное заболевание или сердечно-сосудистое заболевание;

(d) фармацевтически приемлемая композиция эфирного соединения из Таблицы 2 или Таблицы 3 или эфирного соединения, которое получено из или состоит из фрагментов, выбранных из Фиг. 1B, 1C, 2B, 2C, 2D, 2E, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 6A и необязательно 4B, 4C, 4D, 4E или 4F, или его фармацевтически приемлемая соль в фармацевтически приемлемом носителе;

(e) эфирное соединение, выбранное из Таблицы 2 или Таблицы 3, или соединение, которое получено из или состоит из фрагментов, выбранных из Фиг. 1B, 1C, 2B, 2C, 2D, 2E, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 6A и необязательно 4B, 4C, 4D, 4E или 4F, согласно данному описанию, и его фармацевтически приемлемые соли, пролекарства и фармацевтически приемлемые композиции;

(f) гетероарильное соединение, выбранное из Таблицы 2 или Таблицы 3, или соединение, которое получено из или состоит из фрагментов, выбранных из Фиг. 1B, 1C, 2B, 2C, 2D, 2E, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 6A и необязательно 4B, 4C, 4D, 4E или 4F, согласно данному описанию, и его фармацевтически приемлемые соли и пролекарства для использования при лечении или для профилактики нарушений, опосредованных путем активации комплемента, и например, каскадным Фактором D;

(g) применение соединения Формулы I, включая соединения, перечисленные в Таблице 1, согласно данному описанию, и его фармацевтически приемлемых соли и пролекарства при изготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики расстройства, указанного в подробном описании, часть IV, раздел A, включая, но не ограничиваясь ими,

развитие жировой дегенерации печени и состояний, вызванных жировой дегенерацией печени, таких как неалкогольный стеатогепатит (NASH), воспаление печени, цирроз, печеночная недостаточность; дерматомиозит; амиотрофический латеральный склероз; и цитокины или воспалительные реакции в ответ на биотерапевтические препараты (например, CAR-T-клеточная терапия);

(h) применение соединения из Таблицы 2 или Таблицы 3, которое получено из или состоит из фрагментов, выбранных из Фиг. 1B, 1C, 2B, 2C, 2D, 2E, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 6A и необязательно 4B, 4C, 4D, 4E или 4F, согласно данному описанию, и его фармацевтически приемлемых соли и пролекарства при изготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики расстройства, указанного в подробном описании, часть IV, раздел A, включая, но не ограничиваясь ими, развитие жировой дегенерации печени и состояний, вызванных жировой дегенерацией печени, таких как неалкогольный стеатогепатит (NASH), воспаление печени, цирроз, печеночная недостаточность; дерматомиозит; амиотрофический латеральный склероз; и цитокины или воспалительные реакции в ответ на биотерапевтические препараты (например, CAR-T-клеточная терапия);

(i) применение соединения из Таблицы 2 или Таблицы 3 или соединения, которое получено из или состоит из фрагментов, выбранных из Фиг. 1B, 1C, 2B, 2C, 2D, 2E, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 6A и необязательно 4B, 4C, 4D, 4E или 4F, согласно данному описанию, и его фармацевтически приемлемых соли и пролекарства при изготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики расстройства, указанного в подробном описании, часть IV, раздел B настоящего изобретения, включая, но не ограничиваясь ими, пароксизмальную ночную гемоглобинурию (PNH), ревматоидный артрит, рассеянный склероз, возрастную макулодистрофию (AMD), дегенерацию сетчатки, другие офтальмологические заболевания (например, географическую атрофию сетчатки), респираторное заболевание или сердечно-сосудистое заболевание;

(j) способ изготовления лекарственного средства, предназначенного для терапевтического использования для лечения или профилактики расстройства, указанного в подробном описании, часть IV, раздел A или раздел B, или, в общем случае, для лечения или профилактики расстройств, опосредованных комплементарным каскадным Фактором D, включая возрастную макулодистрофию (AMD), дегенерацию сетчатки, пароксизмальную ночную гемоглобинурию (PNH), рассеянный склероз (MS) и ревматоидный артрит (RA) и другие описанные далее расстройства, характеризующиеся тем, что соединение, выбранное

из Таблицы 2 или Таблицы 3, или соединение, которое получено из или состоит из фрагментов, выбранных из Фиг. 1B, 1C, 2B, 2C, 2D, 2E, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 6A и необязательно 4B, 4C, 4D, 4E или 4F, используется в производстве;

(k) соединение, выбранное из Таблицы 2 или Таблицы 3, или соединение, которое получено из или состоит из фрагментов, выбранных из Фиг. 1B, 1C, 2B, 2C, 2D, 2E, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 6A и необязательно 4B, 4C, 4D, 4E или 4F, согласно данному описанию находится по существу в чистом виде (например, по меньшей мере, 90 или 95%):

(l) гетероарильное соединение Формулы I, включая соединения, перечисленные в Таблице 1, согласно данному описанию, и его фармацевтически приемлемые соли и пролекарства для использования при лечении медицинского расстройства, которое является воспалительным или иммунным состоянием, расстройства, опосредованного каскадом реакций комплемента (включая дисфункциональный каскад), расстройства или патологии клетки, которая отрицательно влияет на способность клетки участвовать или реагировать на нормальную активность комплемента, или нежелательного ответа, опосредованного комплементом, на медицинское лечение, такое как хирургия или другая медицинская процедура или введение фармацевтического или биофармацевтического препарата, переливание крови или другое аллогенное введение ткани или жидкости;

(m) гетероарильное соединение из Таблицы 2 или Таблицы 3 или соединение, которое получено из или состоит из фрагментов, выбранных из Фиг. 1B, 1C, 2B, 2C, 2D, 2E, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 6A и необязательно 4B, 4C, 4D, 4E или 4F, согласно данному описанию, и его фармацевтически приемлемые соли и пролекарства для использования при лечении медицинского расстройства, которое является воспалительным или иммунным состоянием, расстройства, опосредованного каскадом реакций комплемента (включая дисфункциональный каскад), расстройства или патологии клетки, которая отрицательно влияет на способность клетки участвовать или реагировать на нормальную активность комплемента, или нежелательного ответа, опосредованного комплементом, на медицинское лечение, такое как хирургия или другая медицинская процедура или введение фармацевтического или биофармацевтического препарата, переливание крови или другое аллогенное введение ткани или жидкости;

(n) гетероарильное соединение, которое получено из или состоит из фрагментов, выбранных из Фиг. 1D или 1E; 5; 6A; 7A, 7B, 7C, 7D или 7E и 8; необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F, согласно данному описанию, и его

фармацевтически приемлемые соли и пролекарства для использования при лечении или для предотвращения расстройства, приведенного в подробном описании, часть IV, раздел A, включая, но не ограничиваясь ими, развитие жировой дегенерации печени и состояний, вызванных жировой дегенерацией печени, таких как неалкогольный стеатогепатит (NASH), воспаление печени, цирроз, печеночная недостаточность; дерматомиозит; амиотрофический латеральный склероз; и цитокины или воспалительные реакции в ответ на биотерапевтические препараты (например, CAR-T-клеточная терапия);

(o) гетероарильное соединение, которое получено из или состоит из фрагментов, выбранных из одной из следующих групп: (i) любой из Фиг. 1B, 1C, 1D или 1E; Фиг. 5; любой из Фиг. 6 и Фиг. 7F и 7I; необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F, (ii) Фиг. 1B, 1C, 1D, 1E или 1F; Фиг. 5, Фиг. 6B, 6C, любой из Фиг. 7A, 7B, 7C, 7D, 7E, 7F, 7G; и Фиг. 8; необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F, (iii) Фиг. 1B, 1C, 2B, 2C, 2D, 2E, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 3O, 3P, 3Q, 6B, 6C, необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; (iv) Фиг. 1B, 1C, 2B, 2C, 2D, 2E, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 3O, 3P, 3Q, 6B, 6C, 6D, 7F и 7I, необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; (v) Фиг. 1B, 1C, 2B, 2C, 2D, 2E, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 3O, 3P, 3Q, 6B, 6C, 6D, 7G и 7H, необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; (vi) Фиг. 9A, 9B, 9C, 9D, 9E, 9F, 9 Г, 9H и любой из Фиг. 6A, 6B, 6C, 6D; согласно данному описанию, и его фармацевтически приемлемые соли и пролекарства для использования при лечении или для предотвращения расстройства, приведенного в подробном описании, часть IV, раздел A, включая, но не ограничиваясь ими, развитие жировой дегенерации печени и состояний, вызванных жировой дегенерацией печени, таких как неалкогольный стеатогепатит (NASH), воспаление печени, цирроз, печеночная недостаточность, дерматомиозит; амиотрофический латеральный склероз; и цитокины или воспалительные реакции в ответ на биотерапевтические препараты (например, CAR-T-клеточная терапия);

(p) гетероарильное соединение, которое получено из или состоит из фрагментов, выбранных из одной из следующих групп: (i) любой из Фиг. 1B, 1C, 1D или 1E; Фиг. 5; любой из Фиг. 6A, 6B, 6C, 6D и Фиг. 7F и 7I, необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; (ii) Фиг. 1B, 1C, 1D, 1E или 1F; Фиг. 5, Фиг. 6B, 6C, любой из Фиг. 7A, 7B, 7C, 7D, 7E, 7F, 7G; и Фиг. 8, необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; (iii) Фиг. 1B, 1C, 2B, 2C, 2D, 2E, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 3O, 3P, 3Q, 6B, 6C, необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; (iv) Фиг. 1B,

1C, 2B, 2C, 2D, 2E, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 3O, 3P, 3Q, 6B, 6C, 6D, 7F и 7I, необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; (v) Фиг. 1B, 1C, 2B, 2C, 2D, 2E, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 3O, 3P, 3Q, 6B, 6C, 6D, 7G и 7H, необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; или фрагменты (vi) Фиг. 9A, 9B, 9C, 9D, 9E, 9F, 9 Г, 9H, и любой из Фиг. 6A, 6B, 6C, 6D; согласно данному описанию, и его фармацевтически приемлемые соли и пролекарства для использования при лечении или для предотвращения расстройства, приведенного в подробном описании, часть IV, раздел B настоящего изобретения, включая, но не ограничиваясь ими, пароксизмальную ночную гемоглобинурию (PNH), ревматоидный артрит, рассеянный склероз, возрастную макулодистрофию (AMD), дегенерацию сетчатки, другие офтальмологические заболевания (например, географическую атрофию сетчатки), респираторное заболевание или сердечно-сосудистое заболевание;

(q) фармацевтически приемлемая композиция соединения любого вида, состоящая из фрагментов, выбранных из одной из следующих групп: (i) любой из Фиг. 1B, 1C, 1D или 1E; Фиг. 5; любой из Фиг. 6A, 6B, 6C, 6D и Фиг. 7F и 7I; необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; (ii) Фиг. 1B, 1C, 1D, 1E или 1F; Фиг. 5, Фиг. 6B, 6C, любой из Фиг. 7A, 7B, 7C, 7D, 7E, 7F, 7G; и Фиг. 8; необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; (iii) Фиг. 1B, 1C, 2B, 2C, 2D, 2E, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 3O, 3P, 3Q, 6B, 6C, 6D, необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; (iv) Фиг. 1B, 1C, 2B, 2C, 2D, 2E, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 3O, 3P, 3Q, 6B, 6C, 6D, 7F и 7I, необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; (v) 1B, 1C, 2B, 2C, 2D, 2E, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 3O, 3P, 3Q, 6B, 6C, 6D, 7G и 7H, необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; или (vi) Фиг. 9A, 9B, 9C, 9D, 9E, 9F, 9 Г, 9H, и любой из Фиг. 6A, 6B, 6C, 6D; или его фармацевтически приемлемая соль в фармацевтически приемлемом носителе;

(r) соединение, которое получено из или состоит из фрагментов, выбранных из одной из следующих групп: (i) любой из Фиг. 1B, 1C, 1D или 1E; Фиг. 5; любой из Фиг. 6A, 6B, 6C, 6D и Фиг. 7F и 7I необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; (ii) Фиг. 1B, 1C, 1D, 1E или 1F; Фиг. 5, Фиг. 6B и 6C, любой из Фиг. 7A, 7B, 7C, 7D, 7E, 7F, 7G; и Фиг. 8; необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; (iii) Фиг. 1B, 1C, 2B, 2C, 2D, 2E, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 3O, 3P, 3Q, 6B, 6B, 6C, необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; (iv) Фиг. 1B, 1C, 2B, 2C, 2D, 2E, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 3O, 3P, 3Q, 6B, 6C, 6D, 7F и 7I,

необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; или (v) Фиг. 9A, 9B, 9C, 9D, 9E, 9F, 9 Г, и 9H, и Фиг. 6B и 6C, согласно данному описанию, и его фармацевтически приемлемые соли, пролекарства и фармацевтически приемлемые композиции;

(s) соединение, которое получено из или состоит из фрагментов, выбранных из одной из следующих групп: (i) любой из Фиг. 1B, 1C, 1D или 1E; Фиг. 5; любой из Фиг. 6A, 6B, 6C, 6D и Фиг. 7F и 7I; необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; (ii) Фиг. 1B, 1C, 1D, 1E или 1F; Фиг. 5, Фиг. 6B и 6C, любой из Фиг. 7A, 7B, 7C, 7D, 7E, 7F, 7G; и Фиг. 8; необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; (iii) Фиг. 1B, 1C, 2B, 2C, 2D, 2E, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 3O, 3P, 3Q, 6B, 6C, необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; (iv) Фиг. 1B, 1C, 2B, 2C, 2D, 2E, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 3O, 3P, 3Q, 6B, 6C, 6D, 7F и 7I, необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; (v) Фиг. 1B, 1C, 2B, 2C, 2D, 2E, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 3O, 3P, 3Q, 6B, 6C, 6D, 7G и 7H, необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; или (vi) Фиг. 9A, 9B, 9C, 9D, 9E, 9F, 9 Г, 9H, и Фиг. 6B и 6C, согласно данному описанию, и его фармацевтически приемлемые соли и пролекарства для использования при лечении или для профилактики нарушений, опосредованных путем активации комплемента, и, например, каскадным Фактором D;

(t) Применение соединения, которое получено из или состоит из фрагментов, выбранных из Фиг. 1D или 1E; 5; 6A; 7A, 7B, 7C, 7D или 7E; и 8; необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F согласно данному описанию, и его фармацевтически приемлемых соли и пролекарства при изготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики расстройства, указанного в подробном описании, часть IV, раздел A, включая, но не ограничиваясь ими, развитие жировой дегенерации печени и состояний, вызванных жировой дегенерацией печени, таких как неалкогольный стеатогепатит (NASH), воспаление печени, цирроз, печеночная недостаточность; дерматомиозит; амиотрофический латеральный склероз; и цитокины или воспалительные реакции в ответ на биотерапевтические препараты (например, CAR-T-клеточная терапия);

(u) Применение соединения, которое получено из или состоит из фрагментов, выбранных из: (i) любой из Фиг. 1B, 1C, 1D или 1E; Фиг. 5; любой из Фиг. 6A, 6B, 6C, 6D и Фиг. 7F и 7I; необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; (ii) Фиг. 1B, 1C, 1D, 1E или 1F; Фиг. 5, Фиг. 6B и 6C, любой из Фиг. 7A, 7B, 7C, 7D, 7E, 7F, 7G; и Фиг. 8; необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; (iii) Фиг. 1B, 1C, 2B, 2C, 2D, 2E, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 3O, 3P, 3Q, 6B, 6C, необязательно включая

фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; (iv) Фиг. 1B, 1C, 2B, 2C, 2D, 2E, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 3O, 3P, 3Q, 6B, 6C, 6D, 7F и 7I, необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; (v) Фиг. 1B, 1C, 2B, 2C, 2D, 2E, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 3O, 3P, 3Q, 6B, 6C, 6D, 7G и 7H, необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; или (vi) Фиг. 9A, 9B, 9C, 9D, 9E, 9F, 9 Г, 9H, и Фиг. 6B и 6C согласно данному описанию и его фармацевтически приемлемых соли и пролекарства при изготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики расстройства, указанного в подробном описании, часть IV, раздел A, включая, но не ограничиваясь ими, развитие жировой дегенерации печени и состояний, вызванных жировой дегенерацией печени, таких как неалкогольный стеатогепатит (NASH), воспаление печени, цирроз, печеночная недостаточность; дерматомиозит; амиотрофический латеральный склероз; и цитокины или воспалительные реакции в ответ на биотерапевтические препараты (например, CAR-T-клеточная терапия);

(v) Применение соединения, которое получено из или состоит из фрагментов, выбранных из: (i) любой из Фиг. 1B, 1C, 1D или 1E; Фиг. 5; любой из Фиг. 6A, 6B, 6C, 6D и Фиг. 7F и 7I; необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; (ii) Фиг. 1B, 1C, 1D, 1E или 1F; Фиг. 5, Фиг. 6B и 6C, любой из Фиг. 7A, 7B, 7C, 7D, 7E, 7F, 7G; и Фиг. 8; необязательно включая фрагменты на Фиг. 4 (iii) Фиг. 1B, 1C, 2B, 2C, 2D, 2E, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 3O, 3P, 3Q, 6B, 6C, необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; (iv) Фиг. 1B, 1C, 2B, 2C, 2D, 2E, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 3O, 3P, 3Q, 6B, 6C, 6D, 7F и 7I, необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; (v) Фиг. 1B, 1C, 2B, 2C, 2D, 2E, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 3O, 3P, 3Q, 6B, 6C, 6D, 7G и 7H, необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; или (vi) Фиг. 9A, 9B, 9C, 9D, 9E, 9F, 9 Г, 9H и Фиг. 6B и 6C, согласно данному описанию, и его фармацевтически приемлемых соли и пролекарства при изготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики расстройства, указанного в подробном описании, часть IV, раздел B настоящего изобретения, включая, но не ограничиваясь ими, пароксизмальную ночную гемоглобинурию (PNH), ревматоидный артрит, рассеянный склероз, возрастную макулодистрофию (AMD), дегенерацию сетчатки, другие офтальмологические заболевания (например, географическую атрофию сетчатки), респираторное заболевание или сердечно-сосудистое заболевание;

(w) способ изготовления лекарственного средства, предназначенного для терапевтического использования для лечения или профилактики расстройства, указанного в

подробном описании, часть IV, раздел A или раздел B, или, в общем случае, для лечения или профилактики расстройств, опосредованных комплементарным каскадным Фактором D, включая возрастную макулодистрофию (AMD), дегенерацию сетчатки, пароксизмальную ночную гемоглобинурию (PNH), рассеянный склероз (MS), и ревматоидный артрит (RA) и другие расстройства, описанные далее здесь, характеризующегося тем, что соединение, выбранное для использования, представляет собой соединение, которое получено из или состоит из фрагментов, выбранных из: (i) любой из Фиг. 1B, 1C, 1D или 1E; Фиг. 5; любой из Фиг. 6A, 6B, 6C, 6D и Фиг. 7F и 7I; необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; (ii) Фиг. 1B, 1C, 1D, 1E или 1F; Фиг. 5, Фиг. 6B и 6C, любой из Фиг. 7A, 7B, 7C, 7D, 7E, 7F, 7G; и Фиг. 8; необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; (iii) Фиг. 1B, 1C, 2B, 2C, 2D, 2E, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 3O, 3P, 3Q, 6B, 6C, необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; (iv) Фиг. 1B, 1C, 2B, 2C, 2D, 2E, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 3O, 3P, 3Q, 6B, 6C, 6D, 7F и 7I, необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; (v) Фиг. 1B, 1C, 2B, 2C, 2D, 2E, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 3O, 3P, 3Q, 6B, 6C, 6D, 7G и 7H, необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; или (vi) Фиг. 9A, 9B, 9C, 9D, 9E, 9F, 9 Г, 9H, и Фиг. 6B и 6C, согласно данному описанию используется в производстве;

(x) соединение, которое получено из или состоит из фрагментов, выбранных из: (i) любой из Фиг. 1B, 1C, 1D или 1E; Фиг. 5; любой из Фиг. 6A-D, и Фиг. 7F и 7I; необязательно включая фрагменты на Фиг. 4 (ii) Фиг. 1B, 1C, 1D, 1E или 1F; Фиг. 5, Фиг. 6B-6C, любой из Фиг. 7A-G; и Фиг. 8; необязательно включая фрагменты на Фиг. 4; (iii) Фиг. 1B, 1C, 2B, 2C, 2D, 2E, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 3O, 3P, 3Q, 6B, 6C, необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; (iv) Фиг. 1B, 1C, 2B, 2C, 2D, 2E, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 3O, 3P, 3Q, 6B, 6C, 6D, 7F и 7I, необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; или (v) Фиг. 9A, 9B, 9C, 9D, 9E, 9F, 9 Г, 9H, и Фиг. 6B и 6C, согласно данному описанию по существу в чистом виде (например, по меньшей мере, 90 или 95%);

(y) соединение, которое получено из или состоит из фрагментов, выбранных из Фиг. 1D или 1E; 5; 6A; 7A, 7B, 7C, 7D или 7E; и 8; необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; согласно данному описанию, и его фармацевтически приемлемые соли и пролекарства для использования при лечении медицинского расстройства, которое является воспалительным или иммунным состоянием, расстройства, опосредованного каскадом

реакций комплемента (включая дисфункциональный каскад), расстройства или патологии клетки, которая отрицательно влияет на способность клетки участвовать или реагировать на нормальную активность комплемента, или нежелательного ответа, опосредованного комплементом, на медицинское лечение, такое как хирургия или другая медицинская процедура или введение фармацевтического или биофармацевтического препарата, переливание крови или другое аллогенное введение ткани или жидкости; и

(z) соединение, которое получено из или состоит из фрагментов, выбранных из: (i) любой из Фиг. 1B, 1C, 1D или 1E; Фиг. 5; любой из Фиг. 6A, 6B, 6C, 6D и Фиг. 7F и 7I; необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; (ii) Фиг. 1B, 1C, 1D, 1E или 1F; Фиг. 5, Фиг. 6B и 6C, любой из Фиг. 7A, 7B, 7C, 7D, 7E ,7F, 7G; и Фиг. 8; необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; (iii) Фиг. 1B, 1C, 2B, 2C, 2D, 2E, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 3O, 3P, 3Q, 6B, 6C, необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; (iv) Фиг. 1B, 1C, 2B, 2C, 2D, 2E, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 3O, 3P, 3Q, 6B, 6C, 6D, 7F и 7I, необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; (v) Фиг. 1B, 1C, 2B, 2C, 2D, 2E, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 3O, 3P, 3Q, 6B, 6C, 6D, 7G и 7H, необязательно включая фрагменты на Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E или 4F; или (vi) Фиг. 9A, 9B, 9C, 9D, 9E, 9F, 9 Г, 9H, и Фиг. 6B и 6C, согласно данному описанию, и его фармацевтически приемлемые соли и пролекарства для использования при лечении медицинского расстройства, которое является воспалительным или иммунным состоянием, расстройства, опосредованного каскадом реакций комплемента (включая дисфункциональный каскад), расстройства или патологии клетки, которая отрицательно влияет на способность клетки участвовать или реагировать на нормальную активность комплемента, или нежелательного ответа, опосредованного комплементом, на медицинское лечение, такое как хирургия или другая медицинская процедура или введение фармацевтического или биофармацевтического препарата, переливание крови или другое аллогенное введение ткани или жидкости.

(aa) Для каждого из вышеуказанных (a)- (z) и иначе в данном случае каждая сборка фрагментов на Фиг. и каждое активное соединение, полученное из них, или их применение рассматривается и представляется конкретно и индивидуально раскрывается, поскольку такое изображение предназначено только для пространственного удобства и не предназначено для описания только одного вида или даже подвида для такого обозначения.

(bb) В другом варианте осуществления любой фрагмент “A” (Фиг. 1 B, C, D или E); любой фрагмент “B” ((Фиг. 2 B, C, D или E), Фиг. 7 (A, B, C, D, E, F, г, H или I) или Фиг. 8); любой

фрагмент ядра ((Фиг. 3 B, C, D, E, F, г, H, I, J, K, L, M, N, O, P или Q) или Фиг. 5), любой фрагмент линкера (Фиг. 4 B, C, D, E, F или г) и любой фрагмент R^{32} (Фиг. 6 A, B, C, или D) могут быть объединены для применения критерия раздела A; и объединение фрагментов из Фиг. и каждое активное соединение, полученное из них, рассматривается и представляется конкретно и индивидуально раскрывается, поскольку такое изображение предназначено только для пространственного удобства и не предназначено для описания только одного вида или даже подвида для такого обозначения;

(cc) В другом варианте осуществления любой фрагмент “A” (Фиг. 1 B, C, D или E); любой фрагмент “B” (Фиг. 2 B, C, D или E), Фиг. 7 (A, B, C, D, E, F, г, H или I) или Фиг. 8); любой фрагмент ядра (Фиг. 3 B, C, D, E, F, г, H, I, J, K, L, M, N, O, P или Q) или Фиг. 5), любой фрагмент линкера (Фиг. 4 B, C, D, E, F или г) и любой фрагмент R^{32} (Фиг. 6 A, B, C или D) могут быть объединены для применения критерия раздела B при условии, что существует, по меньшей мере, один фрагмент, выбранный из Фиг. 1 (B или C); или Фиг. 7 (F или I) ; Фиг. 4G; или Фиг. 6 (B или C); и объединение фрагментов из Фиг. и каждое активное соединение, полученное из них, рассматривается и представляется конкретно и индивидуально раскрывается, поскольку такое изображение предназначено только для пространственного удобства и не предназначено для описания только одного вида или даже подвида для такого обозначения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фиг. 1A является иллюстрацией Формулы I, на которой показано расположение кольца A.

Фиг. 1B и 1C представляют неограничивающие варианты осуществления кольца A, где R^{32} определено ниже.

Фиг. 1D и 1E иллюстрируют неограничивающие варианты осуществления кольца A Фиг. 1A, где R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, $R^{8'}$, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{19}, X^{11}, X^{12}, X^1 и X^{14} определены ниже.

Фиг. 2A иллюстрируют расположение кольца B Формулы I.

Фиг. 2B, 2C, 2D и 2E представляют некоторые варианты осуществления кольца B, где “гало” может представлять собой F, Cl, Br или I.

Фиг. 3A иллюстрирует расположение центрального ядра Формулы I.

Фиг. 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 3G, 3H, 3I, 3J, 3K, 3L, 3M, 3N, 3O, 3P и 3Q представляют неограничивающие варианты осуществления кольца центрального ядра (C кольцо), где q имеет значения 0, 1, 2 или 3, r имеет значения 1, 2 или 3, ==== представляет собой одинарную

или двойную связь, и R^{44}, $R^{44'}$, R^{45}, $R^{45'}$ определены ниже, где каждая группа может быть необязательно замещена.

Фиг. 4A иллюстрирует расположение линкера в Формуле I.

Фиг. 4B, 4C, 4D, 4E, 4F, и 4 Г, представляют неограничивающие конкретные варианты осуществления линкера (L), где R^{17}, R^{18}, $R^{18'}$ и m определены ниже.

Фиг. 5 представляет неограничивающие конкретные варианты осуществления кольца центрального ядра, где R, R' и R^3 определены ниже.

Фиг. 6A, 6B, 6C и 6D представляют неограничивающие конкретные варианты осуществления R^{32}, где R^{100} определен ниже.

Фиг. 7A, 7B, 7C, 7D, 7E, 7F, 7 Г, 7H и 7I представляют неограничивающие конкретные варианты осуществления кольца B, где R^{27}, R^{28}, и R^{29} определены ниже.

Фиг. 8 представляет неограничивающие конкретные варианты осуществления кольца B.

Фиг. 9A, 9B, 9C, 9D, 9E, 9F, 9G и 9H представляют неограничивающие примеры оединений, включенных в настоящее изобретение, где Z_{32} является таким же как R^{32} в контексте данного документа.

Фиг. 10A и Фиг. 10B представляют собой графики, показывающие положительный эффект (% ингибирования альтернативного пути активации комплемента (CAP) в зависимости от увеличения концентрации лекарственного средства) совместного введения ингибитора фактора D комплемента, описанного здесь (мкМ), с пептидным ингибитором C3 комплемента компстатином (мкМ), как измерено в исследовании гемолиза эритроцитов кролика (RE), как показано и описано в Примере 10.

Фиг. 11A и Фиг. 11B представляют собой графики, показывающие положительный эффект (% ингибирования альтернативного пути активации комплемента (CAP) в зависимости от увеличения концентрации лекарственного средства) совместного введения ингибитора фактора D комплемента, описанного здесь (мкМ), с ингибитором фактора B комплемента (мкМ) (Соединение 84 в WO2013/192345), как измерено в исследовании гемолиза эритроцитов кролика (RE), как показано и описано в Примере 10.

Фиг. 12A и Фиг. 12B представляют собой графики, показывающие положительный эффект (% ингибирования альтернативного пути активации комплемента (CAP) в зависимости от увеличения концентрации лекарственного средства) совместного введения ингибитора фактора D комплемента, описанного здесь (мкМ), и анти-C5 антитела (мкг/ мл), как измерено в анализе ELISA при образовании терминального каскада комплемента (TCC), как показано и описано в Примере 10.

Фиг. 13A и Фиг. 13B представляют собой графики, показывающие положительный эффект (% ингибирования альтернативного пути активации комплемента (CAP) в зависимости от увеличения концентрации лекарственного средства) ингибитора фактора D комплемента, описанного здесь (мкМ) и FUT-175 (мкМ), как измерено в исследовании гемолиза эритроцитов кролика (RE), как показано и описано в Примере 10.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

I. Терминология

Соединения описаны с использованием стандартной номенклатуры. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые здесь, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, к которой относится настоящее изобретение.

Соединения в любой из Формул согласно данному описанию включают энантиомеры, смесь энантиомеров, диастереомеры, таутомеры, рацематы и другие изомеры, такие как ротамеры, как если бы каждый был конкретно описан, если не указано иное в тексте или чертеже, или

иным образом указано в контексте. «Формула I» включает все субродовые группы Формулы I, такие как Формула IA и Формула IB, а также включает фармацевтически приемлемые соли соединения Формулы I, если это явно не противоречит контексту, в котором используется эта фраза. «Формула I» также включает все субродовые группы Формулы I, такие как Формулы IC – ID, и Формулы II - XXX, и также включает фармацевтически приемлемые соли всех субродовых групп Формулы I, таких как Формулы IA – ID, и Формулы II - XXX, если это не противоречит контексту, в котором используется эта фраза.

Термин «или» означает «и/или». Перечисление диапазонов значений предназначено исключительно для использования в качестве условного метода ссылки индивидуально на каждое отдельное значение, входящее в диапазон, если не указано иное, и каждое отдельное значение включено в описание, как если бы оно было отдельно представлено здесь. Конечные точки всех диапазонов включены в диапазон и могут независимо объединяться. Все описанные здесь способы могут быть выполнены в подходящем порядке, если не указано иное или иным образом явно не противоречат контексту. Использование примеров или примерных выражений (например, «такой как») предназначено просто для лучшей иллюстрации изобретения и не представляет собой ограничение объема изобретения, если не указано иное. Если не указано иное, технические и научные термины, используемые здесь, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, к которой относится это изобретение.

Настоящее изобретение включает соединения из Таблицы 2, Таблицы 3 или вариант осуществления активного соединения, как описано на Фиг., и применение соединений Формулы I, из Таблицы 1 и Таблицы 2 или вариант осуществления активного соединения, как описано на Фиг. с, по меньшей мере, одним целевым изотопным замещением атома, в количестве выше распространенного в природе изотопа, то есть обогащенного. Изотопы представляют собой атомы, имеющие одинаковое атомное число, но различные массовые числа, т. е. такое же количество протонов, но различное количество нейтронов.

Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}CI, ^{125}I, соответственно. В одном варианте осуществления изотопно меченные соединения могут быть использованы в метаболических исследованиях (с ^{14}C), реакционных кинетических исследованиях (например, с ^{2}H или ^{3}H), методах обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), включая анализы

распределения в тканях лекарственного средства или субстрата, или при радиоактивном лечении пациентов. В частности, ^{18}F-меченое соединение может быть особенно желательным для исследований PET или SPECT. Изотопно меченные соединения по настоящему изобретению и их пролекарства могут быть получены, как правило, путем выполнения методик, описанных в схемах или в примерах, и способов получения, описанных ниже, путем замены легко доступного изотопно меченного реагента на неизотопно меченный реагент.

В качестве общего примера и без ограничений изотопы водорода, например, дейтерий (^{2}H) и тритий (^{3}H), могут быть использованы в любом положении в описанных структурах, которое обеспечивает желаемый результат. Альтернативно или дополнительно могут быть использованы изотопы углерода, например, ^{13}C и ^{14}C. В одном варианте осуществления изотопное замещение представляет собой дейтерий для водорода в одном или нескольких положениях в молекуле для улучшения характеристик препарата, например, фармакодинамики, фармакокинетики, биораспределения, периода полувыведения, стабильности, AUC, Tmax, Cmax и т. д. Например, дейтерий может быть связан с углеродом в месте разрыва связи во время метаболизма (кинетический изотопный эффект α-дейтерия) или после или рядом с местом разрыва связи (кинетический изотопный эффект β-дейтерия).

Изотопные замещения, например, замещения дейтерием, могут быть частичными или полными. Частичное замещение дейтерием означает, что, по меньшей мере, один водород замещен дейтерием. В некоторых вариантах осуществления содержание изотопа составляет 90, 95 или 99% или более обогащения изотопом в любом представляющем интерес месте. В одном из вариантов осуществления содержание дейтерия составляет 90, 95 или 99%, обогащения в желаемом положении. Если не указано иное, обогащение в любой точке находится выше распространенного в природе и является достаточным, чтобы изменить обнаруживаемое свойство препарата у человека.

В одном варианте осуществления замещение атома водорода атомом дейтерия может происходить в любом из положений A, B, L или центрального ядра. В одном варианте осуществления замещение атома водорода атомом дейтерия происходит в R группе, выбранной из любого R, R$^{'}$, R^{1}, R$^{1'}$, R^{2}, R$^{2'}$, R^{3}, R$^{3'}$, R^{4,} R^{5}, R^{6}, R$^{6'}$, R^{7}, R^{8}, R$^{8'}$, R^{9}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R$^{18'}$, R^{19}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{75}, R^{101} и R^{102}.

Например, когда любая из R групп представляет собой или содержит, например, путем замены, метил, этил или метокси, алкильный остаток может быть дейтерирован (в неограничивающих вариантах осуществления CD_3, CH_2CD_3, CD_2CD_3, CDH_2, CD_2H, CD_3,

$CHDCH_2D$, CH_2CD_3, $CHDCHD_2$, $OCDH_2$, OCD_2H или OCD_3, etc.). В некоторых вариантах осуществления R группа имеет “ ‘ “ обозначение, которая в одном варианте осуществления может быть дейтерирована. В некоторых других вариантах осуществления когда два заместителя кольца центрального ядра объединяются с образованием циклопропильного кольца, незамещенный метиленовый углерод может быть дейтерирован.

Замещение атома водорода атомом дейтерия происходит внутри R группы, когда, по меньшей мере, одна из переменных в R группе представляет собой водород (например, ^2H или D) или алкил. Например, когда любая из R групп является или содержит, например, путем замещения метил или этил, алкильный остаток может быть дейтерирован (в неограничивающих вариантах осуществления, CD_3, CH_2CD_3, CD_2CD_3, CDH_2, CD_2H, CD_3, $CHDCH_2D$, CH_2CD_3, $CHDCHD_2$, и т.д.).

Соединение по настоящему изобретению может образовывать сольват с растворителями (включая воду). Следовательно, в одном варианте осуществления изобретение включает сольватированную форму активного соединения. Термин «сольват» относится к молекулярному комплексу соединения по настоящему изобретению (включая его соль) с одной или более молекулами растворителя. Неограничивающими примерами растворителей являются вода, этанол, диметилсульфоксид, ацетон и другие общепринятые органические растворители. Термин «гидрат» относится к молекулярному комплексу, содержащему соединение по изобретению и воду. Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с изобретением включают те, в которых растворитель для кристаллизации может быть изотопно замещен, например, D_2O, d_6-ацетоном, d_6-DMSO. Сольват может быть в жидкой или твердой форме.

Тире («-»), которое не находится между двумя буквами или символами, используется для обозначения точки прикрепления для заместителя. Например, $-(C=O)NH_2$ присоединен через углерод кето (C=O) группы.

Используемый здесь термин «замещенный» означает, что любой один или более атомов водорода на обозначенном атоме или группе заменен фрагментом, выбранным из указанной группы, при условии что нормальная валентность указанного атома не превышена, и полученное соединение является стабильным. Например, когда заместитель является оксо (т. е., =O), то два атома водорода на атоме заменяются. Например, пиридильная группа, замещенная оксо, представляет собой пиридон. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы только в том случае, если такие комбинации приводят к образованию стабильных соединений или полезных синтетических промежуточных продуктов.

Стабильное активное соединение относится к соединению, которое может быть выделено и может находиться в составе лекарственной формы со сроком годности, по меньшей мере, один месяц. Стабильное изготовленное промежуточное соединение или предшественник активного соединения является стабильным, если оно не теряет свои свойства в течение периода, необходимого для реакции или другого использования. Стабильный фрагмент или замещающая группа представляет собой группу, которая не теряет свои свойства, не вступает в реакцию или не распадается в течение периода, необходимого для использования. Неограничивающими примерами нестабильных фрагментов являются те, которые объединяют гетероатомы в нестабильной комбинации, что, как правило, известно и доступно для идентификации специалистам в данной области.

Любая подходящая группа может присутствовать в «замещенном» или «необязательно замещенном» положении, которое образует стабильную молекулу и отвечает желаемой цели изобретения и включает, но не ограничивается ими, например, галоген (который может независимо представлять собой F, Cl, Br или I); циано; гидроксил; нитро; азидо; алканоил (такой как C_2-C_6 алканоил группа); карбоксамид; алкил, циклоалкил, алкенил, алкинил, алкокси, арилокси, такой как фенокси; алкилтио, включая имеющий одну или более тиоэфирные связи; алкилсульфинил; алкилсульфонильные группы, включающие те, которые содержат одну или более сульфонильные связи; аминоалкильные группы, включающие те, которые содержат один или более N атомов; арил (например, фенил, бифенил, нафтил или тому подобное, каждое кольцо является либо замещенным, либо незамещенным ароматическим); арилалкил, содержащий, например, от 1 до 3 отдельных или конденсированных колец и от 6 до около 14 или 18 кольцевых атомов углерода, с бензилом, являющимся примерной арилалкильной группой; арилалкокси, например, содержащий, от 1 до 3 отдельных или конденсированных колец с бензилокси, являющимся примерной арилалкокси группой; или насыщенную, ненасыщенную или ароматическую гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 3 отдельных или конденсированных колец с одним или более атомами N, O или S, например, кумаринил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, фуранил, пирролил, тиенил, тиазолил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, индолил, бензофуранил, бензотиазолил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил и пирролидинил. Такие гетероциклические группы могут быть дополнительно замещены, например, гидрокси, алкилом, алкокси, галогеном и амино. В некоторых вариантах осуществления “необязательно замещенный” включает один или более заместителей,

независимо выбранных из галогена, гидроксила, амино, циано, -CHO, -COOH, -$CONH_2$, C_1-C_6алкила, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алкинила, -C_1-C_6алкокси, C_2-C_6алканоила, C_1-C_6алкилэфира, (моно- и ди-C_1-C_6алкиламино)C_0-C_2алкила, C_1-C_2галоалкила, гидроксиC_1-C_6алкила, сложного эфира, карбамата, мочевины, сульфонамида, -C_1-C_6алкил(гетероцикло), C_1-C_6алкил(гетероарил), -C_1-C_6алкил(C_3-C_7циклоалкил), O-C_1-C_6алкил(C_3-C_7циклоалкил), $B(OH)_2$, фосфата, фосфоната и C_1-C_2галоалкокси.

“Алкил” представляет собой насыщенную алифатическую углеводородную группу с разветвленной или линейной цепью. В одном варианте осуществления алкил содержит от 1 до около 12 атомов углерода, в общем от 1 до около 6 атомов углерода или от 1 до около 4 атомов углерода. В одном варианте осуществления алкил содержит от 1 до около 8 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой C_1-C_2, C_1-C_3 или C_1-C_6. Указанные диапазоны, используемые здесь, обозначают алкильную группу, включающую каждый член диапазона, описанный как независимая группа. Например, термин C_1-C_6 алкил в контексте данного документа обозначает линейную или разветвленную алкильную группу, содержащую 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, и предназначен для обозначения, что каждая из них описывается как независимая группа. Например, термин C_1-C_4алкил в контексте данного документа обозначает линейную или разветвленную алкильную группу, содержащую 1, 2, 3 или 4 атома углерода, и предназначен для обозначения, что каждая из них описывается как независимая группа. Когда C_0-C_nалкил используется здесь совместно с другой группой, например, (C_3-C_7циклоалкил)C_0-C_4алкил или –C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), эта указанная группа, в этом случае циклоалкил, либо непосредственно связана одинарной ковалентной связью (C_0алкил), или присоединена алкильной цепью, в этом случае 1, 2, 3 или 4 атомами углерода. Алкилы могут также быть присоединены через другие группы, такие как гетероатомы, как в –O-C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил). Примеры алкила включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, трет-пентил, неопентил, н-гексил, 2-метилпентан, 3-метилпентан, 2,2-диметилбутан, 2,3-диметилбутан и гексил. В одном варианте осуществления алкильная группа является необязательно замещенной, как описано выше.

В одном варианте осуществления, когда используется термин, включающий «алк», следует понимать, что “циклоалкил” или “карбоциклический” можно считать частью определения, если однозначно не исключается контекстом. В качестве примера и без ограничений, термины алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алканоил, алкенилокси, галоалкил, аминоалкил,

алкилен, алкенилен, алкинилен, etc., все можно считать включающими циклические формы алкила, если однозначно не исключается контекстом.

“Алкенил” представляет собой алифатическую углеводородную группу с разветвленной или линейной цепью, содержащую одну или более углерод-углеродных двойных связей, которые могут находиться в стабильном положении вдоль цепи. Неограничивающими примерами являются C_2-C_8алкенил, C_2-C_6алкенил и C_2-C_4алкенил. Указанные диапазоны в контексте данного документа обозначают алкенильную группу, содержащую каждый член диапазона, описанный как независимая группа, как описано выше для алкильного фрагмента. Примеры алкенила включают, но не ограничиваются ими, этенил и пропенил. В одном варианте осуществления алкенильная группа необязательно замещена, как описано выше.

“Алкинил” представляет собой алифатическую углеводородную группу с разветвленной или линейной цепью, содержащую одну или более углерод-углеродных тройных связей, которые могут находиться в стабильном положении вдоль цепи, например, C_2-C_8алкинил или C_2-C_6алкинил. Указанные диапазоны в контексте данного документа обозначают алкинильную группу, содержащую каждый член диапазона, описанный как независимая группа, как описано выше для алкильного фрагмента. Примеры алкенила включают, но не ограничиваются ими, этинил, пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил и 5-гексинил. В одном варианте осуществления алкинильная группа необязательно замещена, как описано выше.

“Алкилен” представляет собой двухвалентный насыщенный углеводород. Алкилены, например, могут представлять собой фрагмент с от 1 до 8 атомами углерода, от 1 до 6 атомами углерода или с указанным числом атомов углерода, например, C_1-C_4алкилен, C_1-C_3алкилен или C_1-C_2алкилен.

“Алкенилен” представляет собой двухвалентный углеводород, содержащий, по меньшей мере, одну углерод-углеродную двойную связь. Алкенилены, например, могут представлять собой фрагмент с от 2 до 8 атомами углерода, от 2 до 6 атомами углерода или с указанным числом атомов углерода, например, C_2-C_4алкенилен.

“Алкинилен” представляет собой двухвалентный углеводород, содержащий, по меньшей мере, одну углерод-углеродную тройную связь. Алкинилены, например, могут представлять собой фрагмент с от 2 до 8 атомами углерода, от 2 до 6 атомами углерода или с указанным числом атомов углерода, например, C_2-C_4алкинилен.

“Алкокси” представляет собой алкильную группу, как определено выше, ковалентно связанную через кислородный мостик (-O-). Пример алкокси включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, н-пропокси, і-пропокси, н-бутокси, 2-бутокси, трет-бутокси, н-пентокси, 2-пентокси, 3-пентокси, изопентокси, неопентокси, н-гексокси, 2-гексокси, 3-гексокси и 3-метилпентокси. Аналогично, “алкилтио” или “тиоалкил” группа представляет собой алкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, ковалентно связанных через серный мостик (-S-). В одном варианте осуществления алкокси группа необязательно замещена, как описано выше.

“Алкенилокси” представляет собой алкенильную группу, как определено выше, ковалентно связанную с группой, которую он замещает, кислородным мостиком (-O-).

“Алканоил” представляет собой алкильную группу, как определено выше, ковалентно связанную через карбонильный мостик (C=O). Карбонильный атом углерода включен в число атомов углерода, что означает, что C_2алканоил представляет собой CH_3 (C=O)- группу. В одном варианте осуществления алканоильная группа является необязательно замещенной, как описано выше.

“Алкилэфир” представляет собой алкенильную группу, как определено здесь, ковалентно связанную эфирной связью. Эфирная связь может быть любой ориентации, например, группа формулы –O(C=O)алкил или группа формулы –(C=O)Oалкил.

“Амид” или “карбоксамид” представляет собой $–C(O)NR^aR^b$, где R^a и R^b каждый независимо выбран из водорода, алкила, например, C_1-C_6алкила, алкенила, например, C_2-C_6алкенила, алкинила, например, C_2-C_6алкинила, $–C_0$-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), $–C_0$-C_4алкил(C_3-C_7гетероциклоалкил), $–C_0$-C_4алкил(арил) и $–C_0$-C_4алкил(гетероарил); или совместно с атомом азота, к которым они связаны, R^a и R^b могут образовывать C_3-C_7гетероциклическое кольцо. В одном варианте осуществления R^a и R^b группы каждая независимо необязательно является замещенной, как описано выше.

“Карбоциклическая группа”, “карбоциклическое кольцо” или “циклоалкил” представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную (т.е., неароматическую) группу, содержащую только углеродные кольцевые атомы. Карбоциклическая группа, как правило, содержит 1 кольцо с от 3 до 7 атомами углерода или 2 конденсированных кольца, каждое содержащее от 3 до 7 атомов углерода. Циклоалкильные заместители могут быть боковой цепью от замещенного атома азота или углерода, или замещенный атом углерода, который может иметь два заместителя, может содержать циклоалкильную группу, которая присоединена в виде спирогруппы. Примеры карбоциклических колец включают

циклогексенильные, циклогексильные, циклопентенильные, циклопентильные, циклобутенильные, циклобутильные и циклопропильные кольца. В одном варианте осуществления карбоциклическое кольцо является необязательно замещенным, как описано выше. В одном варианте осуществления циклоалкил является частично ненасыщенной (т.е., неароматической) группой, содержащей все атомы углеродного кольца. В другом варианте осуществления циклоалкил является насыщенной группой, содержащей все атомы углеродного кольца.

“Карбоциклическая оксигруппа” представляет собой моноциклическое карбоциклическое кольцо или моно- или бициклическую карбоциклическую группу, как определено выше, присоединенную к группе, которую он замещает, через кислородный, -O-, линкер.

“Галоалкил” обозначает алкильные группы либо с разветвленной, либо с прямой цепью, замещенные 1 или более атомами галогена, до максимально допустимого числа атомов галогена. Примеры галоалкила включают, но не ограничиваются ими, трифторметил, монофторметил, дифторметил, 2-фторэтил и пентафторэтил.

“Галоалкокси” обозначает галоалкильную группу, как определено здесь, присоединенную через кислородный мостик (кислород спиртового радикала).

“Гидроксиалкил” представляет собой галоалкильную группу, как описано выше, замещенную, по меньшей мере, одним гидроксильным заместителем.

“Аминоалкил” представляет собой алкильную группу, как описано выше, замещенную, по меньшей мере, одним амино заместителем

“Гало” или “галоген” обозначает независимо любой из атомов фтора, хлора, брома или иода.

“Арил" обозначает ароматическую группу, содержащую только атомы углерода в ароматическом кольце или кольцах. В одном варианте осуществления арильные группы содержат от 1 до 3 отдельных или конденсированных колец и содержат от 6 до около 14 или 18 кольцевых атомов, без гетероатомов в качестве членов кольца. Когда это указано, такие арильные группы может быть дополнительно замещены углеродом или не содержать атомов углерода или групп. Такая замена может включать конденсирование с от 4 до 7 или от 5 до 7-членной насыщенной или частично ненасыщенной циклической группой, которая необязательно содержит 1 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O, B, P, Si и/или S, с образованием, например, 3,4-метилендиоксифенильной группы. Арильные группы включают, например, фенил и нафтил, включая 1-нафтил и 2-нафтил. В одном варианте осуществления арильные группы являются боковыми. Примером бокового кольца является

фенильная группа, замещенная фенильной группой. В одном варианте осуществления арильная группа является необязательно замещенной, как описано выше.

Термин “гетероцикл” или “гетероциклическое кольцо” в контексте данного документа относится к насыщенному или частично ненасыщенному (т.е., имеющему одну или более двойную и/или тройную связи в кольце без ароматики) карбоциклическому фрагменту с от 3 до около 12 и, более типично, от 3, 5, 6, 7 до 10 кольцевыми атомами, в которых, по меньшей мере, один кольцевой атом представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода, фосфора и серы, при этом остальные атомы кольца представляют собой С, где один или более кольцевых атомов является необязательно замещенным независимо одним или более заместителями, описанными выше. Гетероцикл может быть моноциклическим, содержащим от 3 до 7 кольцевых членов (от 2 до 6 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O, P и S) или бициклическим, содержащим от 6 до 10 кольцевых членов (от 4 до 9 атомов углерода и от 1 до 6 гетероатомов, выбранных из N, O, P и S), например: бицикло [4,5], [5,5], [5,6] или [6,6] система. В одном варианте осуществления единственный гетероатом представляет собой азот. В одном варианте осуществления единственный гетероатом представляет собой кислород. В одном варианте осуществления единственный гетероатом представляет собой серу. Гетероциклы описаны в Paquette, Leo A.: “Principles of Modern Heterocyclic Chemistry” (W. A. Benjamin, New York, 1968), в частности, главы 1, 3, 4, 6, 7 и 9; “The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs” (John Wiley & Sons, New York, 1950 до настоящего времени), в частности, тома 13, 14, 16, 19 и 28; и J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. Примеры гетероциклических колец включают, но не ограничиваются ими, пирролидинил, дигидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидино, пиперидонил, морфолино, тиоморфолино, тиоксанил, пиперазинил, гомопиперазинил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, гомопиперидинил, оксепанил, тиепанил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, индолинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, дитианил, дитиоланил, дигидропиранил, дигидротиенил, дигидрофуранил, дигидроизохинолинил, тетрагидроизохинолинил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октан, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан, 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил, азабицикло[2.2.2]гексанил, 3Н-индолил, хинолизинил, N-пиридилмочевины и пирролопиримидин. Спиро фрагменты также включены в объем этого определения.

Примерами гетероциклической группы, где 1 или 2 кольцевых атома углерода замещены оксо (=O) фрагментами, являются пиримидинонил и 1,1-диоксотиоморфолинил. Гетероциклические группы в настоящем описании необязательно замещены независимо одним или более заместителями, описанными здесь.

“Гетероциклическия оксигруппа” представляет собой моноциклическое гетероциклическое кольцо или бициклическую гетероциклическую группу, как описано ранее, связанную с группой, которую он заменяет, через кислородный, -O-, линкер.

“Гетероарил” обозначает стабильное моноциклическое ароматическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 или в некоторых вариантах осуществления от 1, 2 или 3 гетероатомов, выбранных из N, O, S, B или P, с остальными кольцевыми атомами, являющимися атомами углерода, или стабильную бициклическую или трициклическую систему, содержащую, по меньшей мере, от 4-до 7- или от 5- до 7-членное ароматическое кольцо, которое содержит от 1 до 3 или в некоторых вариантах осуществления от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O, S, B или P с остальными кольцевыми атомами, являющимися атомами углерода. В одном варианте осуществления единственный гетероатом представляет собой азот. В одном варианте осуществления единственный гетероатом представляет собой кислород. В одном варианте осуществления единственный гетероатом представляет собой серу. Моноциклические гетероарильные группы обычно содержат от 5 до 7 кольцевых атомов. В некоторых вариантах осуществления бициклические гетероарильные группы представляют собой от 8- до 10-членные гетероарильные группы, то есть, группы, содержащие 8 или 10 кольцевых атомов, где одно от 5- до 7-членное ароматическое кольцо конденсировано со вторым ароматическим или неароматическим кольцом. Когда общее число S и O атомов в гетероарильной группе превышает 1, эти гетероатомы не являются смежными друг с другом. В одном варианте осуществления общее число S и O атомов в гетероарильной группе не более 2. В другом варианте осуществления общее число S и O атомов в ароматическом гетероцикле не более 1. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, пиридинил (включая, например, 2-гидроксипиридинил), имидазолил, имидазопиридинил, пиримидинил (включая, например, 4-гидроксипиримидинил), пиразолил, триазолил, пиразинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксадиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, хинолинил, изохинолинил, тетрагидроизохинолинил, индолил, бензимидазолил, бензофуранил, циннолинил, индазолил, индолизинил, фталазинил, пиридазинил, триазинил, изоиндолил, птеридинил, пуринил, оксадиазолил, триазолил, тиадиазолил, фуразанил, бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоксазолил,

хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил, тетрагидрофуранил и фуропиридинил. Гетероарильные группы необязательно замещены независимо одним или более заместителями, описанными здесь. “Гетероарилокси” представляет собой гетероарильную группу, как описано ранее, связанную с группой, которую он заменяет, через кислородный, -O-, линкер.

“Гетероциклоалкил” представляет собой насыщенную кольцевую группу. Она может содержать, например, 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O, с остальными кольцевыми атомами, являющимися атомами углерода. В типичном варианте осуществления гетероатом представляет собой азот. Моноциклические гетероциклоалкильные группы обычно содержат от 3 до около 8 кольцевых атомов или от 4 до 6 кольцевых атомов. Примеры гетероциклоалкильных групп включают морфолинил, пиперазинил, пиперидинил и пирролинил.

Термин “моно- и/или диалкиламино” обозначает вторичную или третичную алкиламино группу, где указанные алкильные группы независимо представляют собой выбранные алкильные группы, как определено здесь. Точкой присоединения алкиламино группы является азот. Примеры моно- и диалкиламино групп включают этиламино, диметиламино и метилпропиламино.

«Лекарственная форма» означает единицу введения активного агента. Примеры лекарственных форм включают таблетки, капсулы, инъекции, суспензии, жидкости, эмульсии, имплантаты, частицы, сферы, кремы, мази, суппозитории, ингаляционные формы, трансдермальные формы, буккальные формы, подъязычные формы, наружные формы, гель, формы для слизистых оболочек и тому подобное. «Лекарственная форма» также может включать имплантат, например, оптический имплантат.

«Фармацевтические композиции» представляют собой композиции, включающие, по меньшей мере, один активный агент и, по меньшей мере, одно другое вещество, такое как носитель. «Фармацевтические комбинации» представляют собой комбинации, по меньшей мере, двух активных агентов, которые могут быть объединены в единичной лекарственной форме или представлены вместе в отдельных лекарственных формах с инструкциями о том, что активные агенты должны использоваться совместно для лечения любого расстройства, описанного здесь.

«Фармацевтически приемлемая соль» представляет собой производное описанного соединения, где исходное соединение модифицировано путем получения его неорганических и органических нетоксичных солей присоединения кислоты или основания. Соли соединений

по изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, общепринятыми химическими методиками. Как правило, такие соли могут быть получены путем взаимодействия свободных кислотных форм этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания (такого как гидроксид Na, Ca, мг или K, карбонат, бикарбонат или тому подобное) или путем реакции свободных основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующей кислоты. Такие реакции обычно проводят в воде, или в органическом растворителе, или в их смеси. Обычно неводные среды, такие как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, являются типичными, когда это практически возможно. Соли настоящих соединений дополнительно включают сольваты соединений и солей соединений.

Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, минеральные или органические кислые соли основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли и четвертичные аммиачные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, общепринятые нетоксичные кислые соли включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как соляная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и тому подобное; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, памовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, мезиловая, эзиловая, безиловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая, изетионовая, $HOOC\text{-}(CH_2)_n\text{-}COOH$, где n равно 0-4, и тому подобное, или с использованием другой кислоты, которая дает тот же противоион. Перечни дополнительных подходящих солей можно найти, например, в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., p. 1418 (1985).

Термин «носитель», применяемый к фармацевтическим композициям/комбинациям по изобретению, относится к разбавителю, вспомогательному веществу или носителю, с которым получают активное соединение.

«Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» означает вспомогательное вещество, которое применяется при получении фармацевтической композиции/комбинации,

которая обычно является безопасной, нетоксичной, и не является ни биологически, ни иным образом физиологически неадекватной для введения реципиенту, как правило, человеку. В одном варианте осуществления используется вспомогательное вещество, приемлемое для ветеринарного использования.

«Пациент», или «реципиент», или «субъект» представляет собой человека или нечеловекоподобное животное, нуждающееся в лечении или предотвращении любого из расстройств, как конкретно описано здесь, включая, но не ограничиваясь, модуляцию пути фактора D комплемента. Как правило, реципиент является человеком. «Пациент», или «реципиент», или «субъект» также относится, например, к млекопитающему, примату (например, человеку), коровам, овцам, козам, лошадям, собакам, кошкам, кроликам, крысам, мышам, рыбе, птице и тому подобное.

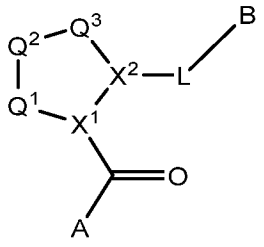
«Пролекарство» в контексте данного документа означает соединение, которое при введении реципиенту *in vivo* превращается в исходное лекарственное вещество. В контексте данного документа термин «исходное лекарственное вещество» означает любое из описанных здесь химических соединений. Пролекарства могут использоваться для достижения любого желаемого воздействия, в том числе для усиления свойств исходного лекарственного вещества или для улучшения его фармацевтических или фармакокинетических свойств. Существуют стратегии создания пролекарства, которые обеспечивают выбор модулирования условий для выработки исходного лекарственного вещества *in vivo*, все из которых считаются включенными в настоящее описание. Неограничивающие примеры стратегий создания пролекарства включают ковалентное присоединение удаляемых групп или удаляемых частей групп, например, но не ограничиваясь ими, ацилирование, фосфорилирование, фосфонилирование, производные фосфорамидатов, амидирование, восстановление, окисление, этерификацию, алкилирование, другие карбокси- производные, сульфокси или сульфон- производные, карбонилирование или ангидрид, среди прочих.

“Получение соединения, по меньшей мере, с одним дополнительным активным агентом”, например, в одном варианте осуществления может означать, что соединение и дополнительный активный агент (агенты) получают одновременно в единичной лекарственной форме, получают одновременно в отдельных лекарственных формах или получают в виде отдельных лекарственных форм для введения. В одном варианте осуществления введения соединения разделяют на некоторое количество приемов, то есть, время, в течение которого как соединение, так и, по меньшей мере, один дополнительный активный агент находится в кровотоке пациента. В некоторых вариантах осуществления

соединение и дополнительный активный агент не нужно назначать пациенту одним и тем же работником по оказанию медицинской помощи. В некоторых вариантах осуществления дополнительный активный агент или агенты не нуждаются в назначении. Введение соединения или, по меньшей мере, одного дополнительного активного агента может происходить любым подходящим путем, например, с помощью пероральных таблеток, пероральных капсул, пероральных жидкостей, ингаляций, инъекцияй, суппозиториев, парентерально, сублингвально, буккально, внутривенно, внутриаортально, трансдермально, контролируемой доставкой на полимерной основе, неполимерной системой контролируемой доставки, нано или микрочастиц, липосом и/или путем местного контакта. «Терапевтически эффективное количество» фармацевтической композиции/комбинации по настоящему изобретению означает количество, эффективное при введении реципиенту для обеспечения терапевтического эффекта, такого как уменьшение интенсивности симптомов или ослабление или уменьшение самой болезни. В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой количество, достаточное для предотвращения значительного увеличения или значительно уменьшит обнаруживаемый уровень фактора D комплемента в крови, сыворотке или тканях пациента.

II. ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Заявка на патент PCT No. PCT/US2015/017593 и заявка на патент США No. 14/631,625, озаглавленная “Арильные, гетероарильные и гетероциклические соединения для лечения комплемент-опосредованных расстройств” определяют соединение Формулы I как:

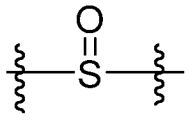
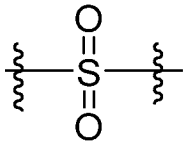


(I)

а также его фармацевтически приемлемые соли и композиции. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или композиции, где R^{12} или R^{13} в группе A представляет собой арил, гетероарил или гетероцикл, включая соединения, приведенные в Таблице 1, для лечения расстройства у реципиента, обычно человека, где указанное расстройство выбрано из группы, описанной в Подробном описании, часть IV, раздел A.

Формулу I можно рассматривать как содержащую центральное ядро, заместитель L, заместитель B (который может быть заместителем L-B) и заместитель (C=O)A. Ниже приведены неограничивающие примеры соединений, входящих в Формулу I, с вариантами переменных, например, A, B, R^1-$R^{3'}$, центрального ядра и L. Настоящее раскрытие включает использование всех комбинаций этих определений при условии образования стабильного соединения. В одном варианте осуществления соединение Формулы I выбрано из соединений, представленных в Таблице 1 ниже.

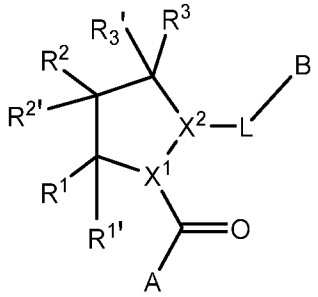
В некоторых вариантах осуществления любое из активных соединений может быть представлено в форме его N-оксида пациенту, нуждающемуся в этом. В другом варианте осуществления N-оксид одного из активных соединений или предшественник активного соединения применяют в схеме изготовления. В еще одном варианте осуществления N-оксид представляет собой метаболит при введении одного из активных соединений по настоящему изобретению и может иметь независимую активность. N-оксид может быть образован путем обработки представляющего интерес соединения окислителем, например, подходящими пероксикислотой или пероксидом, с образованием N-оксидного соединения. Например, гетероарильная группа, например, пиридилгруппа, может быть обработана окислителем, таким как перкарбонат натрия, в присутствии катализатора на основе рения в мягких реакционных условиях с образованием N-оксидного соединения. Специалист в данной области поймет, что для проведения химической реакции могут потребоваться соответствующие защитные группы. См. Jain, S.L. et al., "Rhenium-Catalyzed Highly Efficient Oxidations of Tertiary Nitrogen Compounds to N-Oxides Using Sodium Peгкарбонат as Oxygen Source, Synlett, 2261-2663, 2006.

В других вариантах осуществления любое из активных соединений с серой может быть представлено в соответствующей окисленной форме пациенту, нуждающемуся в этом, или может быть использовано в схеме изготовления. Атом серы в выбранном соединении может быть окислен с образованием сульфоксида  или сульфона  согласно известным методикам. Например, соединение 1,3,5-триазо-2,4,6-трифосфорин-2,2,4,4,6,6-тетрахлорид (TAPC) является эффективным промотором для окисления сульфидов до сульфоксидов. См. Bahrami, M. et al., "TAPC-Promoted Oxidation of sulfides and Deoxygenation of Sulfoxides", J. Org. Chem., 75, 6208-6213 (2010). Окисление сульфидов 30%

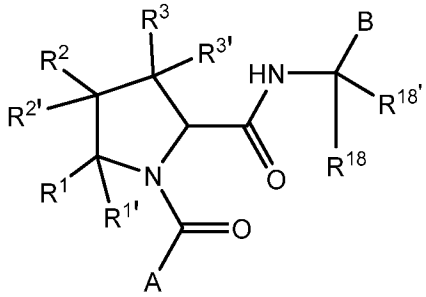
пероксидом водорода, катализируемое карбидом тантала, обеспечивает сульфоксиды с высокими выходами, см. Kirihara, A., et al., “Tantalum Carbide or Niobium Carbide Catalyzed Oxidation of Sulfides with Hydrogen Peroxide: Highly Efficient and Chemoselective Syntheses of Sulfoxides and Sulfones”, Synlett, 1557-1561 (2010). Сульфиды могут быть окислены до сульфонов с использованием, например, карбида ниобия в качестве катализатора, см. Kirihara, A., et al., “Tantalum Carbide or Niobium Carbide Catalyzed Oxidation of Sulfides with Hydrogen Peroxide: Highly Efficient and Chemoselective Syntheses of Sulfoxides and Sulfones”, Synlett, 1557-1561 (2010). Аддукт мочевины – пероксида водорода является стабильным недорогим и простым в использовании реагентом для окисления сульфидов до сульфонов, см. Varma, R.S. and Naicker, K.P., “The Urea-Hydrogen Peroxide Complex: Solid-State Oxidative Protocols for Hydroxylated Aldehydes and Ketones (Dakin Reaction), Nitriles, Sulfides, and Nitrogen Heterocycles”, Org. Lett., 1, 189-191 (1999). Специалист в данной области примет во внимание, что другие гетероатомы, такие как азот, могут нуждаться в защите и затем в снятии защиты при проведении окисления атома серы с получением целевого соединения.

Формулы II - XXX

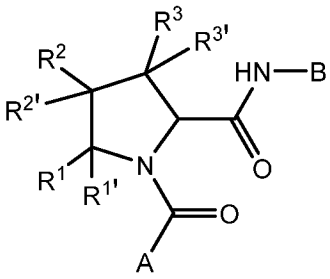
В одном аспекте описание включает применение, как далее описано в настоящем документе, соединения или соли Формулы II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX и XXX. Переменные, показанные в Формулах II-XXX, содержат определения, изложенные в разделе «СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ» для Формулы I или любом из определений, изложенных в этом раскрытии.



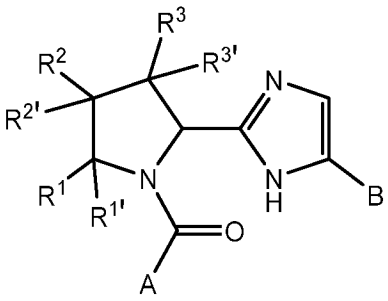
Формула II



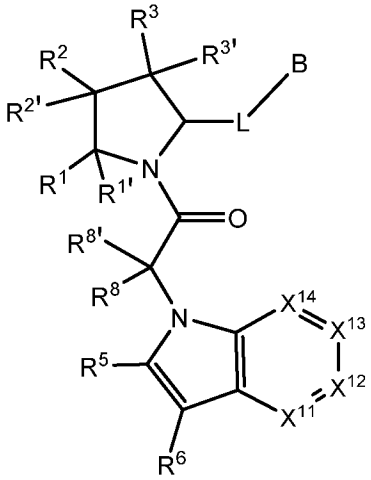
Формула III



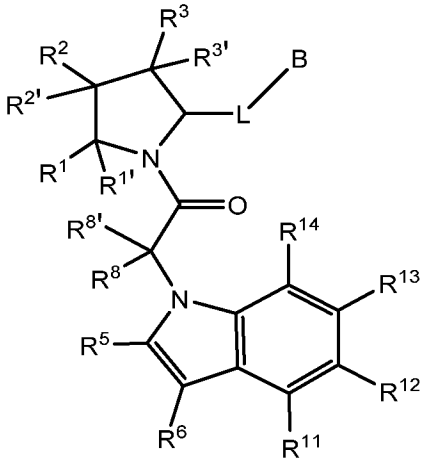
Формула IV



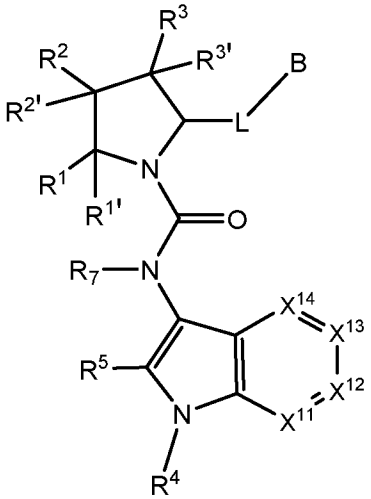
Формула V



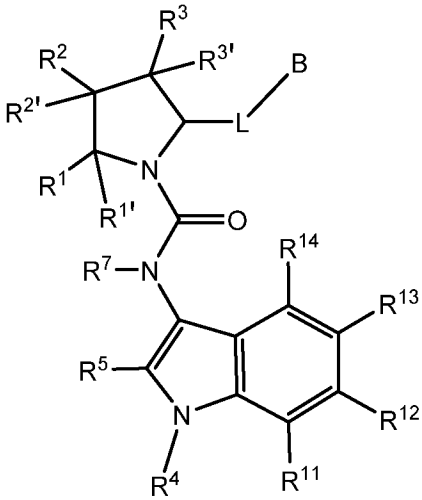
Формула VI



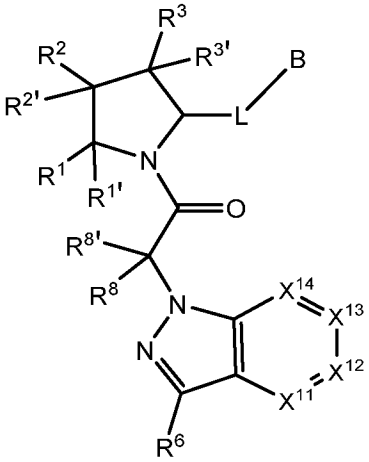
Формула VII



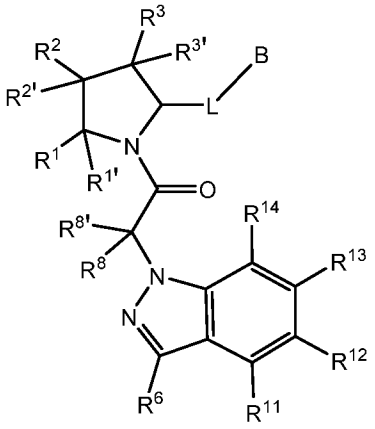
Формула VIII



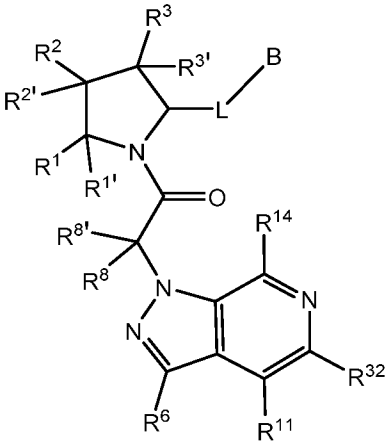
Формула IX



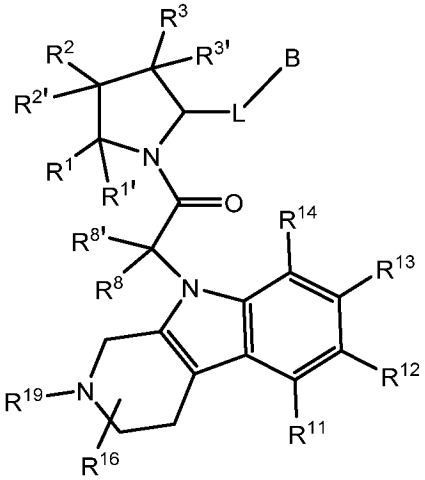
Формула X



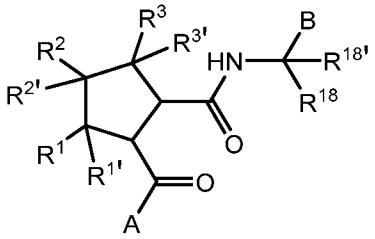
Формула XI



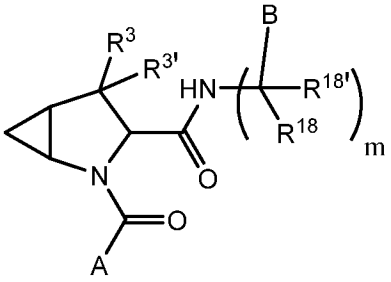
Формула XII



Формула XIII

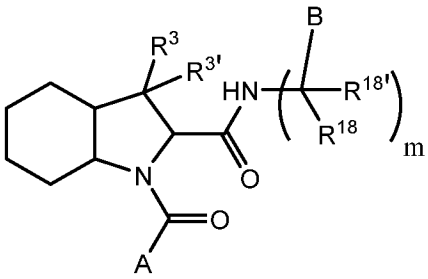


Формула XIV



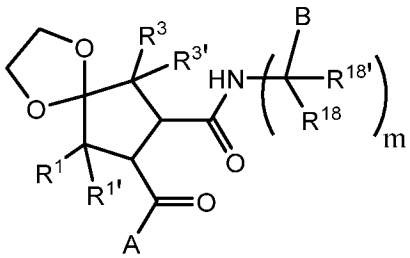
m имеет значения 0 или 1.

Формула XV



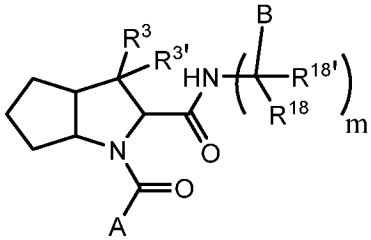
m имеет значения 0 или 1.

Формула XVI



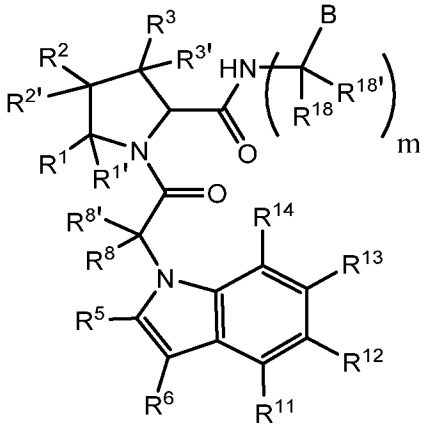
m имеет значения 0 или 1.

Формула XVII



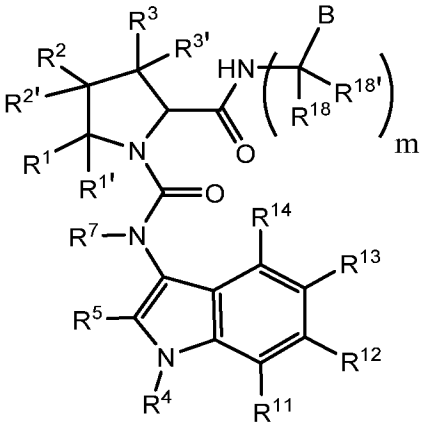
m имеет значения 0 или 1.

Формула XVIII



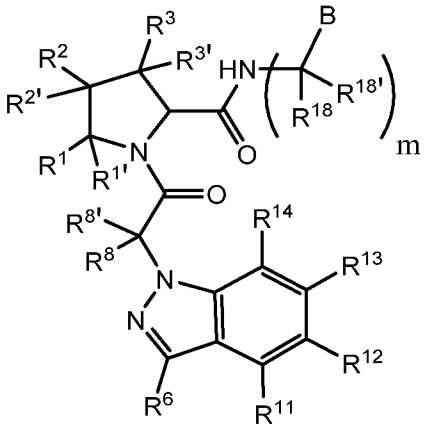
m имеет значения 0 или 1.

Формула XIX



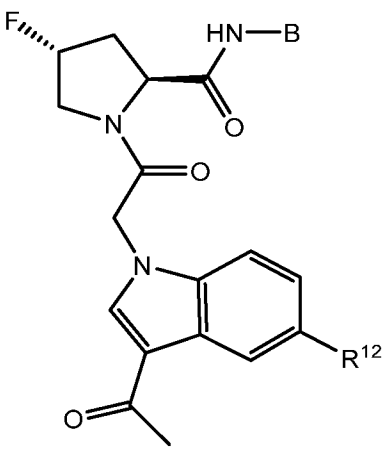
m имеет значения 0 или 1.

Формула XX

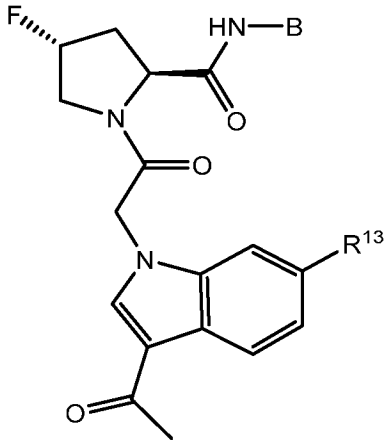


m имеет значения 0 или 1.

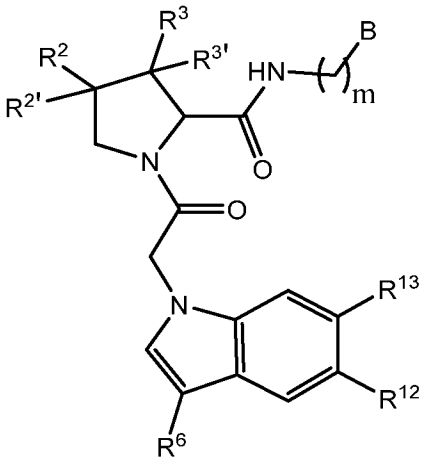
Формула XXI



Формула XXII

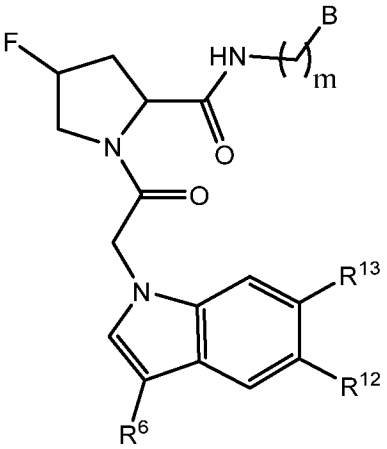


Формула XXIII



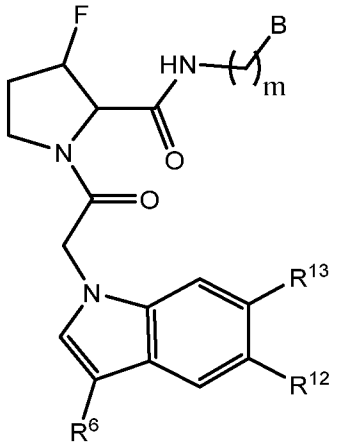
m имеет значения 0 или 1

Формула XXIV



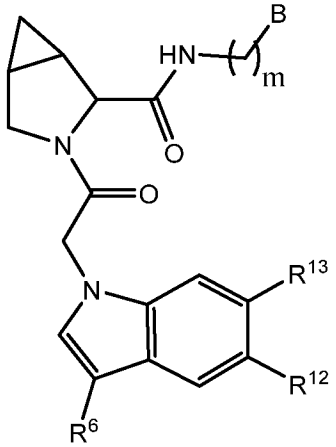
m имеет значения 0 или 1.

Формула XXV



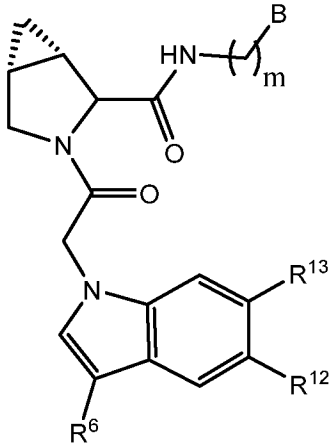
m имеет значения 0 или 1.

Формула XXVI



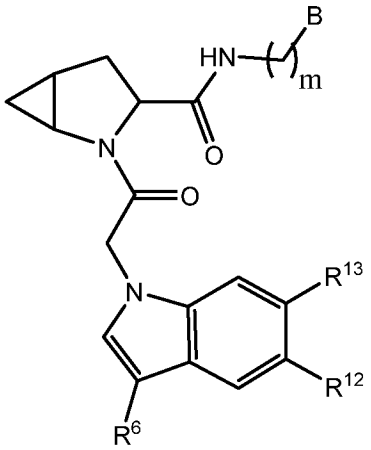
m имеет значения 0 или 1.

Формула XXVII



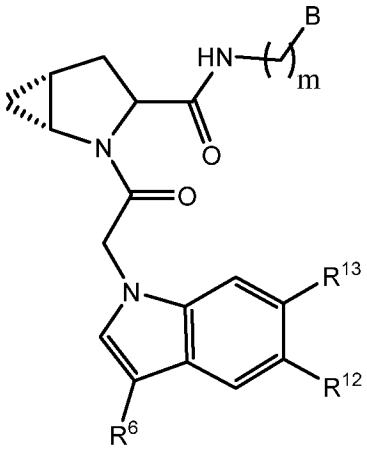
m имеет значения 0 или 1.

Формула XXVIII



m имеет значения 0 или 1.

Формула XXIX



m имеет значения 0 или 1.

Формула XXX

Кроме того, раскрытие включает применение соединений и солей Формулы I и их фармацевтически приемлемых композиций и любой из их подформул (II-XXX), в которых, по меньшей мере, одно из следующих условий встречается в вариантах осуществления, описанных ниже.

R^{12} и R^{13} арильные, гетероарильные и гетероциклические заместители

В одном варианте осуществления изобретение представляет собой применение соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или композиции, где R^{12} или R^{13} в группе A представляют собой арил, гетероарил или гетероцикл, включая соединения,

указанные в Таблице 1, для лечения расстройства у реципиента, как правило, человека, где данное расстройство выбрано из группы, раскрытой в Подробном описании, часть IV, раздел A.

Один из R^{12} и R^{13} выбран из R^{31}, и другой из R^{12} и R^{13} выбран из R^{32}. В другом варианте осуществления каждый из R^{12} и R^{13} может независимо быть выбран из R^{32}.

R^{31} выбран из водорода, галогена, гидроксила, нитро, циано, амино, -COOH, C_1-C_2галоалкила, C_1-C_2галоалкокси, C_1-C_6алкила, -C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алканоила, C_1-C_6алкокси, C_2-C_6алкенилокси, -$C(O)OR^9$, C_1-C_6тиоалкила, -C_0-C_4алкилNR^9R^{10}, -$C(O)NR^9R^{10}$, -SO_2R^9, -$SO_2NR^9R^{10}$, -$OC(O)R^9$ и -$C(NR^9)NR^9R^{10}$, где каждый R^{31}, отличный от водорода, галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_2галоалкила и C_1-C_2галоалкокси, является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, нитро, циано, амино, -COOH, -$CONH_2$, C_1-C_2галоалкила и C_1-C_2галоалкокси, и где каждый R^{31} также необязательно замещен одним заместителем, выбранным из фенила и от 4-до 7-членного гетероцикла, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где каждый фенил или от 4-до 7-членный гетероцикл является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6алкила, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алканоила, C_1-C_6алкокси, (моно- и ди-C_1-C_6алкиламино)C_0-C_4алкила, C_1-C_6алкилэфира, -C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), C_1-C_2галоалкила и C_1-C_2галоалкокси;

R^{32} выбран из арила; насыщенного или ненасыщенного гетероцикла (например, 5-6-членного кольца, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), где гетероцикл связан через атом углерода в гетероциклическом кольце с атомом углерода в кольце A в R^{12} или R^{13} положении; и гетероарила (например, 5-6-членного кольца, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), где указанные арил, гетероцикл или гетероарильное кольцо могут быть необязательно замещены.

R^{32} является таким же, как и Z^{32}.

Когда A представляет собой индол или индазол, и X^{12} представляет собой N, X^{13} представляет собой CR^{13}, где R^{13} представляет собой R^{32}.

Когда A представляет собой индол или индазол, и X^{13} представляет собой N, X^{12} представляет собой CR^{12}, где R^{12} представляет собой R^{32}.

Неограничивающие примеры R^{32} включают структуры Фиг. 6.

Неограничивающие варианты осуществления R^{12}/R^{13}

В одном варианте осуществления R^{12} представляет собой R^{32}.

В одном варианте осуществления R^{13} представляет собой R^{32}.

В одном варианте осуществления R^{12} представляет собой R^{32}, который представляет собой арил.

В одном варианте осуществления R^{12} представляет собой необязательно замещенный арил.

В одном варианте осуществления R^{12} представляет собой необязательно замещенный насыщенный или ненасыщенный гетероцикл, связанный через атом углерода в гетероциклическом кольце с атомом углерода кольца A в положении R^{12}.

В одном варианте осуществления R^{12} представляет собой необязательно замещенный гетероарил.

В одном варианте осуществления R^{13} представляет собой необязательно замещенный арил.

В одном варианте осуществления R^{13} представляет собой необязательно замещенный насыщенный или ненасыщенный гетероцикл, связанный через атом углерода в гетероциклическом кольце с атомом углерода кольца A в положении R^{13}.

В одном варианте осуществления R^{13} представляет собой необязательно замещенный гетероарил.

В одном варианте осуществления R^{12} представляет собой R^{32}, который представляет собой (5- или 6-членный ненасыщенный или ароматический гетероцикл), содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где данный (5- или 6-членный ненасыщенный гетероцикл) связан через атом углерода с атомом углерода CR^{12} или CR^{13}.

В одном варианте осуществления R^{12} представляет собой R^{32}, который представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкил), содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где данный (4-7-членный гетероциклоалкил) связан через атом углерода с атомом углерода CR^{12} или CR^{13}.

В одном варианте осуществления R^{13} представляет собой R^{32}, который представляет собой арил.

В одном варианте осуществления R^{13} представляет собой R^{32}, который представляет собой (5- или 6-членный ненасыщенный или ароматический гетероцикл), содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где данный (5- или 6-членный ненасыщенный гетероцикл) связан через атом углерода с атомом углерода CR^{12} или CR^{13}.

В одном варианте осуществления R^{13} представляет собой R^{32}, который представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкил), содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из

N, O и S, где данный (4-7-членный гетероциклоалкил) связан через атом углерода с атомом углерода CR^{12} или CR^{13}.

В одном варианте осуществления в описании представлено применение соединений Формулы I, где:

один из R^{12} и R^{13} представляет собой H, и другой из R^{12} и R^{13} представляет собой R^{32}, где

R^{32} выбран из арила, который может быть необязательно замещен; (5- или 6-членного ненасыщенного или ароматического гетероцикла), содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где данный (5- или 6-членный ненасыщенный гетероцикл) связан через атом углерода с атомом углерода CR^{12} или CR^{13}, где данный (5- или 6-членный ненасыщенный или ароматический гетероцикл) может быть необязательно замещен; и (4-7-членного гетероциклоалкила), содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где данный (4-7-членный гетероциклоалкил) связан через атом углерода с атомом углерода CR^{12} или CR^{13}, и данный (4-7-членный гетероциклоалкил) может быть необязательно замещен.

В другом варианте осуществления в описании представлено применение соединений Формулы I, где:

R^1, $R^{1'}$, R^2 и $R^{3'}$ все представляют собой водород;

R^2 представляет собой фтор, и R^3 представляет собой -C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил) или -O-C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил);

R^5 представляет собой водород, галоген или C_1-C_2алкил;

R^{11}, R^{13}, R^{14} и R^{15} если присутствуют, независимо выбраны в каждом случае из водорода, галогена, гидроксила, амино, C_1-C_4алкила, C_1-C_4алкокси, -C_0-C_2алкил(моно- и ди-C_1-C_2алкиламино), трифторметила и трифторметокси;

X^{12} представляет собой CR^{12}; и

R^{12} выбран из арила, который может быть необязательно замещен; (5- или 6-членного ненасыщенного или ароматического гетероцикла), содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где данный (5- или 6- членный ненасыщенный гетероцикл) связан через атом углерода с атомом углерода CR^{12} или CR^{13}, где данный (5- или 6-членный ненасыщенный или ароматический гетероцикл) может быть необязательно замещен; и (4-7-членного гетероциклоалкила), содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где данный (4-7-членный гетероциклоалкил) связан через атом углерода с атомом углерода CR^{12} или CR^{13}, и данный (4-7-членный гетероциклоалкил) может быть необязательно замещен.

В одном варианте осуществления в описании представлено применение соединений Формулы I, где:

m имеет значения 0 или 1;

R^2 представляет собой галоген, $R^{2'}$ представляет собой водород или галоген, и R^3 представляет собой водород, галоген, -C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил) или -O-C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил);

R^6 представляет собой –C(O)C_1-C_4алкил, -C(O)NH_2, -C(O)CF_3, -C(O)(C_3-C_7циклоалкил) или -этил(цианоимино);

один из R^{12} и R^{13} выбран из водорода, галогена, C_1-C_4алкила, C_1-C_4алкокси, трифторметила и трифторметокси; другой из R^{12} и R^{13} представляет собой R^{32}, где

R^{32} выбран из арила; насыщенного или ненасыщенного гетероцикла (например, 5-6-членного кольца, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), где гетероцикл связан через атом углерода в гетероциклическом кольце с атомом углерода в кольце A в положении R^{12} или R^{13}; и гетероарила (например, 5-6-членного кольца, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S), где данные арил, гетероцикл или гетероарильное кольцо могут быть необязательно замещены.

В одном варианте осуществления в описании представлено применение соединений Формулы I, где один из R^{12} и R^{13} представляет собой водород, гидроксил, галоген, метил, или метокси; и другой из R^{12} и R^{13} представляет собой R^{32}, где

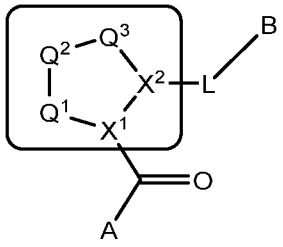
R^{32} выбран из арила, гетероарила или гетероцикла, присоединенных к кольцу A через гетероциклический атом углерода;

В одном варианте осуществления R^{32} может быть незамещенным или замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, нитро, циано, амино, оксо, -$B(OH)_2$, -$Si(CH_3)_3$, -COOH, -$CONH_2$, -P(O)$(OH)_2$, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, -C_0-C_2алкил(моно- и ди-C_1-C_4алкиламино), C_1-C_6алкилэфира, C_1-C_4алкиламино, C_1-C_4гидроксилалкила, C_1-C_2галоалкила и C_1-C_2галоалкокси.

Фрагмент Центральное ядро

Фрагмент Центральное ядро в Формуле I проиллюстрирован ниже:

Фрагмент Центрального ядра →



где:

Q^1 представляет собой $N(R^1)$ или $C(R^1R^{1'})$;

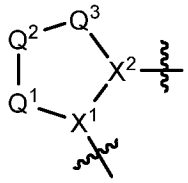
Q^2 представляет собой $C(R^2R^{2'})$, $C(R^2R^{2'})$-$C(R^2R^{2'})$, S, O, $N(R^2)$ или $C(R^2R^{2'})O$;

Q^3 представляет собой $N(R^3)$, S или $C(R^3R^{3'})$;

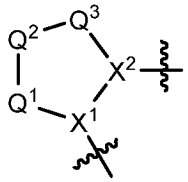
X^1 и X^2 независимо представляют собой N, CH или CZ, или X^1 и X^2совместно представляют собой C=C; и

где Q^1, Q^2, Q^3, X^1 и X^2 выбраны таким образом, чтобы в результате образовывалось стабильное соединение.

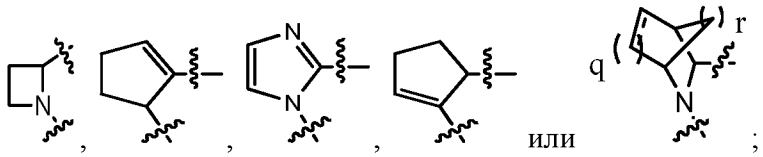
Любая из структур, представленных здесь, например, A, B, L или центральное ядро, может быть необязательно замещена 0, 1, 2, 3 или 4 при необходимости и независимо выбрана из R^{75}, где R^{75} выбран из водорода, галогена, гидроксила, нитро, циано, амино, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галоалкила, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алкинила, C_1-C_6тиоалкила, C_1-C_6алкокси, -JC_3-C_7циклоалкила, -$B(OH)_2$, -$JC(O)NR^9R^{23}$,-$JOSO_2OR^{21}$, -$C(O)(CH_2)_{1-4}S(O)R^{21}$, -$O(CH_2)_{1-4}S(O)NR^{21}R^{22}$, -$JOP(O)(OR^{21})(OR^{22})$, -$JP(O)(OR^{21})(OR^{22})$, -$JOP(O)(OR^{21})R^{22}$, -$JP(O)(OR^{21})R^{22}$, -$JOP(O)R^{21}R^{22}$, -$JP(O)R^{21}R^{22}$, -$JSP(O)(OR^{21})(OR^{22})$, -$JSP(O)(OR^{21})(R^{22})$, -$JSP(O)(R^{21})(R^{22})$, -$JNR^9P(O)(NHR^{21})(NHR^{22})$, -$JNR^9P(O)(OR^{21})(NHR^{22})$, -$JNR^9P(O)(OR^{21})(OR^{22})$, -$JC(S)R^{21}$, -$JNR^{21}SO_2R^{22}$, -$JNR^9S(O)NR^{10}R^{22}$, -$JNR^9SO_2NR^{10}R^{22}$, -$JSO_2NR^9COR^{22}$, -$JSO_2NR^9CONR^{21}R^{22}$, -$JNR^{21}SO_2R^{22}$, -$JC(O)NR^{21}SO_2R^{22}$, -$JC(NH_2)=NR^{22}$, -$JCH(NH_2)NR^9S(O)_2R^{22}$, -$JOC(O)NR^{21}R^{22}$, -$JNR^{21}C(O)OR^{22}$, -$JNR^{21}OC(O)R^{22}$, -$(CH_2)_{1-4}C(O)NR^{21}R^{22}$, -$JC(O)NR^{24}R^{25}$, -$JNR^9C(O)R^{21}$, -$JC(O)R^{21}$, -$JNR^9C(O)NR^{10}R^{22}$, -$CCR^{21}$, -$(CH_2)_{1-4}OC(O)R^{21}$, -$JC(O)OR^{23}$; где каждый R^{75} может быть незамещенным или замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, нитро, циано, амино, оксо, -$B(OH)_2$, -$Si(CH_3)_3$, -COOH, -$CONH_2$, -$P(O)(OH)_2$, C_1-C_6алкила, -C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), C_1-C_6алкокси, -C_0-C_4алкил(моно- и ди-C_1-C_4алкилNR^9R^{10}), C_1-C_6алкилэфира, C_1-C_4алкиламино, C_1-C_4гидроксилалкила, C_1-C_2галоалкила, C_1-C_2галоалкокси, -$OC(O)R^9$, -$NR^9C(O)R^{10}$, -$C(O)NR^9R^{10}$, -$OC(O)NR^9R^{10}$, -$NR^9C(O)OR^{10}$, C_1-C_2галоалкила и C_1-C_2галоалкокси, $S(O)=NHR^{21}$, SF_5 и $JC(R^9)=NR^{21}$ и SO_2OR^{21}.



Неограничивающие примеры кольца проиллюстрированы на Фиг. 5 (любое из которых в противном случае может быть замещено R^1, $R^{1'}$, R^2, $R^{2'}$, R^3 и $R^{3'}$).



В альтернативном варианте осуществления кольцо заменено одним из следующих структур ядра:



где q имеет значения 0, 1, 2 или 3, и r имеет значения 1, 2 или 3.

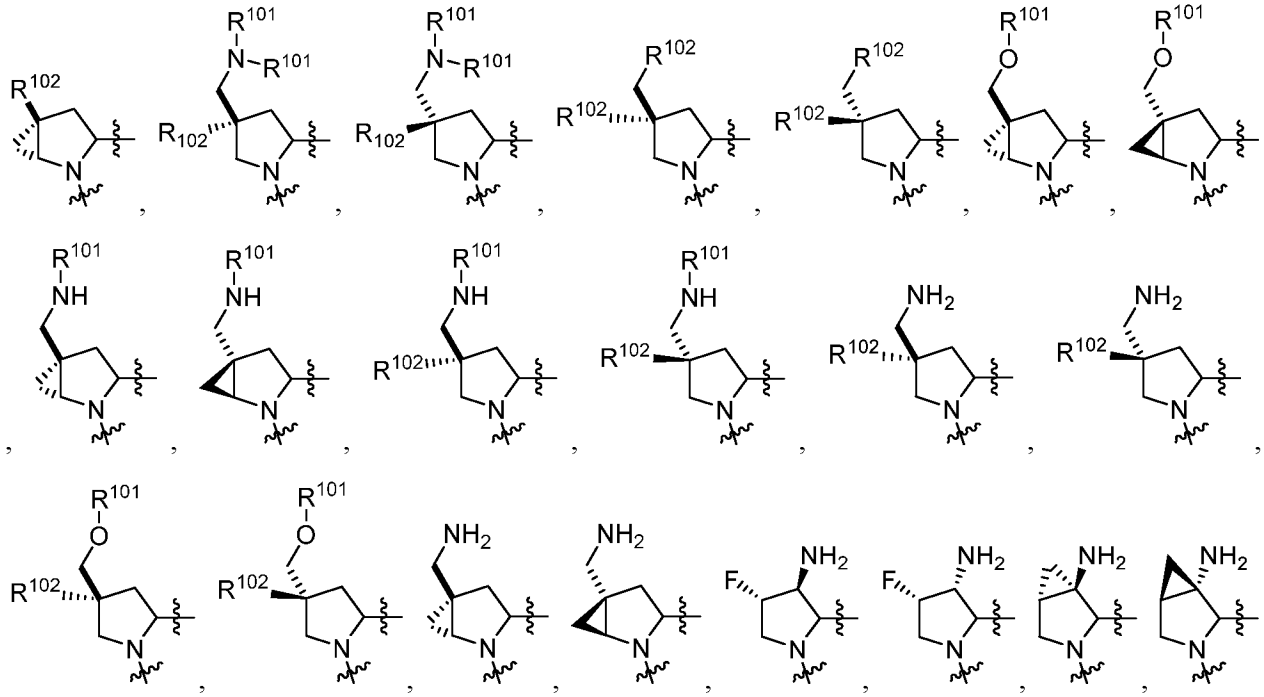
Любая из структур, представленных здесь, например, A, B, L или центральное ядро, может быть необязательно замещена 0, 1, 2, 3 или 4 при необходимости и независимо выбрана из R^{75}, где R^{75} выбран из водорода, галогена, гидроксила, нитро, циано, амино, C_1-C_6алкила, C_1-C_6галоалкила, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алкинила, C_1-C_6тиоалкила, C_1-C_6алкокси, -JC_3-C_7циклоалкила, -$B(OH)_2$, -$JC(O)NR^9R^{23}$,-$JOSO_2OR^{21}$, -$C(O)(CH_2)_{1-4}S(O)R^{21}$, -$O(CH_2)_{1-4}S(O)NR^{21}R^{22}$, -$JOP(O)(OR^{21})(OR^{22})$, -$JP(O)(OR^{21})(OR^{22})$, -$JOP(O)(OR^{21})R^{22}$, -$JP(O)(OR^{21})R^{22}$, -$JOP(O)R^{21}R^{22}$, -$JP(O)R^{21}R^{22}$, -$JSP(O)(OR^{21})(OR^{22})$, -$JSP(O)(OR^{21})(R^{22})$, -$JSP(O)(R^{21})(R^{22})$, -$JNR^9P(O)(NHR^{21})(NHR^{22})$, -$JNR^9P(O)(OR^{21})(NHR^{22})$, -$JNR^9P(O)(OR^{21})(OR^{22})$, -$JC(S)R^{21}$, -$JNR^{21}SO_2R^{22}$, -$JNR^9S(O)NR^{10}R^{22}$, -$JNR^9SO_2NR^{10}R^{22}$, -$JSO_2NR^9COR^{22}$, -$JSO_2NR^9CONR^{21}R^{22}$, -$JNR^{21}SO_2R^{22}$, -$JC(O)NR^{21}SO_2R^{22}$, -$JC(NH_2)=NR^{22}$, -$JCH(NH_2)NR^9S(O)_2R^{22}$, -$JOC(O)NR^{21}R^{22}$, -$JNR^{21}C(O)OR^{22}$, -$JNR^{21}OC(O)R^{22}$, -$(CH_2)_{1-4}C(O)NR^{21}R^{22}$, -$JC(O)NR^{24}R^{25}$, -$JNR^9C(O)R^{21}$, -$JC(O)R^{21}$, -$JNR^9C(O)NR^{10}R^{22}$, -$CCR^{21}$, -$(CH_2)_{1-4}OC(O)R^{21}$, -$JC(O)OR^{23}$; где каждый R^{75} может быть незамещенным или замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, нитро, циано, амино, оксо, -$B(OH)_2$, -$Si(CH_3)_3$, -COOH, -$CONH_2$, -$P(O)(OH)_2$, C_1-C_6алкила, -C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), C_1-C_6алкокси, -C_0-C_4алкил(моно- и ди-C_1-C_4алкилNR^9R^{10}), C_1-C_6алкилэфира, C_1-C_4алкиламино, C_1-C_4гидроксилалкила, C_1-C_2галоалкила, C_1-C_2галоалкокси, -$OC(O)R^9$, -$NR^9C(O)R^{10}$, -$C(O)NR^9R^{10}$, -$OC(O)NR^9R^{10}$, -$NR^9C(O)OR^{10}$, C_1-C_2галоалкила и C_1-C_2галоалкокси, $S(O)=NHR^{21}$, SF_5 и $JC(R^9)=NR^{21}$ и SO_2OR^{21}.

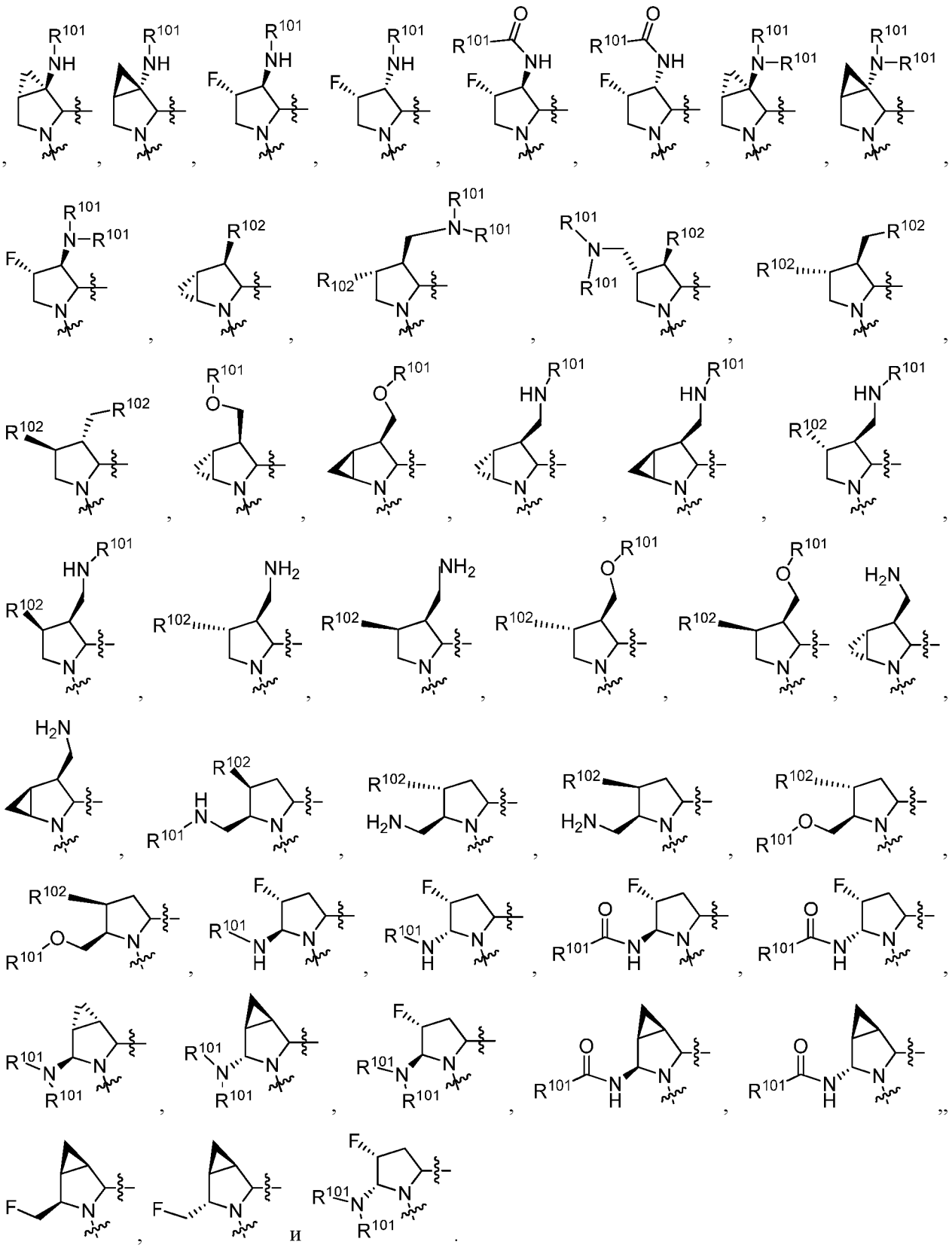
R и R' независимо выбраны из H, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероцикла, гетероциклоалкила, арила, аралкила, гетероарила, гетероарилалкила, где каждая группа может быть необязательно замещена, или любой другой группы заместителей, которая обеспечивает желаемые свойства. В некоторых вариантах осуществления кольцо содержит один или более хиральных атомов углерода. Изобретение включает варианты осуществления, в которых хиральный атом углерода может быть представлен в виде энантиомера или смеси энантиомеров, включая рацемическую смесь. Где кольцо содержит более одного стереоцентра, все энантиомеры и диастереомеры включены в изобретение в качестве отдельных видов.

Z представляет собой F, Cl, NH_2, CH_3, CH_2D, CHD_2 или CD_3.

R^1, $R^{1'}$, R^2, $R^{2'}$, R^3 и $R^{3'}$ в каждом случае независимо выбраны при необходимости и только в случае образования стабильного соединения из водорода, галогена, гидроксила, нитро, циано, амино, C_1-C_6алкила, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алкинила, C_1-C_6алкокси, C_2-C_6алкинила, C_2-C_6алканоила, C_1-C_6тиоалкила, гидроксиC_1-C_6алкила, аминоC_1-C_6алкила, -C_0-C_4алкилNR^9R^{10}, -$C(O)OR^9$, -$OC(O)R^9$, -$NR^9C(O)R^{10}$, -$C(O)NR^9R^{10}$, -$OC(O)NR^9R^{10}$, -$NR^9C(O)OR^{10}$, C_1-C_2галоалкила и C_1-C_2галоалкокси, где R^9 и R^{10} независимо выбраны в каждом случае из водорода, C_1-C_6алкила, (C_3-C_7циклоалкил)C_0-C_4алкила, -C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил) и -O-C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил).

Примеры центральных ядер включают, но не ограничиваются ими:





R^{101} представляет собой C_1-C_4 алкил или C_3-C_7 циклоалкил.

R^{102} представляет собой C_1-C_4 алкил, фтор, хлор или бром.

Неограничивающие варианты осуществления центрального ядра

В альтернативных вариантах осуществления R^1 и $R^{1'}$ или R^3 и $R^{3'}$ могут быть взяты вместе с образованием от 3- до 6-членного карбоциклического спиро- кольца или от 3- до 6-членного гетероциклического спиро- кольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S; R^2 и $R^{2'}$ могут быть взяты вместе с образованием от 3- до 6-членного карбоциклического спиро- кольца; или R^2 и $R^{2'}$могут быть взяты вместе с образованием от 3- до 6-членного гетероциклического спиро- кольца; где каждое кольцо может быть незамещенным или замещенным 1 или более заместителями, независимо выбранными из галогена (и, в частности, F), гидроксила, циано, -COOH, C_1-C_4алкила (включая, в частности, метил), C_2-C_4алкенила, C_2-C_4алкинила, C_1-C_4алкокси, C_2-C_4алканоила, гидроксиC_1-C_4алкила, (моно- и ди-C_1-C_4алкиламино)C_0-C_4алкила, -C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), -O-C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), C_1-C_2галоалкила и C_1-C_2галоалкокси.

В альтернативных вариантах осуществления R^1 и R^2 могут быть взяты вместе с образованием 3-членного карбоциклического кольца; R^1 и R^2 могут быть взяты вместе с образованием от 4- до 6-членного карбоциклического или арильного кольца или от 4-до 6-членного гетероциклического или гетероарильного кольца, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; или R^2 и R^3, если они связаны со смежными атомами углерода, могут быть взяты вместе с образованием от 3- до 6-членного карбоциклического или арильного кольца или от 3- до 6-членного гетероциклического или гетероарильного кольца; где каждое кольцо может быть незамещенным или замещенным 1 или более заместителями, независимо выбранными из галогена (и, в частности, F), гидроксила, циано, -COOH, C_1-C_4алкила (включая, в частности, метил), C_2-C_4алкенила, C_2-C_4алкинила, C_1-C_4алкокси, C_2-C_4алканоила, гидроксиC_1-C_4алкила, (моно- и ди-C_1-C_4алкиламино)C_0-C_4алкила, -C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), -O-C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), C_1-C_2галоалкила и C_1-C_2галоалкокси.

В одном варианте осуществления фрагмент центрального ядра представляет собой пролин.

В одном варианте осуществления фрагмент центрального ядра представляет собой 4-фторпролин.

В одном варианте осуществления R^1, $R^{1'}$, $R^{2'}$, R^3 и $R^{3'}$, если присутствуют, все представляют собой водород; и R^2 представляет собой фтор.

В одном варианте осуществления R^1, $R^{1'}$, $R^{2'}$ и $R^{3'}$, если присутствуют, все представляют собой водород; и R^2 представляет собой фтор, и R^3 представляет собой -C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил) или -O-C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил).

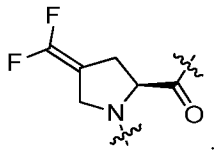
В одном варианте осуществления R^1 и R^2 взяты совместно с образованием от 3- до 6-членной циклоалкильной группы, и $R^{1'}$, $R^{2'}$, R^3 и $R^{3'}$, если присутствуют, все представляют собой водород.

В одном варианте осуществления R^1, $R^{1'}$, R^3 и $R^{3'}$, если присутствуют, все представляют собой водород, и R^2 и $R^{2'}$ взяты совместно с образованием 5- или 6-членной гетероциклоалкильной группы, содержащей 1 или 2 атомов кислорода.

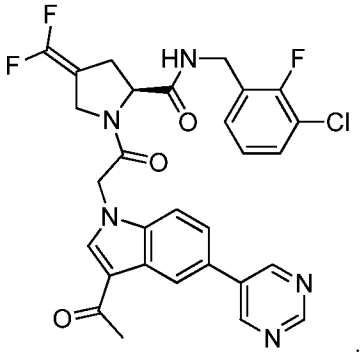
В одном варианте осуществления R^1 представляет собой водород, и R^2 представляет собой фтор.

В одном варианте осуществления R^1 и R^2 объединены с образованием 3-членного кольца.

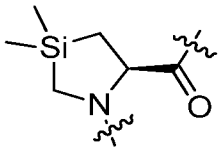
Раскрытие изобретения включает применение соединений Формулы I, в которых центральный пирролидин является винилзамещенным, например:



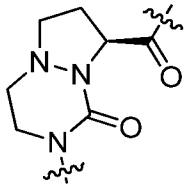
В одном варианте осуществления соединение Формулы I имеет структуру:



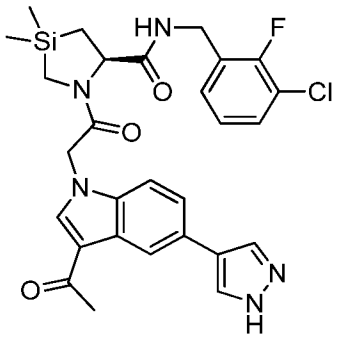
В одном варианте осуществления центральный пирролидин модифицирован путем добавления второго гетероатома в пирролидиновое кольцо, такого как N, O, S, Si или B, например:

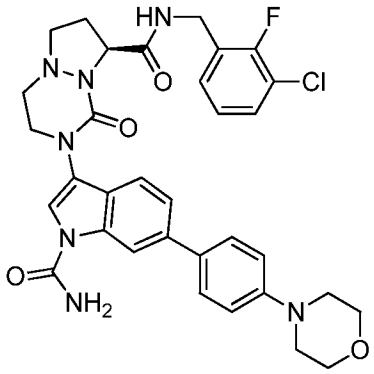


Другая модификация в рамках раскрытия представляет собой соединение заместителя на центральном пирролидиновом кольце с R^7 или R^8 с образованием от 5- до 6-членного гетероциклического кольца, например:



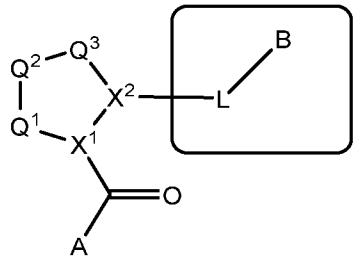
Примеры соединений, имеющих описанные выше модификации, включают:



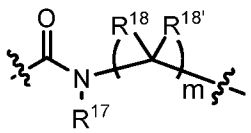
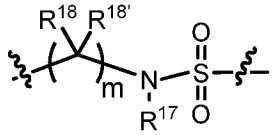
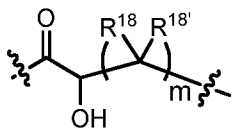
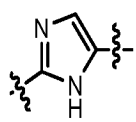
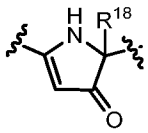


Заместители L-B центрального ядра

Заместители L и заместители B центрального ядра в Формуле I представлены ниже:



L представляет собой связь или выбран из формул:

 ,  ,  ,  и  ,

где R^{17} представляет собой водород, C_1-C_6алкил или -C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), и R^{18} и $R^{18'}$ независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксиметила и метила; и m имеет значения 0, 1, 2 или 3.

B представляет собой моноциклическую или бициклическую карбоциклическую; моноциклическую или бициклическую карбоциклическую оксигруппу; моноциклическую,

бициклическую или трициклическую гетероциклическую группу, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и от 4 до 7 кольцевых атомов в кольце; C_2-C_6алкенил; C_2-C_6алкинил; –(C_0-C_4алкил)(арил); –(C_0-C_4алкил)(гетероарил) или –(C_0-C_4алкил)(бифенил).

Где каждый B является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из R^{33} и R^{34}, и 0 или 1 заместителем, выбранным из R^{35} и R^{36}:

R^{33} независимо выбран из галогена, гидроксила, -COOH, циано, C_1-C_6алкила, C_2-C_6алканоила, C_1-C_6алкокси, -C_0-C_4алкилNR^9R^{10}, -SO_2R^9, C_1-C_2галоалкила и C_1-C_2галоалкокси;

R^{34} независимо выбран из нитро, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алкинила, C_1-C_6тиоалкила, -JC_3-C_7циклоалкила, -$B(OH)_2$, -J$C(O)NR^9R^{23}$,-JOSO_2OR^{21}, -$C(O)(CH_2)_{1\text{-}4}S(O)R^{21}$, -$O(CH_2)_{1\text{-}4}S(O)NR^{21}R^{22}$, -J$OP(O)(OR^{21})(OR^{22})$, -J$P(O)(OR^{21})(OR^{22})$, -J$OP(O)(OR^{21})R^{22}$, -J$P(O)(OR^{21})R^{22}$, -J$OP(O)R^{21}R^{22}$, -J$P(O)R^{21}R^{22}$, -J$SP(O)(OR^{21})(OR^{22})$, -J$SP(O)(OR^{21})(R^{22})$, -J$SP(O)(R^{21})(R^{22})$, -J$NR^9P(O)(NHR^{21})(NHR^{22})$, -J$NR^9P(O)(OR^{21})(NHR^{22})$, -J$NR^9P(O)(OR^{21})(OR^{22})$, -J$C(S)R^{21}$, -J$NR^{21}SO_2R^{22}$, -J$NR^9S(O)NR^{10}R^{22}$, -J$NR^9SO_2NR^{10}R^{22}$, -J$SO_2NR^9COR^{22}$, -J$SO_2NR^9CONR^{21}R^{22}$, -J$NR^{21}SO_2R^{22}$, -J$C(O)NR^{21}SO_2R^{22}$, -J$C(NH_2)NR^{22}$, -J$C(NH_2)NR^9S(O)_2R^{22}$, -J$OC(O)NR^{21}R^{22}$, -J$NR^{21}C(O)OR^{22}$, -J$NR^{21}OC(O)R^{22}$, -$(CH_2)_{1\text{-}4}C(O)NR^{21}R^{22}$, -J$C(O)NR^{24}R^{25}$, -J$NR^9C(O)R^{21}$, -J$C(O)R^{21}$, -J$NR^9C(O)NR^{10}R^{22}$, -$CCR^{21}$, -$(CH_2)_{1\text{-}4}OC(O)R^{21}$ и -J$C(O)OR^{23}$; где каждый R^{34} может быть незамещенным или замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, нитро, циано, амино, оксо, -$B(OH)_2$, -$Si(CH_3)_3$, -COOH, -$CONH_2$, -$P(O)(OH)_2$, C_1-C_6алкила, -C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), C_1-C_6алкокси, -C_0-C_2алкил(моно- и ди-C_1-C_4алкиламино), C_1-C_6алкилэфира, C_1-C_4алкиламино, C_1-C_4гидроксилалкила, C_1-C_2галоалкила и C_1-C_2галоалкокси;

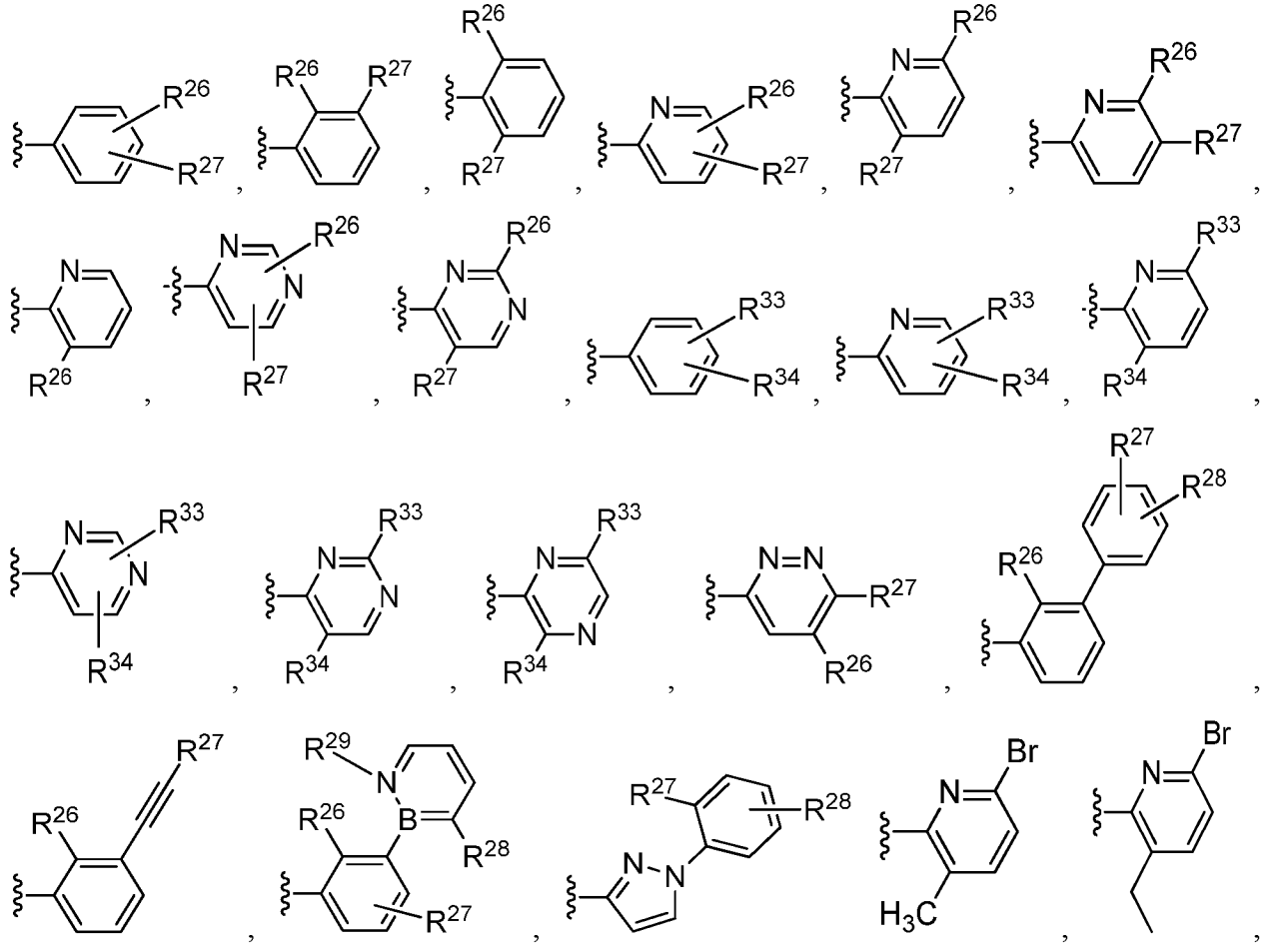
R^{35} независимо выбран из нафтила, нафтилокси, инданила, (4-7-членного гетероциклоалкил)C_0-C_4алкила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, и бициклического гетероцикла, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и содержащего от 4 до 7 кольцевых атомов в каждом кольце; где каждый R^{35} является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6алкила, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алканоила, C_1-C_6алкокси, (моно- и ди-C_1-C_6алкиламино)C_0-C_4алкила, C_1-C_6алкилэфира, -C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), -SO_2R^9, C_1-C_2галоалкила и C_1-C_2галоалкокси; и

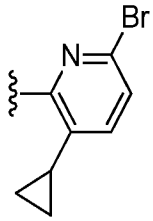
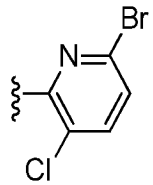
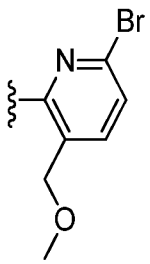
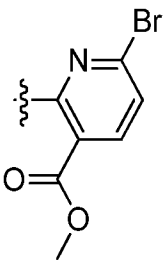
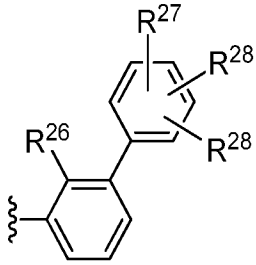
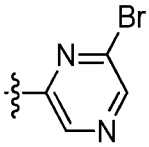
R^{36} независимо выбран из тетразолила, (фенил)C_0-C_2алкила, (фенил)C_1-C_2алкокси, фенокси и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O, B и S, где каждый R^{36} является незамещенным или замещенным одним или более

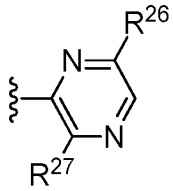
заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6алкила, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алканоила, C_1-C_6алкокси, (моно- и ди-C_1-C_6алкиламино)C_0-C_4алкила, C_1-C_6алкилэфира, -C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), -SO_2R^9, -$OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$, –$Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$, C_1-C_2галоалкила и C_1-C_2галоалкокси.

J независимо в каждом случае выбран из ковалентной связи, C_1-C_4алкилена, -OC_1-C_4алкилена, C_2-C_4алкенилена и C_2-C_4алкинилена.

Примеры фрагментов B включают, но не ограничиваются ими:

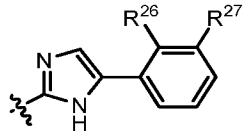
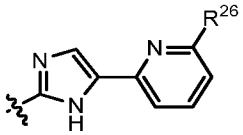


 ,  ,  ,  ,  ,  и

 .

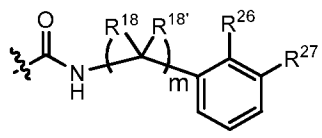
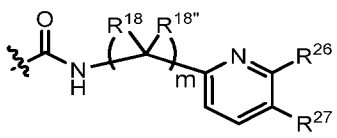
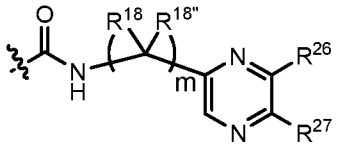
Неограничивающие варианты осуществления L-B

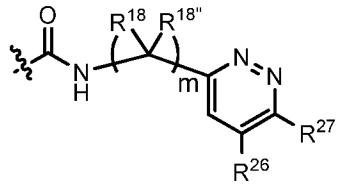
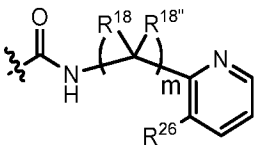
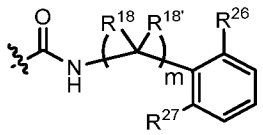
В одном варианте осуществления –L-B- представляет собой

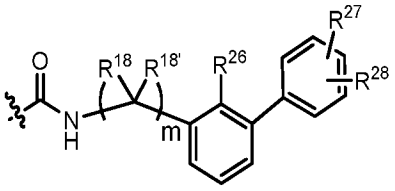
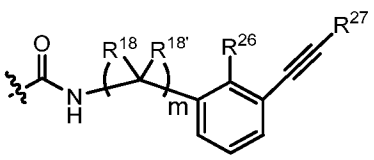
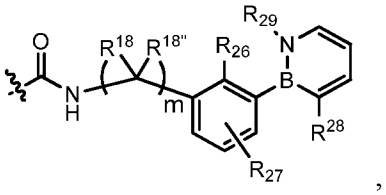
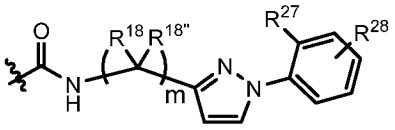
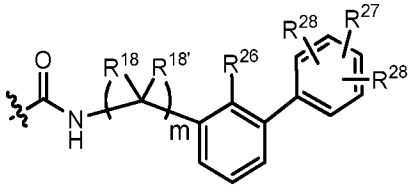
 или  , где

R^{26} и R^{27} независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6алкила, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алканоила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6тиоалкила, -C_0-C_4алкил(моно- и ди-C_1-C_6алкиламино), -C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), -C_0-C_4алкокси(C_3-C_7циклоалкил), C_1-C_2галоалкила, C_1-C_2галоалкоксиа и C_1-C_2галоалкилтио.

В другом варианте осуществления –L-B- представляет собой

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,


,

,

,

или

; где

R^{18} и $R^{18'}$ независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксиметила и метила; и m имеет значения 0 или 1; и

R^{26}, R^{27} и R^{28} независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6алкила, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алканоила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6тиоалкила, (моно- и ди-C_1-C_6алкиламино)C_0-C_4алкила, (C_3-C_7циклоалкил)C_0-C_4алкила, (арил)C_0-C_4алкил-, (гетероарил)C_0-C_4алкил- и -C_0-C_4алкокси(C_3-C_7циклоалкил); где каждый R^{26}, R^{27} и R^{28}, отличный от водорода, галогена, гидроксила, нитро, циано, является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, амино, C_1-C_2алкокси, C_1-C_2галоалкила, (C_3-C_7циклоалкил)C_0-C_4алкил- и C_1-C_2галоалкокси; и

R^{29} представляет собой водород, C_1-C_2алкил, C_1C_2галоалкил или $-Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$.

В одном варианте осуществления m равно 0.

В одном варианте осуществления раскрытие дополнительно включает применение соединений и солей Формулы I, в которых B представляет собой 2-фтор-3-хлорфенил. В другом варианте осуществления применяется другая карбоциклическая, арильная, гетероциклическая или гетероарильная группа, такая как 2-бромпиридин-6-ил, 1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил, 2,2-дихлорциклопропилметил или 2-фтор-3-триметилсилилфенил.

В другом варианте осуществления B представляет собой фенил, пиридил или инданил, где каждый является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из водорода, галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6алкила, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алканоила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6тиоалкила, (моно- и ди-C_1-C_6алкиламино)C_0-C_4алкила, (C_3-C_7циклоалкил)C_0-C_4алкила, -C_0-C_4алкокси(C_3-C_7циклоалкил), (фенил)C_0-C_2алкила, (пиридил)C_0-C_2алкила; где каждый из заместителей, отличный от водорода, галогена, гидроксила, нитро, циано, является незамещенным или замещенным

одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, амино, C_1-C_2алкила, C_1-C_2алкокси, $–OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$, $–Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$, C_1-C_2галоалкила и C_1-C_2галоалкокси.

В другом варианте осуществления B представляет собой фенил или пиридил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из хлора, брома, гидроксила, $-SCF_3$, C_1-C_2алкила, C_1-C_2алкокси, трифторметила, фенила и трифторметокси, где каждый из заместителей, отличный от хлора, брома, гидроксила, $-SCF_3$, может быть необязательно замещен.

В некоторых вариантах осуществления B представляет собой 2-фтор-3-хлорфенильную или 2-фтор-3-трифторметоксифенильную группу.

В одном варианте осуществления B представляет собой пиридил, необязательно замещенный галогеном, C_1-C_2алкокси и трифторметилом.

В одном варианте осуществления B представляет собой фенил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_2алкила, C_1-C_2алкокси, трифторметила и необязательно замещенного фенила.

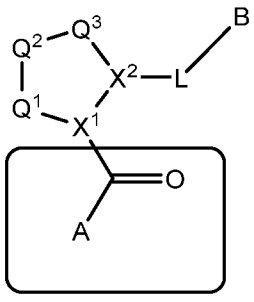
В одном варианте осуществления R^{23} независимо в каждом случае выбран из (C_3-C_7циклоалкил)C_0-C_4алкила, (фенил)C_0-C_4алкила, (4-7-членный гетероциклоалкил)C_0-C_4алкила, имеющего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и (5- или 6-членный ненасыщенный или ароматический гетероцикл)C_0-C_4алкила, имеющего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

В одном варианте осуществления B выбран из Фиг. 7, где R^{27} представляет собой водород, метил или трифторметил; R^{28} представляет собой водород или галоген; и R^{29} представляет собой водород, метил, трифторметил или $–Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$.

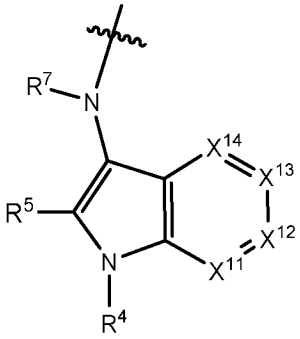
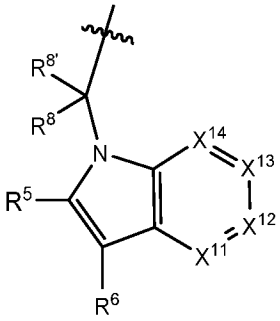
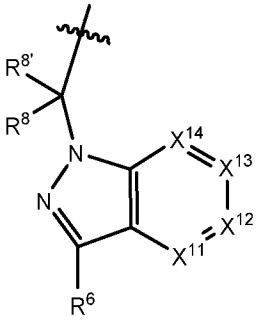
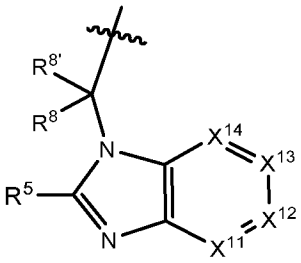
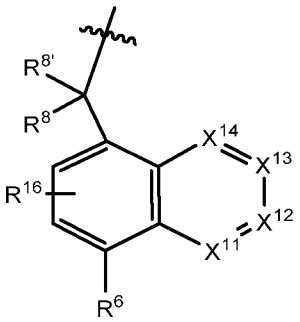
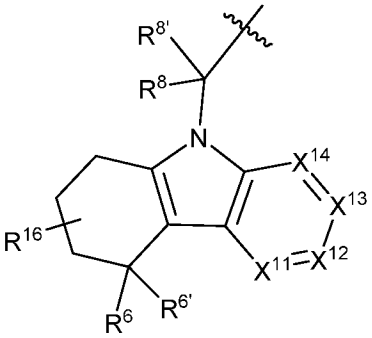
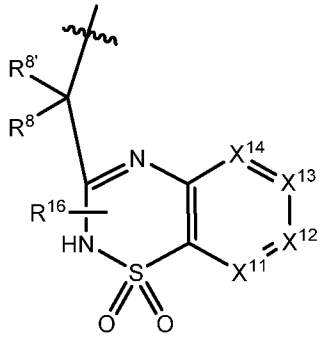
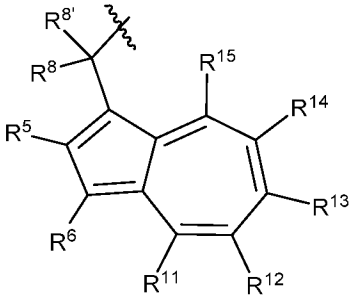
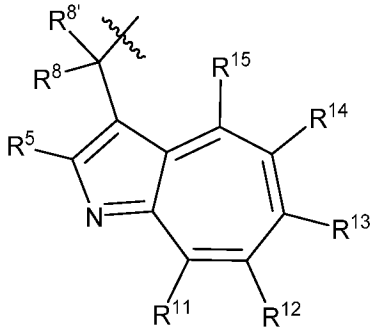
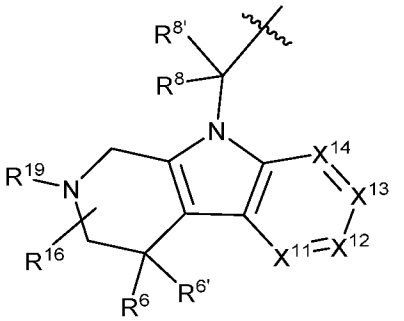
В альтернативном варианте осуществления B выбран из Фиг. 8.

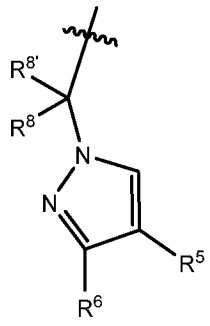
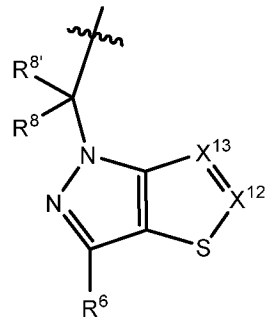
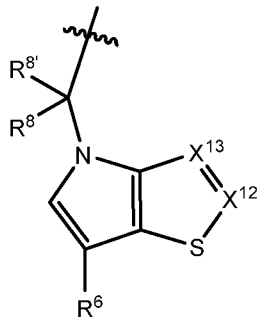
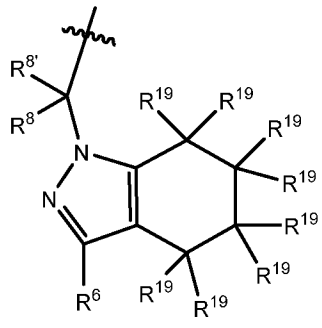
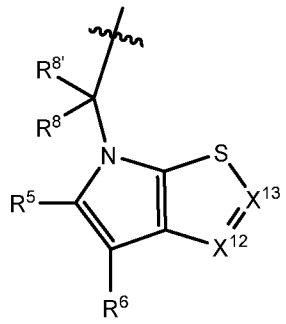
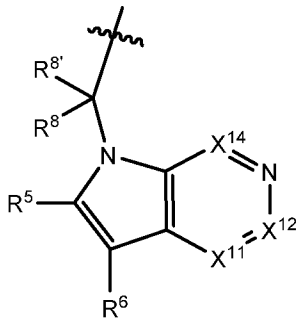
(C=O)A заместитель центрального ядра

Заместитель (C=O)A центрального ядра в Формуле I представлен ниже:



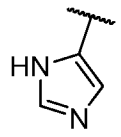
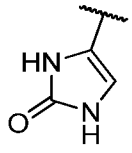
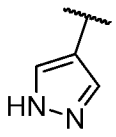
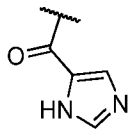
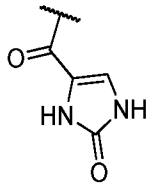
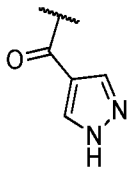
A представляет собой группу, выбраннную из:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

и .

R^4 выбран из -CHO, $-CONH_2$, C_2-C_6алканоила, водорода, $-SO_2NH_2$, $-C(CH_2)_2F$, $-CH(CF_3)NH_2$, C_1-C_6алкила, -C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), -C(O)C_0-C_2алкил(C_3-C_7циклоалкил),






или

;

где каждый R^4, отличный от водорода, -CHO и $-CONH_2$, является незамещенным или замещенным одним или более амино, имино, галогеном, гидроксилом, циано, цианоимино, C_1-C_2алкилом, C_1-C_2алкокси, -C_0-C_2алкил(моно- и ди-C_1-C_4алкиламино), C_1-C_2галоалкилом и C_1-C_2галоалкокси.

R^5 и R^6 независимо выбраны из –CHO, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(CH_3)$, C_2-C_6алканоила, водорода, гидроксила, галогена, циано, нитро, -COOH, $-SO_2NH_2$, винила, C_1-C_6алкила (включая метил), C_2-C_6алкенила, C_1-C_6алкокси, -C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), -C(O)C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), $-P(O)(OR^9)_2$, $-OC(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)N(CH_2CH_2R^9)(R^{10})$, $-NR^9C(O)R^{10}$, фенила или от 5- до 6-членного гетероарила.

Каждый R^5 и R^6, отличный от водорода, гидроксила, циано и –COOH, является незамещенным или необязательно замещенным. Например, R^5 и R^6, отличные от водорода, гидроксила, циано и –COOH, могут быть замещены одним или более заместителями, независимо выбраными из галогена, гидроксила, амино, имино, циано, цианоимино, C_1-

C_2алкила, C_1-C_4алкокси, -C_0-C_2алкил(моно- и ди-C_1-C_4алкиламино), C_1-C_2галоалкила и C_1-C_2галоалкокси.

$R^{6'}$ представляет собой водород, галоген, гидроксил, C_1-C_4алкил, -C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил) или C_1-C_4алкокси; или R^6 и $R^{6'}$ могут быть взяты совместно с образованием оксо, виниловой или имино группы.

R^7 представляет собой водород, C_1-C_6алкил или -C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил).

R^8 и $R^{8'}$ независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксила, C_1-C_6алкила, -C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), C_1-C_6алкокси и (C_1-C_4алкиламино)C_0-C_2алкила; или R^8 и $R^{8'}$ взяты совместно с образованием оксо группы; или R^8 и $R^{8'}$ могут быть взяты совместно с атомом углерода, с которым они связаны, с образованием 3-членного карбоциклического кольца.

R^{16} отсутствует или может содержать один или более заместителей, независимо выбранных из галогена, гидроксила, нитро, циано, C_1-C_6алкила, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алканоила, C_1-C_6алкокси, -C_0-C_4алкил(моно- и ди-C_1-C_6алкиламино), -C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), C_1-C_2галоалкила и C_1-C_2галоалкокси.

R^{19} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алканоил, -SO_2C_1-C_6алкил, (моно- и ди-C_1-C_6алкиламино)C_1-C_4алкил, -C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), -C_0-C_4алкил(C_3-C_7гетероциклоалкил), -C_0-C_4алкил(арил), C_0-C_4алкил(гетероарил), и где R^{19}, отличный от водорода, является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, амино, -COOH и –C(O)OC_1-C_4алкила.

X^{11} представляет собой N или CR^{11}.

X^{12} представляет собой N или CR^{12}.

X^{13} представляет собой N или CR^{13}.

X^{14} представляет собой N или CR^{14}.

Не более 2 X^{11}, X^{12}, X^{13} и X^{14} представляют собой N.

R^{11}, R^{14} и R^{15} независимо выбраны в каждом случае из водорода, галогена, гидроксила, нитро, циано, -O(PO)$(OR^9)_2$, -(PO)$(OR^9)_2$, C_1-C_6алкила, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алкинила, C_2-C_6алкенил(арил), C_2-C_6алкенил(циклоалкил), C_2-C_6алкенил(гетероцикл), C_2-C_6алкенил(гетероарил), C_2-C_6алкинила, C_2-C_6алкинил(арил), C_2-C_6алкинил(циклоалкил), C_2-C_6алкинил(гетероцикл), C_2-C_6алкинил(гетероарил), C_2-C_6алканоила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6тиоалкила, -C_0-C_4алкил(моно- и ди-C_1-C_6алкиламино), -C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), -C_0-C_4алкокси(C_3-C_7циклоалкил), C_1-C_2галоалкила и C_1-C_2галоалкокси.

В одном варианте осуществления R^5 и R^6 независимо выбраны из –CHO, -C(O)NH_2, -C(O)NH(CH_3), C_2-C_6алканоила и водорода.

В одном варианте осуществления каждый R^5 и R^6, отличный от водорода, гидроксила, циано и –COOH, является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, амино, имино, циано, цианоимино, C_1-C_2алкила, C_1-C_4алкокси, -C_0-C_2алкил(моно- и ди-C_1-C_4алкиламино), C_1-C_2галоалкила и C_1-C_2галоалкокси.

В одном варианте осуществления R^8 и $R^{8'}$ независимо представляют собой водород или метил.

В одном варианте осуществления R^8 и $R^{8'}$ представляют собой водород.

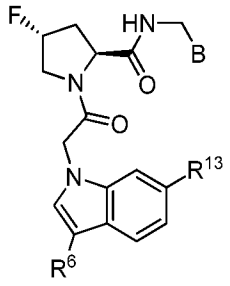
В одном варианте осуществления R^7 представляет собой водород или метил.

В одном варианте осуществления R^7 представляет собой водород.

Варианты осуществления Формул IA, IB, IC и ID

Чтобы дополнительно проиллюстрировать изобретение, представлены различные варианты осуществления Формулы IA, IB, IC и ID. Они представлены в качестве примера, чтобы показать некоторые из вариантов среди представленных соединений, которые будут использоваться в изобретении, и могут быть применены к любой из Формул I-XXX.

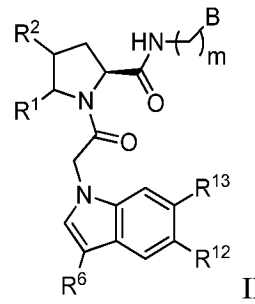
В одном аспекте данное описание включает применение соединений и солей Формулы IA:

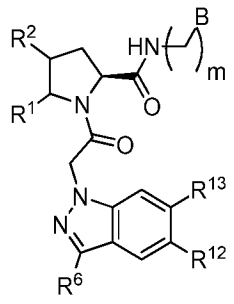


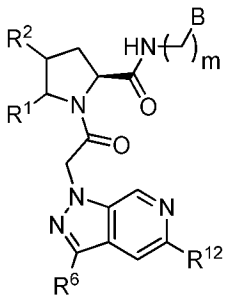
(IA), где

R^6, R^{13} и B могут содержать любое из определений, изложенных здесь для этой переменной.

В другом аспекте данное описание включает применение соединений и солей Формулы IB, IC и ID.


IB


IC


ID.

В Формулах IA, IB, IC и ID переменные могут включать любое из определений, изложенных здесь, которое приводит к стабильному соединению. В некоторых вариантах осуществления следующие условия применяются для Формулы IB и IC.

В некоторых вариантах осуществления представлены применения соединений, согласно данному описанию, включающие введение эффективного количества соединения Формулы IB или IC, где m=0, R^1 представляет собой H, R^2 представляет собой F, R^6 представляет собой алканоил, R^{12} представляет собой R^{32}, R^{32} представляет собой гетероарил, R^{13} представляет собой H, и B представляет собой гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления представлены применения соединений, согласно данному описанию, включающие введение эффективного количества соединения Формулы IB или IC, где m=0, R^1 и R^2 объединены с образованием 3-членного кольца, R^6 представляет собой алканоил, R^{12} представляет собой R^{32}, R^{32} представляет собой гетероарил, R^{13} представляет собой H, и B представляет собой гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления представлены применения соединений, согласно данному описанию, включающие введение эффективного количества соединения Формулы IB или IC, где m=0, R^1 представляет собой H, R^2 представляет собой F, R^6 представляет собой амид, R^{12} представляет собой R^{32}, R^{32} представляет собой гетероарил, R^{13} представляет собой H, и B представляет собой гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления представлены применения соединений, согласно данному описанию, включающие введение эффективного количества соединения Формулы IB или IC, где m=0, R^1 и R^2 объединены с образованием 3-членного кольца, R^6 представляет собой амид, R^{12} представляет собой R^{32}, R^{32} представляет собой гетероарил, R^{13} представляет собой H, и B представляет собой гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления представлены применения соединений, согласно данному описанию, включающие введение эффективного количества соединения Формулы IB или IC, где m=0, R^1 представляет собой H, R^2 представляет собой F, R^6 представляет собой алканоил, R^{12} представляет собой H, R^{13} представляет собой R^{32}, R^{32} представляет собой гетероарил, и B представляет собой гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления представлены применения соединений, согласно данному описанию, включающие введение эффективного количества соединения Формулы IB или IC, где m=0, R^1 и R^2 объединены с образованием 3-членного кольца, R^6 представляет собой алканоил, R^{12} представляет собой H, R^{13} представляет собой R^{32}, R^{32} представляет собой гетероарил, и B представляет собой гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления представлены применения соединений, согласно данному описанию, включающие введение эффективного количества соединения Формулы IB или IC, где m=0, R^1 представляет собой H, R^2 представляет собой F, R^6 представляет собой амид, R^{12} представляет собой H, R^{13} представляет собой R^{32}, R^{32} представляет собой гетероарил, и B представляет собой гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления представлены применения соединений, согласно данному описанию, включающие введение эффективного количества соединения Формулы IB или IC, где m=0, R^1 и R^2 объединены с образованием 3-членного кольца, R^6 представляет собой амид, R^{12} представляет собой H, R^{13} представляет собой R^{32}, R^{32} представляет собой гетероарил, и B представляет собой гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления представлены применения соединений, согласно данному описанию, включающие введение эффективного количества соединения Формулы IB или IC, где m=0, R^1 представляет собой H, R^2 представляет собой F, R^6 представляет собой алканоил, R^{12} представляет собой R^{32}, R^{32} представляет собой гетероарил, R^{13} представляет собой H, и B представляет собой фенил.

В некоторых вариантах осуществления представлены применения соединений, согласно данному описанию, включающие введение эффективного количества соединения Формулы IB или IC, где m=0, R^1 и R^2 объединены с образованием 3-членного кольца, R^6 представляет собой алканоил, R^{12} представляет собой R^{32}, R^{32} представляет собой гетероарил, R^{13} представляет собой H, и B представляет собой фенил.

В некоторых вариантах осуществления представлены применения соединений, согласно данному описанию, включающие введение эффективного количества соединения Формулы IB или IC, где m=0, R^1 представляет собой H, R^2 представляет собой F, R^6 представляет собой

амид, R^{12} представляет собой R^{32}, R^{32} представляет собой гетероарил, R^{13} представляет собой H, и B представляет собой фенил.

В некоторых вариантах осуществления представлены применения соединений, согласно данному описанию, включающие введение эффективного количества соединения Формулы IB или IC, где m=0, R^1 и R^2 объединены с образованием 3-членного кольца, R^6 представляет собой амид, R^{12} представляет собой R^{32}, R^{32} представляет собой гетероарил, R^{13} представляет собой H, и B представляет собой фенил.

В некоторых вариантах осуществления представлены применения соединений, согласно данному описанию, включающие введение эффективного количества соединения Формулы IB или IC, где m=0, R^1 представляет собой H, R^2 представляет собой F, R^6 представляет собой алканоил, R^{12} представляет собой H, R^{13} представляет собой R^{32}, R^{32} представляет собой гетероарил, и B представляет собой фенил.

В некоторых вариантах осуществления представлены применения соединений, согласно данному описанию, включающие введение эффективного количества соединения Формулы IB или IC, где m=0, R^1 и R^2 объединены с образованием 3-членного кольца, R^6 представляет собой алканоил, R^{12} представляет собой H, R^{13} представляет собой R^{32}, R^{32} представляет собой гетероарил, и B представляет собой фенил.

В некоторых вариантах осуществления представлены применения соединений, согласно данному описанию, включающие введение эффективного количества соединения Формулы IB или IC, где m=0, R^1 представляет собой H, R^2 представляет собой F, R^6 представляет собой амид, R^{12} представляет собой H, R^{13} представляет собой R^{32}, R^{32} представляет собой гетероарил, и B представляет собой фенил.

В некоторых вариантах осуществления представлены применения соединений, согласно данному описанию, включающие введение эффективного количества соединения Формулы IB или IC, где m=0, R^1 и R^2 объединены с образованием 3-членного кольца, R^6 представляет собой амид, R^{12} представляет собой H, R^{13} представляет собой R^{32}, R^{32} представляет собой гетероарил, и B представляет собой фенил.

В некоторых вариантах осуществления представлены применения соединений, согласно данному описанию, включающие введение эффективного количества соединения Формулы IB или IC, где m=1, R^1 представляет собой H, R^2 представляет собой F, R^6 представляет собой алканоил, R^{12} представляет собой R^{32}, R^{32} представляет собой гетероарил, R^{13} представляет собой H, и B представляет собой гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления представлены применения соединений, согласно данному описанию, включающие введение эффективного количества соединения Формулы IB или IC, где m=1, R^1 и R^2 объединены с образованием 3-членного кольца, R^6 представляет собой алканоил, R^{12} представляет собой R^{32}, R^{32} представляет собой гетероарил, R^{13} представляет собой H, и B представляет собой гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления представлены применения соединений, согласно данному описанию, включающие введение эффективного количества соединения Формулы IB или IC, где m=1, R^1 представляет собой H, R^2 представляет собой F, R^6 представляет собой амид, R^{12} представляет собой R^{32}, R^{32} представляет собой гетероарил, R^{13} представляет собой H, и B представляет собой гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления представлены применения соединений, согласно данному описанию, включающие введение эффективного количества соединения Формулы IB или IC, где m=1, R^1 и R^2 объединены с образованием 3-членного кольца, R^6 представляет собой амид, R^{12} представляет собой R^{32}, R^{32} представляет собой гетероарил, R^{13} представляет собой H, и B представляет собой гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления представлены применения соединений, согласно данному описанию, включающие введение эффективного количества соединения Формулы IB или IC, где m=1, R^1 представляет собой H, R^2 представляет собой F, R^6 представляет собой алканоил, R^{12} представляет собой H, R^{13} представляет собой R^{32}, R^{32} представляет собой гетероарил, и B представляет собой гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления представлены применения соединений, согласно данному описанию, включающие введение эффективного количества соединения Формулы IB или IC, где m=1, R^1 и R^2 объединены с образованием 3-членного кольца, R^6 представляет собой алканоил, R^{12} представляет собой H, R^{13} представляет собой R^{32}, R^{32} представляет собой гетероарил, и B представляет собой гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления представлены применения соединений, согласно данному описанию, включающие введение эффективного количества соединения Формулы IB или IC, где m=1, R^1 представляет собой H, R^2 представляет собой F, R^6 представляет собой амид, R^{12} представляет собой H, R^{13} представляет собой R^{32}, R^{32} представляет собой гетероарил, и B представляет собой гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления представлены применения соединений, согласно данному описанию, включающие введение эффективного количества соединения Формулы IB или IC, где m=1, R^1 и R^2 объединены с образованием 3-членного кольца, R^6 представляет

собой амид, R^{12} представляет собой H, R^{13} представляет собой R^{32}, R^{32} представляет собой гетероарил, и B представляет собой гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления представлены применения соединений, согласно данному описанию, включающие введение эффективного количества соединения Формулы IB или IC, где m=1, R^1 представляет собой H, R^2 представляет собой F, R^6 представляет собой алканоил, R^{12} представляет собой R^{32}, R^{32} представляет собой гетероарил, R^{13} представляет собой H, и B представляет собой фенил.

В некоторых вариантах осуществления представлены применения соединений, согласно данному описанию, включающие введение эффективного количества соединения Формулы IB или IC, где m=1, R^1 и R^2 объединены с образованием 3-членного кольца, R^6 представляет собой алканоил, R^{12} представляет собой R^{32}, R^{32} представляет собой гетероарил, R^{13} представляет собой H, и B представляет собой фенил.

В некоторых вариантах осуществления представлены применения соединений, согласно данному описанию, включающие введение эффективного количества соединения Формулы IB или IC, где m=1, R^1 представляет собой H, R^2 представляет собой F, R^6 представляет собой амид, R^{12} представляет собой R^{32}, R^{32} представляет собой гетероарил, R^{13} представляет собой H, и B представляет собой фенил.

В некоторых вариантах осуществления представлены применения соединений, согласно данному описанию, включающие введение эффективного количества соединения Формулы IB или IC, где m=1, R^1 и R^2 объединены с образованием 3-членного кольца, R^6 представляет собой амид, R^{12} представляет собой R^{32}, R^{32} представляет собой гетероарил, R^{13} представляет собой H, и B представляет собой фенил.

В некоторых вариантах осуществления представлены применения соединений, согласно данному описанию, включающие введение эффективного количества соединения Формулы IB или IC, где m=1, R^1 представляет собой H, R^2 представляет собой F, R^6 представляет собой алканоил, R^{12} представляет собой H, R^{13} представляет собой R^{32}, R^{32} представляет собой гетероарил, и B представляет собой фенил.

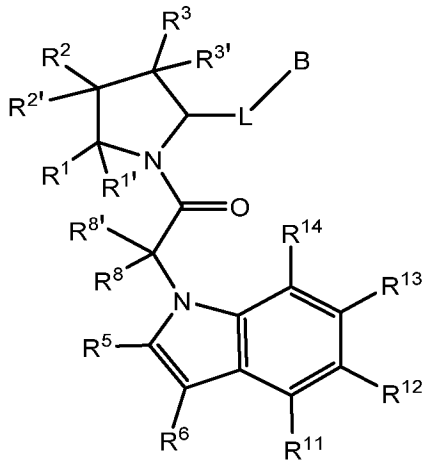
В некоторых вариантах осуществления представлены применения соединений, согласно данному описанию, включающие введение эффективного количества соединения Формулы IB или IC, где m=1, R^1 и R^2 объединены с образованием 3-членного кольца, R^6 представляет собой алканоил, R^{12} представляет собой H, R^{13} представляет собой R^{32}, R^{32} представляет собой гетероарил, и B представляет собой фенил.

В некоторых вариантах осуществления представлены применения соединений, согласно данному описанию, включающие введение эффективного количества соединения Формулы IB или IC, где m=1, R^1 представляет собой H, R^2 представляет собой F, R^6 представляет собой амид, R^{12} представляет собой H, R^{13} представляет собой R^{32}, R^{32} представляет собой гетероарил, и B представляет собой фенил.

В некоторых вариантах осуществления представлены применения соединений, согласно данному описанию, включающие введение эффективного количества соединения Формулы IB или IC, где m=1, R^1 и R^2 объединены с образованием 3-членного кольца, R^6 представляет собой амид, R^{12} представляет собой H, R^{13} представляет собой R^{32}, R^{32} представляет собой гетероарил, и B представляет собой фенил.

Варианты осуществления Формулы VII

Чтобы дополнительно проиллюстрировать изобретение, предлагаются различные варианты осуществления Формулы VII, которые могут быть использованы, как описано далее в этой заявке. В одном аспекте раскрытие включает применения согласно данному описанию соединений и солей Формулы VII:



(VII), где:

R^1, R^2, $R^{2'}$ и R^3 независимо выбраны из водорода, галогена, C_1-C_4алкила, C_1-C_4алкокси, -C_0-C_2алкилNR^9R^{10}, -C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), -O-C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), C_1-C_2галоалкила и C_1-C_2галоалкокси;

R^8 и $R^{8'}$ независимо выбраны из водорода, галогена и метила;

R^5 представляет собой водород, гидроксил, циано, -COOH, C_1-C_6алкил, C_1-C_6алкокси, C_2-C_6алканоил -C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), -C(O)C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил, C_1-C_2галоалкил или C_1-C_2галоалкокси;

R^6 представляет собой –C(O)CH_3, -C(O)NH_2, -C(O)CF_3, -C(O)(циклопропил) или -этил(цианоимино); и

R^{11} и R^{14} независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксила, амино, нитро, циано, C_1-C_6алкила, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алканоила, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6тиоалкила, -C_0-C_4алкил(моно- и ди-C_1-C_6алкиламино), -C_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), -OC_0-C_4алкил(C_3-C_7циклоалкил), C_1-C_2галоалкила и C_1-C_2галоалкокси.

Применение пролекарств Формулы I и Таблицы 1 для лечения расстройства у реципиента, обычно человека, где расстройство выбрано из группы, раскрытой в Подробном описании, часть IV, раздел A, находятся в пределах объема настоящего раскрытия. Пролекарства соединений, выбранные из Таблицы 2 или варианта осуществления активного соединения, как описано на Фиг., также находятся в пределах объема настоящего раскрытия. Применение пролекарств соединений, выбранных из Таблицы 2 или варианта осуществления активного соединения, как описано на Фиг. для лечения расстройства у реципиента, как правило, человека, где расстройство выбрано из группы, раскрытой в Подробном описании, часть IV, раздел A и раздел B, также находятся в пределах объема настоящего раскрытия.

Неограничивающие примеры соединений, находящиеся в пределах объема настоящего изобретения, включены в Фиг. 9.

III. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Активные соединения, описанные здесь, могут быть введены реципиенту, нуждающемуся в этом, в виде чистого химического соединения, но как правило вводятся в виде фармацевтической композиции, которая включает эффективное количество для реципиента, обычно человека, нуждающегося в таком лечении, активного соединения согласно данному описанию или его фармацевтически приемлемой соли. Таким образом, в одном варианте осуществления в описании предложены фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество соединения или фармацевтически приемлемой соли вместе с, по крайней мере, одним фармацевтически приемлемым носителем для любого из применений, описанных здесь. Фармацевтическая композиция может содержать соединение или соль в качестве единственного активного агента или, в альтернативном варианте осуществления, соединение и, по меньшей мере, один дополнительный активный агент.

Эффективное количество активного соединения согласно данному описанию или активное соединение, описанное здесь, в комбинации, или при чередовании с, или предшествующее, или сопутствующее, или сопровождаемое другим активным агентом, можно использовать в

количестве, достаточном для (a) ингибирования прогрессирования расстройства, опосредованного путём активации комплемента, включая воспалительное, иммунное, включая аутоиммунное, расстройство или расстройство, связанное с фактором D; (b) вызова регрессии воспалительного, иммунного, в том числе аутоиммунного, расстройства или расстройства, связанного с фактором D комплемента; (c) лечения воспалительного, иммунного, в том числе аутоиммунного, расстройства или расстройства, связанного с фактором D; или ингибирования или предотвращения развития воспалительного, иммунного, в том числе аутоиммунного, расстройства или расстройства, связанного с фактором D комплемента.

Точное количество активного соединения или фармацевтической композиции, описанной здесь, которое должно быть доставлено реципиенту, обычно человеку, нуждающемуся в этом, будет определяться поставщиком медицинских услуг для достижения желаемого клинического результата.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция находится в лекарственной форме, которая содержит от около 0.1 мг до около 2000 мг, от около 10 мг до около 1000 мг, от около 100 мг до около 800 мг, или от около 200 мг до около 600 мг активного соединения и необязательно от около 0.1 мг до около 2000 мг, от около 10 мг до около 1000 мг, от около 100 мг до около 800 мг, или от около 200 мг до около 600 мг дополнительного активного агента в стандартной лекарственной форме. Примерами являются лекарственные формы с, по меньшей мере, около 25, 50, 100, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 750, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600 или 1700 мг активного соединения или его соли. В одном варианте осуществления лекарственная форма содержит, по меньшей мере, около 100 мг, 200 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг, 1000 мг, 1200 мг или 1600 мг активного соединения или его соли. Количество активного соединения в лекарственной форме рассчитывается без учета соли. Лекарственную форму можно вводить, например, один раз в день (q.d.), дважды в день (b.i.d.), три раза в день (t.i.d.), четыре раза в день (q.i.d.), один раз в два дня (Q2d), один раз в три дня (Q3d), при необходимости, или при любом графике дозирования, который обеспечивает лечение описанного здесь расстройства.

Фармацевтическая композиция может содержать, например, любое молярное соотношение активного соединения и дополнительного активного агента, которое достигает желаемого результата. Например, фармацевтическая композиция может содержать молярное соотношение около 0,5:1, около 1:1, около 2:1, около 3:1 или от около 1,5:1 до около 4:1 дополнительного активного агента в комбинации с активным соединением (дополнительный

активный агент:активное соединение) или его солью, описанной здесь. В одном варианте осуществления дополнительный активный агент является противовоспалительным или иммуноподавляющим средством.

Соединения, описанные здесь или используемые согласно данному описанию, могут вводиться перорально, местно, парентерально, путем ингаляции или спрея, сублингвально, через имплантат, включая глазной имплантат, трансдермально, посредством буккального введения, ректально, в виде офтальмологического раствора, инъекции, включая глазную инъекцию, внутривенного, внутриаортального, интракраниально, подкожно, внутрибрюшинно, подкожно, трансназально, подъязычно, интратекально или ректально или другими способами в дозированных единичных препаратах, содержащих общепринятые фармацевтически приемлемые носители. Для внутриглазного введения соединение можно вводить по желанию, например, в виде раствора, суспензии или другого состава с помощью интравитреальных, интрастромальных, интракамеральных, субтеноновых, субретинальных, ретробульбарных, перибульбарных, супрахориоидальных, субхориоидальных, хориоидальных, конъюнктивальных, субконъюнктивальных, эписклеральных, периокулярных, трансскле ральных, ретробульбарных, задних околосклеральных, перикорнеальных или носослезных инъекций или через слизистый, муциновый или мукозальный барьер путем немедленного или контролируемого высвобождения или с помощью глазного устройства, инъекции или местно вводимого препарата, например, раствора или суспензии, в виде глазной капли.

Фармацевтическая композиция может быть приготовлена в виде любой фармацевтически пригодной формы, например, в виде аэрозоля, крема, геля, желатиновой капсулы, пилюли, микрочастицы, наночастицы, инъекционного или инфузионного раствора, капсулы, таблетки, сиропа, трансдермального пластыря, подкожного пластыря, сухого порошка, ингаляционной композиции, в медицинском устройстве, суппозитория, буккального или сублингвального препарата, парентеральной композиции или офтальмологического раствора или суспензии. Некоторые лекарственные формы, такие как таблетки и капсулы, подразделяются на стандартные дозы подходящего размера, содержащие соответствующие количества активных компонентов, например, эффективное количество для достижения желаемой цели.

Фармацевтические композиции и способы получения таких композиций, подходящие для введения, предусмотренные в настоящем документе, известны в данной области. Примеры известных способов включают, например, патенты США No. 4,983,593, 5,013,557, 5,456,923, 5,576,025, 5,723,269, 5,858,411, 6,254,889, 6,303,148, 6,395,302, 6,497,903, 7,060,296, 7,078,057,

7,404,828, 8,202,912, 8,257,741, 8,263,128, 8,337,899, 8,431,159, 9,028,870, 9,060,938, 9,211,261, 9,265,731, 9,358,478 и 9,387,252, включенные в настоящее описание посредством ссылки.

Предлагаемые здесь фармацевтические композиции могут необязательно содержать носитель. Носители должны обладать достаточно высокой чистотой и достаточно низкой токсичностью, чтобы быть пригодными для введения пациенту, который подвергается лечению. Носитель может быть инертным или может обладать своими собственными фармацевтическими преимуществами. Количество носителя, используемого в сочетании с соединением, является достаточным для обеспечения практического количества материала для введения на единичную дозу соединения. Классы носителей включают, но не ограничиваются ими связующие, буферные агенты, красители, разбавители, разрыхлители, эмульгаторы, наполнители, ароматизаторы, скользящие вещества, смазывающие вещества, модификаторы pH, консерванты, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества, солюбилизаторы, таблетирующие агенты и смачивающие агенты. Некоторые носители могут быть включены более чем в один класс, например, растительное масло может использоваться в качестве смазки в одних составах и разбавителя в других. Примеры фармацевтически приемлемых носителей включают сахара, крахмалы, целлюлозы, порошкообразный трагакант, солод, желатин, тальк и растительные масла. Примеры других связующих веществ, наполнителей или разбавителей включают лактозу, маннит, ксилит, микрокристаллическую целлюлозу, дифосфат кальция и крахмал. Примеры поверхностно-активных агентов включают лаурилсульфат натрия и полисорбат 80. Примеры лекарственных комплексообразующих агентов или солюбилизаторов включают полиэтиленгликоли, кофеин, ксантен, гентизиновую кислоту и циклодекстрины. Примеры разрыхлителей включают гиколят натрий-крахмала, альгинат натрия, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния и натрий кроскармеллозу. Примеры связующих агентов включают метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, крахмал и камеди, такие как гуаровая камедь и трагакант. Примеры смазывающих веществ включают стеарат магния и стеарат кальция. Примеры модификаторов pH включают кислоты, такие как лимонная кислота, уксусная кислота, аскорбиновая кислота, молочная кислота, аспарагиновая кислота, янтарная кислота, фосфорная кислота и тому подобное; основания, такие как ацетат натрия, ацетат калия, оксид кальция, оксид магния, тринатрий фосфат, гидроксид натрия, гидроксид кальция, гидроксид алюминия и тому подобное, и буферы, обычно содержащие смеси кислот и солей указанных кислот. Необязательные другие

активные агенты могут быть включены в фармацевтическую композицию, которые существенно не влияют на активность соединения по настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция для введения дополнительно содержит активное соединение согласно данному описанию и необязательно содержит один или более фосфоглицерид; фосфатидилхолин; дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC); диолеилфосфатидилэтаноламин (DOPE); диолеилоксипропилтриэтилламмоний (DOTMA); диолеилфосфатидилхолин; холестерин; эфир холестерина; диацилглицерин; диацилглицеринсукцинат; дифосфатидилглицерин (DPPG); гександеканол; жирный спирт, такой как полиэтиленгликоль (PEG); полиоксиэтилен-9-лауриловый эфир; поверхностно-активную жирную кислоту, такую как пальмитиновая кислота или олеиновая кислота; жирную кислоту; моноглицерид жирной кислоты; диглицерид жирной кислоты; амид жирной кислоты; сорбитан триолеат (Span®85) гликохолат; сорбитан монолаурат (Span®20); полисорбат 20 (Tween®20); полисорбат 60 (Tween®60); полисорбат 65 (Tween®65); полисорбат 80 (Tween®80); полисорбат 85 (Tween®85); полиоксиэтиленмоностеарат; сурфактин; полоксомер; эфир сорбита и жирной кислоты, такой как сорбитан триолеат; лецитин; лизолецитин; фосфатидилсерин; фосфатидилинозитол; сфингомиелин; фосфатидилэтаноламин (цефалин); кардиолипин; фосфатидная кислота; цереброзид; дицетилфосфат; дипальмитоилфосфатидилглицерин; стеариламин; додециламин; гексадециламин; ацетилпальмитат; глицерин рицинолеат; гексадецилстеарат; изопропилмиристат; тилоксапол; полиэтиленгликоль 5000-фосфатидилэтаноламин; полиэтиленгликоль 400-моностеарат; фосфолипиды; синтетический и/или природный детергент с высокими поверхностно-активными свойствами; дезоксихолат; циклодекстрин; хаотропную соль; агент для образования пары ионов; глюкозу, фруктозу, галактозу, рибозу, лактозу, сахарозу, мальтозу, трегалозу, клетчатку, маннозу, ксилозу, арабинозу, глюкороновую кислоту, галактороновую кислоту, маннуроновую кислоту, глюкозамин, галатозамин и нейраминовую кислоту; пуллулан, целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), гидроксицеллюлозу (HC), метилцеллюлозу (MC), декстран, циклодекстран, гликоген, гидроксиэтилкрахмал, каррагинан, гликон, амилозу, хитозан, N,O-карбоксилметилхитозан, альгин и альгиновую кислоту, крахмал, хитин, инулин, конджак, глюкоманнан, пустулан, гепарин, гиалуроновую кислоту, курдлан и ксантан, маннит, сорбит, ксилит, эритрит, мальтит и лактит, блоксополимер полиоксиэтилена и полиоксипропилена, полиэтилен, поликарбонат (например, поли(1,3-диоксан-2-он)), полиангидрид (например, поли(себациновый ангидрид)),

полипропилфумарат, полиамид (например, поликапролактам), полиацеталь, простой полиэфир, сложный полиэфир (например, полилактид, полигликолид, полилактид-ко-гликолид, поликапролактон, полигидроксикислота (например, поли(β-гидроксиалканоат)), поли(ортоэфир), полицианоакрилат, поливиниловый спирт, полиуретан, полифосфазен, полиакрилат, полиметакрилат, полимочевину, полистирол и полиамин, полилизин, полилизин-PEG сополимер и поли(этиленимин), поли(этиленимин)-PEG сополимер, глицерина монокаприлокапрат, пропиленгликоль, витамин E TPGS (также известный как d-α-токоферилполиэтилтенгликольсукцинат 1000), желатин, диоксид титана, поливинилпирролидон (PVP), гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), гидроксипропилцеллюлозу (HPC), метилцеллюлозу (MC), блоксополимеры этиленоксида и пропиленоксида (PEO/PPO), полиэтиленгликоль (PEG), карбоксиметилцеллюлозу натрия (NaCMC), ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS).

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический препарат может содержать полимер для контролируемой доставки описанных соединений, включая, но не ограничиваясь ими, блоксополимер полиоксиэтилена и полиоксипропилена, полиэфир (например, полимолочную кислоту, поли(молочно-ко-гликолевую кислоту), поликапролактон, поливалеролактон, поли(1,3-диоксан-2-он)); полиангидрид (например, поли(себациновый ангидрид)); полиэфир (например, полиэтиленгликоль); полиуретан; полиметакрилат; полиакрилат и полицианоакрилат. В некоторых вариантах осуществления полимер может быть модифицирован полиэтилтенгликолем (PEG) с углеводом и/или с ациклическим полиацеталем, полученным из полисахарида. См., например, Papisov, 2001, ACS Symposium Series, 786:301, включенный в настоящий документ посредством ссылки.

Соединения по настоящему изобретению могут быть разработаны в виде частиц. В одном варианте осуществления частицы представляют собой или содержат микрочастицы. В альтернативном варианте осуществления частицы представляют собой или содержат наночастицы.

В дополнительном альтернативном варианте осуществления общие методики получения частиц включают, но не ограничиваются ими, испарение растворителя, удаление растворителя, распылительную сушку, инверсию фазы, коацервацию и низкотемпературное формообразование. Подходящие способы получения частиц кратко описаны ниже. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, в том числе pH-модификаторы, дезинтегранты, консерванты и антиоксиданты, могут необязательно включаться в частицы во время образования частиц.

В одном варианте осуществления частицы получают с помощью метода испарения растворителя. В этом способе описанное здесь соединение (или полимерная матрица и одно или более соединений, описанных здесь) растворяют в летучем органическом растворителе, таком как метиленхлорид. Органический раствор, содержащий описанное здесь соединение, затем суспендируют в водном растворе, который содержит поверхностно-активный агент, такой как поливиниловый спирт. Полученную эмульсию перемешивают до тех пор, пока большая часть органического растворителя не испарится, оставляя твердые наночастицы или микрочастицы. Полученные наночастицы или микрочастицы промывают водой и сушат в течение ночи в лиофилизаторе. Этим способом могут быть получены наночастицы с различными размерами и морфологиями.

Фармацевтические композиции, которые содержат лабильные полимеры, такие как некоторые полиангидриды, могут разрушаться в процессе изготовления из-за присутствия воды. Для этих полимеров для получения частиц можно использовать способы, которые проводятся в полностью или практически безводных органических растворителях.

Удаление растворителя также может быть использовано для получения частиц гидролитически неустойчивого соединения. В этом способе соединение (или полимерная матрица и одно или более соединений) диспергируется или растворяется в летучем органическом растворителе, таком как метиленхлорид. Затем эту смесь суспендируют при перемешивании в органическом масле (таком как силиконовое масло) с образованием эмульсии. Из эмульсии образуются твердые частицы, которые затем могут быть выделены из надосадочной жидкости. Внешняя морфология сфер, полученных с помощью этой техники, сильно зависит от идентичности препарата.

В одном варианте осуществления активное соединение согласно описанию вводится пациенту, нуждающемуся в этом, в виде частиц, образованных путем удаления растворителя.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к частицам, образованным путем удаления растворителя, содержащим соединение по настоящему изобретению и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, как определено здесь. В другом варианте осуществления частицы, образованные удалением растворителя, содержат соединение по настоящему изобретению и дополнительный терапевтический агент. В дополнительном варианте осуществления частицы, образованные удалением растворителя, содержат соединение по настоящему изобретению, дополнительный терапевтический агент и один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В другом варианте осуществления любая из описанных частиц, образованных

удалением растворителя, может быть приготовлена в виде таблетки и затем покрыта с образованием таблетки с покрытием. В альтернативном варианте осуществления частицы, образованные удалением растворителя, находятся в составе таблетки, но таблетка не заключается в оболочку.

В одном варианте осуществления частицы получают путем распылительной сушки. В этом способе соединение (или полимерная матрица и одно или более соединений) растворяют в органическом растворителе, таком как метиленхлорид. Раствор закачивают через микронизирующую насадку, приводимую в движение потоком сжатого газа, и полученный аэрозоль суспендируют в нагретом потоке воздуха, позволяя растворителю испаряться из микрокапель, образуя частицы. Используя этот способ, можно получать микрочастицы и наночастицы.

В одном варианте осуществления активное соединение согласно описанию вводится пациенту, нуждающемуся в этом, в виде дисперсии, высушенной распылением (SDD). В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к высушенной распылением дисперсии (SDD), содержащей соединение по настоящему изобретению и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, как определено здесь. В другом варианте осуществления SDD содержит соединение по настоящему изобретению и дополнительный терапевтический агент. В следующем варианте осуществления SDD содержит соединение по настоящему изобретению, дополнительный терапевтический агент и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В другом варианте осуществления любая из описанных дисперсий, высушенных распылением, может быть заключена в оболочку с образованием таблетки с покрытием. В альтернативном варианте осуществления высушенная распылением дисперсия находится в составе таблетки, но таблетка не заключается в оболочку.

Частицы могут быть образованы из активного соединения согласно описанию с использованием метода инверсии фаз. В этом способе соединение (или полимерную матрицу и одно или более активных соединений) растворяют в подходящем растворителе, и раствор выливают в сильный осадитель, чтобы из соединения самопроизвольно образовывались в благоприятных условиях микрочастицы или наночастицы. Этот способ может быть использован для получения наночастиц в широком диапазоне размеров, в том числе, например, от наночастиц до микрочастиц, обычно имеющих узкое распределение частиц по размеру.

В одном варианте осуществления активное соединение согласно описанию вводится пациенту, нуждающемуся в этом, в виде частиц, образованных путем инверсии фаз. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к частицам, образованным путем инверсии фаз, содержащим соединение по настоящему изобретению и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, как определено здесь. В другом варианте осуществления частицы, образованные путем инверсии фаз, содержат соединение по настоящему изобретению и дополнительный терапевтический агент. В следующем варианте осуществления частицы, образованные путем инверсии фаз, содержат соединение по настоящему изобретению, дополнительный терапевтический агент и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В другом варианте осуществления любые из описанных частиц, образованных путем инверсии фаз, могут быть приготовлены в виде таблетки и затем заключены в оболочку с образованием таблетки с покрытием. В альтернативном варианте осуществления частицы, образованные инверсией фаз, находятся в составе таблетки, но таблетка не заключается в оболочку.

Способы формирования частиц с использованием коацервации известны в данной области, например, как описано в GB-B-929 406; GB-B-929 401 и патентах США № 3,266,987, 4,794,000 и 4,460,563. Коацервация включает разделение раствора соединения (или полимерной матрицы и одного или более соединений) на две несмешивающиеся жидкие фазы. Одна фаза представляет собой плотную коацерватную фазу, которая содержит высокую концентрацию соединения, тогда как вторая фаза содержит низкую концентрацию соединения. В пределах плотной коацерватной фазы соединение образует наноразмерные или микроразмерные капли, которые затвердевают в частицы. Коацервация может быть вызвана изменением температуры, добавлением осадителя или добавлением микросоли (простая коацервация) или добавлением другого полимера, образуя таким образом интерполимерный комплекс (комплексная коацервация).

В одном варианте осуществления активное соединение согласно данному описанию вводится пациенту, нуждающемуся в этом, в виде частиц, образованных путем коацервации. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к частицам, образованным путем коацервации, содержащим соединение по настоящему изобретению и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, как определено здесь. В другом варианте осуществления частицы, образованные путем коацервации, содержат соединение по настоящему изобретению и дополнительный терапевтический агент. В следующем варианте осуществления частицы, образованные путем коацервации, содержат соединение по

настоящему изобретению, дополнительный терапевтический агент и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В другом варианте осуществления любые из описанных частиц, образованных путем коацервации, могут быть приготовлены в виде таблетки и затем заключены в оболочку с образованием таблетки с покрытием. В альтернативном варианте осуществления частицы, образованные путем коацервации, находятся в составе таблетки, но таблетка не заключается в оболочку.

Способы сверхнизкотемпературного формования микросфер с контролируемым высвобождением описаны в патенте США № 5,019,400 Gombotz *et al.* В этом способе соединение растворяют в растворителе. Затем смесь распыляют в сосуде, содержащем жидкий осадитель при температуре ниже точки замерзания лекарственного раствора, который замораживает капли соединения. Когда капли и осадитель для соединения нагреваются, растворитель в каплях оттаивает и экстрагируется в осадитель, отверждая микросферы.

В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению вводится пациенту, нуждающемуся в этом, в виде частиц, образованных низкотемпературным формованием. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к частицам, образованным низкотемпературным формованием, содержащим соединение по настоящему изобретению и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, как определено здесь. В другом варианте осуществления частицы, образованные низкотемпературным формованием, содержат соединение по настоящему изобретению и дополнительный терапевтический агент. В следующем варианте осуществления частицы, образованные низкотемпературным формованием, содержат соединение по настоящему изобретению, дополнительный терапевтический агент и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В другом варианте осуществления любые из описанных частиц, образованных низкотемпературным формованием, могут быть приготовлены в виде таблетки и затем заключены в оболочку с образованием таблетки с покрытием. В альтернативном варианте осуществления частицы, образованные низкотемпературным формованием, находятся в составе таблетки, но таблетка не заключается в оболочку.

В одном аспекте настоящего изобретения эффективное количество активного соединения согласно описанию включено в наночастицу, например, для удобства доставки и/или доставки с замедленным высвобождением. Использование материалов в наномасштабе дает возможность модифицировать фундаментальные физические свойства, такие как

растворимость, диффузионная способность, период полувыведения из кровотока, характеристики высвобождения лекарственного средства и/или иммуногенность. Для лечения рака, диабета, боли, астмы, аллергии и инфекций был разработан ряд терапевтических и диагностических средств на основе наночастиц. Эти наноразмерные агенты могут обеспечить более эффективные и/или более удобные пути введения, снизить терапевтическую токсичность, продлить жизненный цикл продукта и в конечном итоге сократить расходы на медицинское обслуживание. В качестве терапевтических систем доставки наночастицы могут обеспечить целенаправленную доставку и контролируемое высвобождение.

Кроме того, доставка соединений на основе наночастиц может быть использована для высвобождения соединений с установленной скоростью и, таким образом, для снижения частоты введения, доставки лекарств целевым образом для минимизации системных побочных эффектов или для доставки двух или более препаратов одновременно для комбинированной терапии, чтобы создать синергетический эффект и подавить лекарственную резистентность. Для клинического применения был одобрен ряд терапевтических продуктов на основе нанотехнологий. Среди этих продуктов большая часть продукции приходится на липосомальные препараты и конъюгаты на основе полимера. См. Zhan г, L., et al., Nanoparticles in Medicine: Therapeutic Applications and Developments, Clin. Pharm. and Ther., 83 (5):761-769, 2008.

Способы получения наночастиц известны в данной области. Например, см. Muller, R.H., et al., Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery – обзор современного состояния, *Eur. H. Pharm. Biopharm.*, 50:161-177, 2000; US 8,691,750 на имя Consien et al.; WO 2012/145801 на имя Kanwar. US 8,580,311 на имя Armes, S. et al.; Petros, R.A. and DeSimone, J.M., Strategies in the design of nanoparticles for therapeutic applications, Nature Reviews/Drug Discovery, vol. 9:615-627, 2010; US 8,465,775; US 8,444,899; US 8,420,124; US 8,263,129; US 8,158,728; 8,268,446; Pellegrino et al., 2005, Small, 1:48; Murray et al., 2000, Ann. Rev. Mat. Sci., 30:545; и Trindade et al., 2001, Chem. Mat., 13:3843; все включены в настоящую заявку посредством ссылки. Дополнительные способы были описаны в литературе (смотри, например, Doubrow, Ed., “Microcapsules and Nanoparticles in Medicine and Pharmacy,” CRC Press, Boca Raton, 1992; Matiowitz et al., 1987, J. Control. Release, 5:13; Matiowitz et al., 1987, Reactive Polymers, 6:275; и Matiowitz et al., 1988, J. Appl. Polymer Sci., 35:755; U.S. Pat. Nos. 5,578,325 и 6,007,845; P. Paolicelli et al., “Surface-modified PLGA-based Nanoparticles that can Efficiently Associate and Deliver Virus-like Particles” Nanomedicine. 5 (6):843-853 (2010)), патент США № 5,543,158 на имя Gref et al., или публикация WO2009/051837 на имя Von Andrian et al. Zauner et al., 1998,

Adv. Drug Del. Rev., 30:97; и Kabanov et al., 1995, Bioconjugate Chem., 6:7; (PEI; Boussif et al., 1995, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1995, 92:7297), и poly(амидоамин) dendrimers (Kukowska-Latallo et al., 1996, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 93:4897; Tang et al., 1996, Bioconjugate Chem., 7:703; и Haensler et al., 1993, Bioconjugate Chem., 4:372; Putnam et al., 1999, Macromolecules, 32:3658; Barrera et al., 1993, J. Am. Chem. Soc., 115:11010; Kwon et al., 1989, Macromolecules, 22:3250; Lim et al., 1999, J. Am. Chem. Soc., 121:5633; и Zhou et al., 1990, Macromolecules, 23:3399). Примеры этих сложных полиэфиров включают поли(L-лактид-ко-L-лизин) (Barrera et al., 1993, J. Am. Chem. Soc., 115:11010), поли(сериновый эфир) (Zhou et al., 1990, Macromolecules, 23:3399), поли(4-гидрокси-L-пролиноый эфир) (Putnam et al., 1999, Macromolecules, 32:3658; и Lim et al., 1999, J. Am. Chem. Soc., 121:5633), и поли(4-гидрокси-L-пролиновый эфир) (Putnam et al., 1999, Macromolecules, 32:3658; и Lim et al., 1999, J. Am. Chem. Soc., 121:5633; патент США № 6,123,727; патент США № 5,804,178; патент США № 5,770,417; патент США № 5,736,372; патент США № 5,716,404; патент США № 6,095,148; патент США № 5,837,752; патент США № 5,902,599; патент США № 5,696,175; патент США № 5,514,378; патент США № 5,512,600; патент США № 5,399,665; патент США № 5,019,379; патент США № 5,010,167; патент США № 4,806,621; патент США № 4,638,045; и патент США № 4,946,929; Wang et al., 2001, J. Am. Chem. Soc., 123:9480; Lim et al., 2001, J. Am. Chem. Soc., 123:2460; Langer, 2000, Acc. Chem. Res., 33:94; Langer, 1999, J. Control. Release, 62:7; и Uhrich et al., 1999, Chem. Rev., 99:3181; Concise Encyclopedia of Polymer Science and Polymeric Amines and Ammonium Salts, Ed. by Goethals, Pergamon Press, 1980; Principles of Polymerization by Odian, John Wiley & Sons, Fourth Edition, 2004; Contemporary Polymer Chemistry by Allcock et al., Prentice-Hall, 1981; Deming et al., 1997, Nature, 390:386; и в патентах США Nos. 6,506,577, 6,632,922, 6,686,446 и 6,818,732; C. Astete et al., “Synthesis and characterization of PLGA nanoparticles” J. Biomater. Sci. Polymer Edn, Vol. 17, No. 3, pp. 247-289 (2006); K. Avgoustakis “Pegylated Poly(Lactide) and Poly(Lactide-Co-Glycolide) Nanoparticles: Preparation, Properties and Possible Applications in Drug Delivery” Current Drug Delivery 1:321-333 (2004); C. Reis et al., “Nanoencapsulation I. Methods for preparation drug-loaded polymeric nanoparticles” Nanomedicine 2:8-21 (2006); P. Paolicelli et al., “Surface-modified PLGA-based Nanoparticles that can Efficiently Associate and Deliver Virus-like Particles” Nanomedicine. 5 (6):843-853 (2010); патент США № 6,632,671 на имя Unger Oct. 14, 2003, все включены в настоящую заявку посредством ссылки.

В одном варианте осуществления полимерная частица имеет размер в интервале от около 0.1 нм до около 10000 нм, от около 1 нм до около 1000 нм, в интервале около 10 нм и 1000 нм, в

интервале около 1 и 100 нм, в интервале около 1 и 10 нм, в интервале около 1 и 50 нм, в интервале около 100 нм и 800 нм, в интервале около 400 нм и 600 нм, или около 500 нм. В одном варианте осуществления микрочастицы имеют размер не более чем около 0.1 нм, 0.5 нм, 1.0 нм, 5.0 нм, 10 нм, 25 нм, 50 нм, 75 нм, 100 нм, 150 нм, 200 нм, 250 нм, 300 нм, 400 нм, 450 нм, 500 нм, 550 нм, 600 нм, 650 нм, 700 нм, 750 нм, 800 нм, 850 нм, 900 нм, 950 нм, 1000 нм, 1250 нм, 1500 нм, 1750 нм или 2000 нм. В некоторых вариантах осуществления описанное здесь соединение может быть ковалентно связано с полимером, используемым в наночастице, например, полистирольной частицей, частицей PLGA, частицей PLA или другой наночастицей.

Фармацевтические композиции могут быть составлены для перорального введения. Эти композиции могут содержать любое количество активного соединения, которое позволяет достичь желаемого результата, например, в интервале от 0.1 и до 99 масс.% (масс.%) соединения и обычно, по меньшей мере, около 5 масс.% указанного соединения. Некоторые варианты осуществления включают, по меньшей мере, от около 10%, 15%, 20%, 25 масс.% до около 50 масс.% или от около 5 масс.% до около 75 масс.% соединения.

Фармацевтические композиции, подходящие для ректального введения, обычно представлены в виде суппозиториев со стандартной дозой. Они могут быть получены путем смешивания активного соединения с одним или более стандартными твердыми носителями, например, какао-маслом, а затем формованием полученной смеси.

Фармацевтические композиции, подходящие для местного нанесения на кожу, предпочтительно имеют форму мази, крема, лосьона, пасты, геля, спрея, аэрозоля или масла. Носители, которые могут быть использованы, включают вазелин, ланолин, полиэтиленгликоли, спирты, трансдермальные энхансеры и комбинации двух или более из них.

Фармацевтические композиции, пригодные для трансдермального введения, могут быть представлены в виде отдельных патчей, подходящих для длительного контакта с эпидермисом реципиента в течение длительного периода времени. Фармацевтические композиции, подходящие для трансдермального введения, также могут быть доставлены путем ионтофореза (см., например, *Pharmaceutical Research* **3 (6)**:318 (1986)) и обычно имеют форму необязательно забуференного водного раствора активного соединения. В одном варианте осуществления микроигольные пластыри или устройства предусмотрены для доставки лекарственных средств через или в биологическую ткань, в частности, кожу. Микроигольные пластыри или устройства дают возможность доставки лекарств с клинически

значимыми скоростями через или внутрь кожи или других тканевых барьеров с минимальным или без повреждений, болью или раздражением ткани.

Фармацевтические композиции, подходящие для введения в легкие, могут быть доставлены с помощью широкого спектра пассивных дыхательных и активных одноразовых/многоразовых сухих порошковых ингаляторов (DPI). Устройства, наиболее часто используемые для респираторной доставки, включают небулайзеры, ингаляторы отмеренных доз и ингаляторы с сухим порошком. Доступны несколько типов небулайзеров, в том числе струйные небулайзеры, ультразвуковые небулайзеры и меш-небулайзеры. Выбор подходящего устройства доставки в легкие зависит от параметров, таких как тип лекарственного средства и его состав, место приложения действия и патофизиология легких.

Дополнительные неограничивающие примеры устройств для доставки ингаляционных лекарственных препаратов и способов включают, например, US 7,383,837 с названием “Inhalation device” (SmithKline Beecham Corporation); WO/2006/033584 с названием “Powder inhaler” (Glaxo SmithKline Pharmaceuticals SA); WO/2005/044186 с названием “Inhalable pharmaceutical formulations employing desiccating agents and methods of administering the same” (Glaxo Group Ltd and SmithKline Beecham Corporation); US9,095,670 с названием “Inhalation device and method of dispensing medicament”, US 8,205,611 с названием “Dry powder inhaler” (Astrazeneca AB); WO/2013/038170 с названием “Inhaler” (Astrazeneca AB and Astrazeneca UK Ltd.); US/2014/0352690 с названием “Inhalation Device with Feedback System”, US 8,910,625 и US/2015/0165137 с названием “Inhalation Device for Use in Aerosol Therapy” (Vectura GmbH); US 6,948,496 с названием “Inhalers”, US/2005/0152849 с названием “Powders comprising anti-adherent materials for use in dry powder inhalers”, US 6,582,678, US 8,137,657, US/2003/0202944 и US/2010/0330188 с названием “Carrier particles for use in dry powder inhalers”, US 6,221,338 с названием “Method of producing particles for use in dry powder inhalers”, US 6,989,155 с названием “Powders”, US/2007/0043030 с названием “Pharmaceutical compositions for treating premature ejaculation by pulmonary inhalation”, US 7,845,349 с названием “Inhaler”, US/2012/0114709 и US 8,101,160 с названием “Formulations for Use in Inhaler Devices”, US/2013/0287854 с названием “Compositions and Uses”, US/2014/0037737 и US 8,580,306 с названием “Particles for Use in a Pharmaceutical Composition”, US/2015/0174343 с названием “Mixing Channel for an Inhalation Device”, US 7,744,855 и US/2010/0285142 с названием “Method of making particles for use in a pharmaceutical composition”, US 7,541,022, US/2009/0269412 и US/2015/0050350 с названием “Pharmaceutical formulations for Dry powder inhalers” (Vectura Limited).

В данной области известно множество способов и устройств для доставки лекарственного средства в глаз. Неограничивающие примеры описаны в следующих патентах и патентных заявках (полностью включенных в настоящее описание посредством ссылки). Примерами являются US 8,192,408 с названием “Ocular trocar assembly” (Psivida Us, Inc.); US 7,585,517 с названием “Transcleral delivery” (Macusight, Inc.); US 5,710,182 и US 5,795,913 с названием “Ophthalmic composition” (Santen OY); US 8,663,639 с названием “Formulations for treating ocular diseases and conditions”, US 8,486,960 с названием “Formulations and methods for vascular permeability-related diseases or conditions”, US 8,367,097 и US 8,927,005 с названием “Liquid formulations for treatment of diseases or conditions”, US 7,455,855 с названием “Delivering substance and drug delivery system using the same” (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.); WO/2011/050365 с названием “Conformable Therapeutic Shield For Vision and Pain” и WO/2009/145842 с названием “Therapeutic Device for Pain Management and Vision” (Forsight Labs, LLC); US 9,066,779 и US 8,623,395 с названием “Implantable therapeutic device”, WO/2014/160884 с названием “Ophthalmic Implant for Delivering Therapeutic Substances”, US 8,399,006, US 8,277,830, US 8,795,712, US 8,808,727, US 8,298,578 и WO/2010/088548 с названием “Posterior segment drug delivery”, WO/2014/152959 и US20140276482 с названием “Systems for Sustained Intraocular Delivery of Low Solubility Compounds from a Port Delivery System Implant”, US 8,905,963 и US 9,033,911 с названием “Injector apparatus and method for drug delivery”, WO/2015/057554 с названием “Formulations and Methods for Increasing or Reducing Mucus”, US 8,715,712 и US 8,939,948 с названием “Ocular insert apparatus and methods”, WO/2013/116061 с названием “Insertion and Removal Methods and Apparatus for Therapeutic Devices”, WO/2014/066775 с названием “Ophthalmic System for Sustained Release of Drug to the Eye”, WO/2015/085234 и WO/2012/019176 с названием “Implantable Therapeutic Device”, WO/2012/065006 с названием “Methods and Apparatus to determine Porous Structures for Drug Delivery”, WO/2010/141729 с названием “Anterior Segment Drug Delivery”, WO/2011/050327 с названием “Corneal Denervation for Treatment of Ocular Pain”, WO/2013/022801 с названием “Small Molecule Delivery with Implantable Therapeutic Device”, WO/2012/019047 с названием “Subconjunctival Implant for Posterior Segment Drug Delivery”, WO/2012/068549 с названием “Therapeutic Agent Formulations for Implanted Devices”, WO/2012/019139 с названием “Combined Delivery Methods and Apparatus”, WO/2013/040426 с названием “Ocular Insert Apparatus and Methods”, WO/2012/019136 с названием “Injector Apparatus and Method for Drug Delivery”, WO/2013/040247 с названием “Fluid Exchange Apparatus and Methods” (ForSight Vision4, Inc.).

Дополнительные неограничивающие примеры доставки активных соединений приведены в WO/2015/085251 с названием “Intracameral Implant for Treatment of an Ocular Condition” (Envisia Therapeutics, Inc.); WO/2011/008737 с названием “Engineered Aerosol Particles, and Associated Methods”, WO/2013/082111 с названием “Geometrically Engineered Particles and Methods for Modulating Macrophage or Immune Responses”, WO/2009/132265 с названием “Degradable compounds and methods of use thereof, particularly with particle replication in non-wetting templates”, WO/2010/099321 с названием “Interventional drug delivery system and associated methods”, WO/2008/100304 с названием “Polymer particle composite having high fidelity order, size, and shape particles”, WO/2007/024323 с названием “Nanoparticle fabrication methods, systems, and materials” (Liquidia Technologies, Inc. and the University of North Carolina at Chapel Hill); WO/2010/009087 с названием “Iontophoretic Delivery of a Controlled-Release Formulation in the Eye”, (Liquidia Technologies, Inc. and Eyegate Pharmaceuticals, Inc.) и WO/2009/132206 с названием “Compositions and Methods for Intracellular Delivery and Release of Cargo”, WO/2007/133808 с названием “Nano-particles for cosmetic applications”, WO/2007/056561 с названием “Medical device, materials, and methods”, WO/2010/065748 с названием “Method for producing patterned materials”, WO/2007/081876 с названием “Nanostructured surfaces for biomedical/biomaterial applications and processes thereof” (Liquidia Technologies, Inc.).

Дополнительные неограничивающие примеры способов и устройств для доставки лекарственного средства в глаза включают, например, WO2011/106702 и US 8,889,193 с названием “Sustained delivery of therapeutic agents to an eye compartment”, WO2013/138343 и US 8,962,577 с названием “Controlled release formulations for the delivery of HIF-1 inhibitors”, WO/2013/138346 и US2013/0272994 с названием “Non-Linear Multiblock Copolymer-Drug Conjugates for the Delivery of Active Agents”, WO2005/072710 и US 8,957,034 с названием “Drug and Gene Carrier Particles that Rapidly Move Through Mucus Barriers”, WO2008/030557, US2010/0215580, US2013/0164343 с названием “Compositions and Methods for Enhancing Transport Through Mucous”, WO2012/061703, US2012/0121718 и US2013/0236556 с названием “Compositions and Methods Relating to Reduced Mucoadhesion”, WO2012/039979 и US2013/0183244 с названием “Rapid Diffusion of Large Polymeric Nanoparticles in the Mammalian Brain”, WO2012/109363 и US2013/0323313 с названием “Mucus Penetrating Gene Carriers”, WO 2013/090804 и US2014/0329913 с названием “Nanoparticles with enhanced mucosal penetration or decreased inflammation”, WO2013/110028 с названием “Nanoparticle formulations with enhanced mucosal penetration”, WO2013/166498 и US2015/0086484 с

названием “Lipid-based drug carriers for rapid penetration through mucus linings” (The Johns Hopkins University); WO2013/166385 с названием “Pharmaceutical Nanoparticles Showing Improved Mucosal Transport”, US2013/0323179 с названием “Nanocrystals, Compositions, and Methods that Aid Particle Transport in Mucus” (The Johns Hopkins University and Kala Pharmaceuticals, Inc.); WO/2015/066444 с названием “Compositions and methods for ophthalmic and/or other applications”, WO/2014/020210 и WO/2013/166408 с названием “Pharmaceutical nanoparticles showing improved mucosal transport” (Kala Pharmaceuticals, Inc.); US 9,022,970 с названием “Ophthalmic injection device including dosage control device”, WO/2011/153349 с названием “Ophthalmic compositions comprising pbo-peo-pbo block copolymers”, WO/2011/140203 с названием “Stabilized ophthalmic galactomannan formulations”, WO/2011/068955 с названием “Ophthalmic emulsion”, WO/2011/037908 с названием “Injectable водный ophthalmic composition and method of use therefor”, US2007/0149593 с названием “Pharmaceutical Formulation for Delivery of Receptor Tyrosine Kinase Inhibiting (RTKi) Compounds to the Eye”, US 8,632,809 с названием “Water insoluble polymer matrix for drug delivery” (Alcon, Inc.).

Дополнительные неограничивающие примеры устройств и способов доставки лекарственных средств включают, например, US20090203709 с названием “Pharmaceutical Dosage Form For Oral Administration Of Tyrosine Kinase Inhibitor” (Abbott Laboratories); US20050009910 с названием “Delivery of an active drug to the posterior part of the eye via subconjunctival or periocular delivery of a prodrug”, US 20130071349 с названием “Biodegradable polymers for lowering intraocular pressure”, US 8,481,069 с названием “Tyrosine kinase microspheres”, US 8,465,778 с названием “Method of making tyrosine kinase microspheres”, US 8,409,607 с названием “Sustained release intraocular implants containing tyrosine kinase inhibitors and related methods”, US 8,512,738 и US 2014/0031408 с названием “Biodegradable intravitreal tyrosine kinase implants”, US 2014/0294986 с названием “Microsphere Drug Delivery System for Sustained Intraocular Release”, US 8,911,768 с названием “Methods For Treating Retinopathy With Extended Therapeutic Effect” (Allergan, Inc.); US 6,495,164 с названием “Preparation injectable suspensions having improved injectability” (Alkermes Controlled Therapeutics, Inc.); WO 2014/047439 с названием “Biodegradable Microcapsules Containing Filling Material” (Akina, Inc.); WO 2010/132664 с названием “Compositions and Methods For Drug Delivery” (Baxter International Inc. Baxter Healthcare SA); US20120052041 с названием “Polymeric nanoparticles with enhanced drugloading and methods of use thereof” (The Brigham and Women’s Hospital, Inc.); US20140178475, US20140248358 и US20140249158 с названием “Therapeutic

Nanoparticles Comprising a Therapeutic Agent and Methods of Making and Using Same" (BIND Therapeutics, Inc.); US 5,869,103 с названием "Polymer microparticles for drug delivery" (Danbiosyst UK Ltd.); US 8628801 с названием "Pegylated Nanoparticles" (Universidad de Navarra); US2014/0107025 с названием "Ocular drug delivery system" (Jade Therapeutics, LLC); US 6,287,588 с названием "Agent delivering system comprised of microparticle and biodegradable gel with an improved releasing profile and methods of use thereof", US 6,589,549 с названием "Bioactive agent delivering system comprised of microparticles within a biodegradable to improve release profiles" (Macromed, Inc.); US 6,007,845 и US 5,578,325 с названием "Nanoparticles and microparticles of non-linear hydrophilichydrophobic multiblock copolymers" (Massachusetts Institute of Technology); US20040234611, US20080305172, US20120269894 и US20130122064 с названием "Ophthalmic depot formulations for periocular or subconjunctival administration (Novartis Ag); US 6,413,539 с названием "Block polymer" (Poly-Med, Inc.); US 20070071756 с названием "Delivery of an agent to ameliorate inflammation" (Peyman); US 20080166411 с названием "Injectable Depot Formulations and Methods For Providing Sustained Release Of Poorly Soluble Drugs Comprising Nanoparticles" (Pfizer, Inc.); US 6,706,289 с названием "Methods and compositions for enhanced delivery of bioactive molecules" (PR Pharmaceuticals, Inc.); и US 8,663,674 с названием "Microparticle containing matrices for drug delivery" (Surmodics).

IV. Применения активных соединений для лечения некоторых заболеваний

В одном аспекте активное соединение или его соль или композиция, согласно данному описанию, применяется для лечения медицинского расстройства, которое представляет собой воспалительное или иммунное состояние, расстройства, опосредованного каскадом реакций комплемента (включая дисфункциональный каскад), включая расстройство, опосредованное D-фактором комплемента, расстройства или патологии клетки, которая отрицательно влияет на способность клетки участвовать или реагировать на нормальную активность комплемента, или нежелательного ответа, опосредованного комплементом, на медицинское лечение, такое как хирургия или другая медицинская процедура или введение фармацевтического или биофармацевтического препарата, переливание крови или другое аллогенное введение ткани или жидкости.

Раздел A. Расстройства

В одном варианте осуществления изобретения описано применение соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или композиции, а также соединений Таблицы 1,

Таблицы 2, Таблицы 3 или варианта осуществления активного соединения, как описано на Фиг., для лечения расстройства, как описано в этом разделе А в настоящем документе.

В одном варианте осуществления расстройство выбрано из жировой дегенерации печени и состояний, вызванных жировой дегенерацией печени, таких как неалкогольный стеатогепатит (NASH), воспаление печени, цирроз и печеночная недостаточность. В одном варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения жировой дегенерации печени у пациента путем введения эффективного количества соединения Формулы I, Таблицы 1, Таблицы 2, Таблицы 3 или варианта осуществления активного соединения, как описано на Фиг., или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе. В одном варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH) у пациента путем введения эффективного количества соединения Формулы I, Таблицы 1, Таблицы 2, Таблицы 3 или варианта осуществления активного соединения, как описано на Фиг., или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе.

В другом варианте осуществления активное соединение используется для модуляции иммунного ответа до или во время хирургической операции или другой медицинской процедуры. Одним из неограничивающих примеров является использование в связи с острым или хроническим заболеванием трансплантат против хозяина, которое представляет собой распространенное осложнение в результате аллогенной трансплантации ткани, а также может возникать в результате переливания крови.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики дерматомиозита путем введения нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики амиотрофического латерального склероза путем введения нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению.

В другом варианте осуществления представлен способ лечения или профилактики цитокиновых или воспалительных реакций в ответ на введение биотерапевтических средств (например, терапия CAR-T-клетками или терапия моноклональными антителами) у пациента путем введения эффективного количества соединения Формулы I, Таблицы 1, Таблицы 2, Таблицы 3 или варианта осуществления активного соединения, как описано на Фиг., или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе.

В ответ на биотерапевтические средства могут возникать различные типы цитокинов или воспалительных реакций. В одном варианте осуществления цитокиновой или воспалительной реакцией является синдром высвобождения цитокинов. В одном варианте осуществления цитокиновой или воспалительной реакцией является синдром лизиса опухоли (что также приводит к высвобождению цитокинов). Симптомы синдрома высвобождения цитокинов варьируются от лихорадки, головной боли и кожных высыпаний до бронхоспазма, гипотонии и даже остановки сердца. Тяжелый синдром высвобождения цитокинов описывается как цитокиновая буря, и может быть фатальным. Смертельные цитокиновые штормы наблюдались в ответ на инфузию некоторых терапевтических препаратов на основе моноклональных антител. См. Abramowicz D, et al. "Release of tumor necrosis factor, interleukin-2, and gamma-interferon in serum after injection of OKT3 monoclonal antibody in kidney transplant recipients" *Transplantation* (1989) 47 (4):606-8; Chatenoud L, et al. "In vivo cell activation following OKT3 administration. Systemic cytokine release and modulation by corticosteroids" *Transplantation* (1990) 49 (4):697-702; и Lim LC, Koh LP, and Tan P. "Fatal cytokine release syndrome with chimeric anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in a 71-year-old patient with chronic lymphocytic leukemia" *J. Clin Oncol.* (1999) 17 (6):1962-3.

Также в настоящем документе рассматривается применение соединения Формулы I, Таблицы 1, Таблицы 2, Таблицы 3 или варианта осуществления активного соединения, как описано на Фиг., или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе для опосредования неблагоприятного иммунного ответа у пациентов, получающих биспецифические активаторы Т-клеток (BiTE). Би-специфический активатор Т-клеток направляет Т-клетки к цели и для связывания со специфическим антигеном на поверхности раковой клетки. Например, Блинатумомаб (Amgen), BiTE недавно был одобрен как терапия второй линии при Ph-негативном рецидивирующем или трудноподдающемся лечению остром лимфобластном лейкозе. Блинатумомаб вводится путем непрерывной внутривенной инфузии в 4-недельных циклах. Использование агентов BiTE было связано с неблагоприятными иммунными ответами, включая синдром высвобождения цитокинов. Наиболее значительно повышенные цитокины в CRS, ассоциированные с ACT, включают IL-10, IL-6 и IFN-γ (Klinger et al., Immunopharmacologic response of patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia to continuous infusion of T cell-engaging CD19/CD3-bispecific BiTE antibody Blinatumomab. Blood (2012) 119:6226–6233).

В другом варианте осуществления расстройство представляет собой эписклерит, идиопатический эписклерит, передний эписклерит или задний эписклерит. В одном варианте

осуществления расстройство представляет собой идиопатический передний увеит, связанный с HLA-B27 увеит, герпетический кератоувеит, синдром Познера-Шлоссмана, гетерохромный иридоциклит Фукса или цитомегаловирусный передний увеит.

В еще одном варианте осуществления расстройство выбрано из:

(i) витриита, саркоидоза, сифилиса, туберкулеза или болезни Лайма;

(ii) ангиита сетчатки, болезни Илза, туберкулеза, сифилиса или токсоплазмоза;

(iii) нейроретинита, вирусного ретинита или острого некроза сетчатки;

(iv) вируса ветряной оспы, вируса простого герпеса, цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барра, красного плоского лишая или заболевания, связанного с лихорадкой денге (например, геморрагической лихорадкой денге);

(v) маскарадного синдрома, контактного дерматита, воспаления, вызванного травмой, индуцированного UVB воспаления, экземы, анулярной гранулемы или акне.

В дополнительном варианте осуществления расстройство выбрано из:

(i) острого инфаркта миокарда, аневризмы, сердечно-легочного шунтирования, дилятационной кардиомиопатии, активации комплемента во время операций сердечно-легочного шунтирования, заболевания коронарной артерии, рестеноза после размещения стента или чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (PTCA);

(ii) антителоопосредованного отторжения трансплантата, анафилактического шока, анафилаксии, аллогенного трансплантата, отторжения гуморального и сосудистого трансплантатов, дисфункции имплантата, болезни трансплантат против хозяина, болезни Грейвса, побочных реакций на прием лекарственных препаратов или хронической трансплантационной васкулопатии;

(iii) аллергического бронхолегочного аспергиллеза, аллергического неврита, лекарственной аллергии, радиационно-индуцированного повреждения легких, эозинофильной пневмонии, аллергии на рентгеноконтрастную среду, облитерирующего бронхиолита или интерстициальной пневмонии;

(iv) амиотрофического латерального склероза, комплекса паркинсонизм-деменция, спорадической лобно-височной деменции, лобно-височной деменции с паркинсонизмом, связанной с хромосомой 17, лобно-височной лобарной дегенерации, сосудистой деменции, церебральной амилоидной ангиопатии, цереброваскулярного расстройства, некоторых форм лобно-височной деменции, хронической травматической энцепалопатии (CTE), PD с деменцией (PDD), деменции с аргирофильными зернами, деменции боксеров, деменции с тельцами Леви (DLB) или мультиинфарктной деменции;

(v) заболевания Крейтцфельдта-Якоба, болезни Хантингтона, мультифокальной моторной нейропатии (MMN), прион-белковой церебральной амилоидной ангиопатии, полимиозита, постэнцефалитического паркинсонизма, подострого склерозирующего панэнцефалита, негуаманского бокового амиотрофического склероза с нейрофибриллярными клубками, нейронной регенерации или диффузных нейрофибриллярных клубков с кальцификацией.

В одном варианте осуществления расстройство выбрано из:

(i) атопического дерматита, дерматита, дерматомиозита, буллезного пемфигоида, склеродермии, склеродерматомиозити, псориатического артрити, вульгарного пемфигуса, кожной волчанки, дискоидной красной волчанки, ознобленной волчанки или перекрестного синдрома красная волчанка-красный плоский лишай;

(ii) криоглобулинемического васкулита, брыжеечного/кишечного васкулярного расстройства, периферического сосудистого расстройства, с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA)-ассоциированного васкулита (AAV), индуцированного IL-2 синдрома транссудации или геморрагического васкулита;

(iii) ангиоэдемы, тромбоцитопении (HELLP-синдром), серповидно-клеточной анемии, рефрактерности тромбоцитов, эритроцитарных цилиндров или типичного или инфекционного гемолитического уремического синдрома (tHUS);

(iv) гематурии, гемодиализа, гемолиза, геморрагического шока, иммунотромбоцитопенической пурпуры (ITP), тромботической тромбоцитопенической пурпуры (TTP), идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ITP), индуцированной лекарством тромбоцитопении, аутоиммунной гемолитической анемии (AIHA), азотемии, воспаления кровеносных сосудов и/или лимфатических сосудов, ротационной атерэктомии или замедленной трансфузионной гемолитической реакции;

(v) амилоидной ангиопатии британского типа, болезни Бюргера, буллезного пемфигоида, C1q нефропатии, рака или катастрофического антифосфолипидного синдрома.

В другом варианте осуществления расстройство выбрано из:

(i) влажной AMD, сухой AMD, хориодегенерации сетчатки, хориоидальной неоваскуляризации (CNV), хориоидита, потери функции RPE, потери зрения (включая потерю зрительной остроты или поля зрения), потери зрения от AMD, повреждения сетчатки в ответ на светоотражение, дегенерации сетчатки, отслойки сетчатки, дисфункции сетчатки, неоваскуляризации сетчатки (RNV), ретинопатии недоношенных или дегенерации RPE;

(ii) псевдофакичной буллезной кератопатии, расстройства, связанного с симптоматической дегенерацией желтого пятна, дегенерации зрительного нерва, дегенерации

фоторецепторов, колбочковой дегенерации, потери фоторецепторных клеток, парспланита, склерита, пролиферативной витреоретинопатии или образования глазных друз;

(iii) хронической крапивницы, синдрома Чарга-Стросса, болезни холодовой агглютинации (CAD), кортикобазальной дегенерации (CBD), криоглобулинемии, циклита, повреждения мембраны Бруха, болезни Дегоса, диабетической ангиопатии, повышенных ферментов печени, эндотоксемии, буллезного эпидермолиза или приобретенного буллезного эпидермолиза;

(iv) первичной криоглобулинемии смешанного типа, избыточного остаточного азота мочевины-BUN, фокально-сегментарного гломерулосклероза, синдрома Герстманна-Штреусслера-Шейнкера, гигантоклеточного артериита, подагры, болезни Галлервордена-Шпатца, тиреоидита Хашимото, нефрита с пурпурой Геноха-Шенлейна или атипичных мочевых осадков;

(v) гепатита, гепатита A, гепатита B, гепатита C или вируса иммунодефицита человека (HIV),

(vi) вирусной инфекции в более общем плане, например, выбранной из Flaviviridae, Retroviruses, Coronaviridae, Poxviridae, Adenoviridae, Herpesviridae, Caliciviridae, Reoviridae, Picornaviridae, Togaviridae, Orthomyxoviridae, Rhabdoviridae или Hepadnaviridae;

(vii) менингококка, гемолитического уремического синдрома, связанного с шига-токсин-продуцирующими штаммами E. coli (STEC-HUS), стрептококкового или постстрептококкового гломерулонефрита.

В дополнительном варианте осуществления расстройство выбрано из:

(viii) гиперлипидемии, гипертонии, гипоальбуминемии, гипоболемического шока, уртикарного васкулита с синдромом гипокомплементемии, гипофосфастазии, гиповолемического шока, синдрома идиопатической пневмонии или идиопатического пневмосклероза;

(ix) миозита с тельцами-включениями, кишечной ишемии, иридоциклита, ирита, ювенильного хронического артрита, болезни Кавасаки (артериит) или липидурии;

(x) мембранопролиферативного гломерулонефрита (MPGN) I, микроскопического полиангиита, смешанной криоглобулинемии, недостаточности кофактора молибдена (MoCD) типа A, панкреатита, панникулита, болезни Пика, нодозного полиартериита (PAN), прогрессивного субкортикального глиоза, протеинурии, снижения скорости клубочковой фильтрации (GFR) или реноваскулярного расстройства;

(xi) полиорганной недостаточности, мультисистемной атрофии (MSA), миотонической дистрофии, болезни Ниманна-Пика типа C, хронических демиелинизирующих заболеваний или прогрессирующего надъядерного паралича;

(xii) травмы спинного мозга, спинальной мышечной атрофии, спондилоартропатии, синдрома Рейтера, спонтанной потери плода, рецидивирующей потери плода, преэклампсии, синуклеинопатии, артериита Такаясу, послеродового тиреоидита, тиреоидита, криоглобулинемии типа I, смешанной криоглобулинемии типа II, смешанной криоглобулинемии типа III, язвенного колита, уремии, крапивницы, венозной газовой эмболии (VGE) или гранулематоза Вегенера;

В одном варианте осуществления соединение, описанное здесь, применяется для лечения или предотвращения расстройства, выбранного из аутоиммунного оофорита, эндометриоза, аутоиммунного орхита, тиреоидита Орда, аутоиммунной энтеропатии, целиакии, энцефалопатии Хашимото, антифосфолипидного синдрома (APLS) (синдром Хьюза), апластической анемии, аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома (синдром Канале-Смита), аутоиммунной нейтропении, синдрома Эванса, пернициозной анемии, истинной эритроцитарной аплазии, тромбоцитопении, болезненного липоматоза (болезнь Деркума), приобретенной болезни Стилла, анкилозирующего спондилоартрита, синдрома CREST, лекарственной волчанки, эозинофильного фасциита (синдром Шульмана), синдрома Фелти, заболевания, связанного с IgG4, смешанного заболевания соединительной ткани (MCTD), палиндромного ревматизма (синдром Хенча-Розенберга), синдрома Парри-Ромберга, синдрома Персонейджа-Тернера, рецидивирующего полихондрита (синдром Мейенбурга-Альтхерра-Юлингера), ретроперитонеального фиброза, ревматической лихорадки, синдрома Шнитцлера, фибромиалгии, нейромиотонии (болезнь Исаака), паранеопластической дегенерации, аутоиммунного заболевания внутреннего уха, болезни Меньера, интерстициального цистита, аутоиммунного панкреатита, заболеваний, связанных с вирусом Зика, заболеваний, связанных с вирусом чикунгунья, подострого бактериального эндокардита (SBE), IgA-нефропатии, IgA-васкулита, ревматической полимиалгии, ревматоидного васкулита, очаговой алопеции, аутоиммунного прогестеронового дерматита, герпетиформного дерматита, узловатой эритемы, гестационного пемфигоида, гнойного гидраденита, склеротического лишайника, IgA зависимого линейного дерматоза (LAD), кольцевидной склеродермии, миозита, острого лихеноидного и вариолиформного парапсориаза, постинфарктного аутоимунного синдрома (синдром Дресслера), постперикардиотомного синдрома, аутоиммунной ретинопатии, синдрома Когана,

офтальмопатии Грейвса, деревянистого конъюнктивита, язвы Мурена, опсо-миоклонального синдрома, неврита зрительного нерва, ретино-кохлео-церебральной васкулопатии (синдром Сусака), симпатической офтальмии, синдрома Толоса-Ханта, интерстициального заболевания легких, антисинтетазного синдрома, болезни Аддисона, аутоиммунного полиэндокринного синдрома (APS) типа I, аутоиммунного полиэндокринного синдрома (APS) типа II, аутоиммунного полиэндокринного синдрома (APS) типа III, рассеянного склероза (рассеянный склероз, паттерн II), быстро прогрессирующего гломерулонефрита (RPGN), ювенильного ревматоидного артрита, энтезит-ассоциированного артрита, реактивного артрита (синдром Рейтера), аутоиммунного гепатита или люпоидного гепатита, первичного билиарного цирроза (PBS), первичного склерозирующего холангита, микроскопического колита, латентной волчанки (недифференцированная болезнь соединительной ткани (UCTD)), острого диссеминированного энцефаломиелита (ADEM), острой моторной аксональной невропатии, анти-n-метил-D-аспартат-рецепторного энцефалита, концентрического склероза Бало (болезнь Шильдера), энцефалита Бикерстаффа, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, идиопатического воспалительного демиелинизирующего заболевания, миастенического синдрома Ламберта-Итона, синдрома Ошторана, педиатрического аутоиммунного невропсихиатрического расстройства, ассоциированного со стрептококком (PANDAS), прогрессирующей воспалительной невропатии, синдрома беспокойных ног, синдрома скованного человека, синдрома Сиденхема, поперечного миелита, волчаночного васкулита, лейкоцитокластического васкулита, микроскопического полиангиита, полимиозита, ишемического реперфузионного повреждения глаза.

В одном варианте осуществления предлагается способ лечения серповидной клетки у пациента, который включает введение эффективного количества описанного здесь соединения или его соли необязательно в фармацевтически приемлемом носителе. В одном варианте осуществления предлагается способ лечения иммунотромбоцитопенической пурпуры (ITP), тромботической тромбоцитопенической пурпуры (TTP) или идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ITP) у пациента, который включает введение эффективного количества описанного здесь соединения или его соли необязательно в фармацевтически приемлемом носителе. В одном варианте осуществления предлагается способ лечения ANCA-васкулита у пациента, который включает введение эффективного количества описанного здесь соединения или его соли необязательно в фармацевтически приемлемом носителе. В одном варианте осуществления предлагается способ лечения IgA-нефропатии у

пациента, который включает введение эффективного количества описанного здесь соединения или его соли необязательно в фармацевтически приемлемом носителе. В одном варианте осуществления предлагается способ лечения быстро прогрессирующего гломерулонефрита (RPGN) у пациента, который включает введение эффективного количества описанного здесь соединения или его соли необязательно в фармацевтически приемлемом носителе. В одном варианте осуществления предлагается способ лечения волчаночного нефрита у пациента, который включает введение эффективного количества описанного здесь соединения или его соли необязательно в фармацевтически приемлемом носителе. В одном варианте осуществления предлагается способ лечения геморрагической лихорадки денге у пациента, который включает введение эффективного количества описанного здесь соединения или его соли необязательно в фармацевтически приемлемом носителе.

Раздел B. Расстройства

Соединения из Таблицы 2 или Таблицы 3 или их фармацевтически приемлемые соли или фармацевтические композиции являются полезными для лечения любого из описанных здесь расстройств. В одном варианте осуществления соединение применяется для лечения или предотвращения расстройства, которое опосредовано путем активации комплемента, и, в частности, путем, который модулируется фактором D комплемента. В другом варианте осуществления соединение эффективно для лечения указанного расстройства, хотя и с помощью другого механизма.

В некоторых вариантах осуществления расстройство является воспалительным расстройством, иммунным расстройством, аутоиммунным расстройством или расстройством, связанным с фактором D комплемента пациента. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой офтальмологическое расстройство или болезнь глаз.

Примеры глазных болезней, которые могут лечиться в соответствии с описанными здесь композициями и способами, включают амебный кератит, грибковый кератит, бактериальный кератит, вирусный кератит, онхоцеркозный кератит, бактериальный кератоконъюнктивит, вирусный кератоконъюнктивит, дистрофические заболевания роговицы, дистрофия роговицы Фукса, синдром Шегрена, синдром Стивенса-Джонсона, аутоиммунные заболевания сухой кератоконъюнктивит, заболевания сухой кератоконъюнктивит, вызванные внешними условиями, неоваскуляризация роговицы, профилактику и лечение отторжения трансплантата роговицы, аутоиммунный увеит, инфекционный увеит, передний увеит, задний увеит (включая токсоплазмоз), панувеит, воспалительное заболевание стекловидного тела или

сетчатки, профилактику и лечение эндофтальмита, отек макулы, дегенерацию желтого пятна, возрастную макулярную дегенерацию, пролиферативную и непролиферативную диабетическую ретинопатию, гипертоническую ретинопатию, аутоиммунное заболевание сетчатки, первичную и метастатическую интраокулярную меланому, другие интраокулярные метастатические опухоли, открытоугольную глаукому, закрытоугольную глаукому, пигментную глаукому и их комбинации.

В еще одном варианте осуществления расстройство выбрано из возрастной макулодистрофии, глаукомы, диабетической ретинопатии, нейромиелита зрительного нерва (NMO), васкулита, гемодиализа, пузырчатки (включая буллезный пемфигоид, пемфигус и буллезный эпидермолиз), глазного рубцового пемфигоида, увеита, возрастной макулодистрофии, диабетического пигментного ретинита, отека макулы, увеита Бехчета, мультифокального хориоидита, синдрома Фогта-Коянаги-Харада, интермедиарного увеита, дробьевидного ретино-хориоидита, симпатической офтальмии, глазного рубцующегося пемфигоида, глазного пемфигоида, не связанной с артериитом ишемической оптической нейропатии, послеоперационного воспаления и окклюзии вены сетчатки или увеита (включая болезнь Бехчета и другие подтипы увеита).

В некоторых вариантах осуществления опосредованные комплементом заболевания включают офтальмологические заболевания (включая раннюю или неоваскулярную возрастную макулодистрофию и географическую атрофию сетчатки), аутоиммунные заболевания (включая артрит, ревматоидный артрит), респираторные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания. В других вариантах осуществления соединения по изобретению пригодны для использования при лечении заболеваний и расстройств, связанных с метаболизмом жирных кислот, включая ожирение и другие нарушения обмена веществ.

Опосредованные комплементом заболевания, которые могут лечиться или быть предотвращены с помощью соединений из Таблицы 2 или Таблицы 3, включают, но не ограничиваются ими:

(i) наследственный ангионевротический отек, синдром повышенной проницаемости капилляров, атипичный гемолитико-уремический синдром (aHUS), гемолитико-уремический синдром (HUS), аневризму брюшной аорты, осложнения гемодиализа, гемолитическую анемию или гемодиализ;

(ii) тяжелую миастению, рассеянный склероз, C3 гломерулонефрит (C3GNs), MPGN II (болезнь плотного осадка), неврологические расстройства, синдром Гийена-Барре, заболевания центральной нервной системы и другие нейродегенеративные состояния,

гломерулонефрит (включая мембранный пролиферативный гломерулонефрит), нефрит SLE, пролиферативный нефрит, фиброз печени, регенерацию тканей и регенерацию нервных тканей, или синдром Барракера-Симонса;

(iii) воспалительные эффекты сепсиса, синдром системной воспалительной реакции (SIRS), расстройства, связанные с неадекватной или нежелательной активацией комплемента, индуцируемую интерлейкином-2 токсичность во время IL-2 терапии, воспалительные заболевания, воспаление при аутоиммунных заболеваниях, системную эритематозную волчанку (SLE), болезнь Крона, ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника, волчаночные нефриты, артрит, болезни иммунных комплексов и аутоиммунные заболевания, системную красную волчанку или эритематозную волчанку;

(iv) ишемически-реперфузионное повреждение (I/R травма), инфаркт миокарда, миокардит, постишемический реперфузионный синдром, баллонную ангиопластику, атеросклероз, постгемодиализный синдром при сердечно-легочном шунтировании или шунтировании почечной артерии, почечную ишемию, реперфузию брыжеечной артерии после пластики аорты, антифосфолипидный синдром, аутоиммунную болезнь сердца, ишемически-реперфузионную травму, ожирение или диабет;

(v) болезнь Альцгеймера, инсульт, шизофрению, травматическую черепно-мозговую травму, травму, болезнь Паркинсона, эпилепсию, отторжение трансплантата, предотвращение потери плода, взаимодействия биоматериалов (например, при гемодиализе, имплантаты), сверхострое отторжение аллотрансплантата, отторжение ксенотрансплантата, трансплантацию, псориаз, ожоги, тепловое повреждение, включая ожоги или обморожение;

(vi) астму, аллергию, острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), кистозный фиброз, синдром острой дыхательной недостаточности у взрослых, одышку, гемоптизис, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), эмфизему, эмболии легочной артерии и инфаркты, пневмонию, фиброгенный пневмокониоз, инертную пыль и минералы (например, кремний, угольная пыль, бериллий и асбест), легочный фиброз, органический пневмокониоз, химическое повреждение (из-за раздражающих газов и химических веществ, например, хлора, фосгена, диоксида серы, сернистого водорода, диоксида озона, аммиака и соляной кислоты), повреждение дымом, термическое повреждение (например, ожог, обморожение), бронхоспазм, гиперчувствительный пневмонит, паразитарные заболевания, синдром Гудпасчера (геморрагическая интерстициальная пневмония с нефритом), легочный васкулит, пауци-иммунный васкулит или воспаление, связанное с иммунными комплексами.

В одном варианте осуществления представлен способ лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH), который включает введение эффективного количества соединения, выбранного из Таблицы 2 или Таблицы 3, или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе.

В другом варианте осуществления представлен способ лечения возрастной макулодистрофии (AMD), который включает введение эффективного количества соединения, выбранного из Таблицы 2 или Таблицы 3, или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе.

В другом варианте осуществления представлен способ лечения ревматоидного артрита, который включает введение эффективного количества соединения, выбранного из Таблицы 2 или Таблицы 3, или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе.

В другом варианте осуществления представлен способ лечения рассеянного склероза, который включает введение эффективного количества соединения, выбранного из Таблицы 2 или Таблицы 3, или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе.

В другом варианте осуществления представлен способ лечения тяжелой миастении, который включает введение эффективного количества соединения, выбранного из Таблицы 2 или Таблицы 3, или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе.

В другом варианте осуществления представлен способ лечения атипичного гемолитико-уремического синдрома (aHUS), который включает введение эффективного количества соединения, выбранного из Таблицы 2 или Таблицы 3, или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе.

В другом варианте осуществления представлен способ лечения C3 гломерулонефрита, который включает введение эффективного количества соединения, выбранного из Таблицы 2 или Таблицы 3, или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе.

В другом варианте осуществления представлен способ лечения аневризмы брюшной аорты, который включает введение эффективного количества соединения, выбранного из Таблицы 2 или Таблицы 3, или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе.

В другом варианте осуществления представлен способ лечения нейромиелита зрительного нерва (NMO), который включает введение эффективного количества соединения, выбранного из Таблицы 2 или Таблицы 3, или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения или профилактики воспалительного заболевания или заболевания, связанного с комплементом, путем введения пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, выбранного из Таблицы 2 или Таблицы 3 изобретения. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения или профилактики воспалительного заболевания, в более широком смысле, иммунного расстройства, аутоиммунного расстройства или расстройства, связанного с фактором D комплемента, путем введения эффективного количества соединения или фармацевтически приемлемой соли соединения, выбранного из Таблицы 2 или Таблицы 3, пациенту с опосредованным фактором D воспалительным заболеванием. Соединение, выбранное из Таблицы 2 или Таблицы 3, может быть предоставлено в качестве единственного активного агента или совместно с одним или более дополнительными активными агентами.

В одном варианте осуществления представлен способ лечения расстройства, связанного с дисфункцией в каскаде реакций комплемента, который включает введение эффективного количества соединения, выбранного из Таблицы 2 или Таблицы 3, или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе. В одном варианте осуществления представлен способ ингибирования альтернативного пути активации комплемента у пациента, который включает введение эффективного количества соединения, выбранного из Таблицы 2 или Таблицы 3, или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе. В одном варианте осуществления представлен способ модуляции активности фактора D у пациента, который включает введение эффективного количества соединения, выбранного из Таблицы 2 или Таблицы 3, или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе.

В дополнительном альтернативном варианте осуществления соединение, выбранное из Таблицы 2 или Таблицы 3, или его фармацевтически приемлемая соль, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, используется для лечения аутоиммунного расстройства.

Путь активации комплемента увеличивает способность антител и фагоцитарных клеток удалять микробы и поврежденные клетки из организма. Это является частью врожденной иммунной системы, а у здоровых людей - неотъемлемым процессом. Ингибирование пути активации комплемента будет уменьшать реакцию иммунной системы организма. Таким образом, целью настоящего изобретения является лечение аутоиммунных нарушений путем введения эффективного количества соединения из Таблицы 2 или Таблицы 3 или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, нуждающемуся в этом пациенту.

В одном варианте осуществления аутоиммунное расстройство вызвано активностью системы комплемента. В одном варианте осуществления аутоиммунное расстройство вызвано активностью альтернативного пути активации комплемента. В одном варианте осуществления аутоиммунное расстройство вызвано активностью классического пути активации комплемента. В другом варианте осуществления аутоиммунное расстройство вызвано механизмом действия, который непосредственно не связан с системой комплемента, таким как чрезмерная пролиферация Т-лимфоцитов или избыток цитокинов.

Неограничивающие примеры аутоиммунных расстройств включают: отторжение аллотрансплантата, аутоиммунные заболевания щитовидной железы (такие как болезнь Грейвса и тиреоидит Хашимото), аутоиммунный увеоретинит, гигантоклеточный артериит, воспалительные заболевания кишечника (включая болезнь Крона, язвенный колит, региональный энтерит, гранулематозный энтерит, дистальный илеит, региональный илеит и терминальный илеит), диабет, рассеянный склероз, пернициозную анемию, псориаз, ревматоидный артрит, саркоидоз и склеродермию.

В одном варианте осуществления соединение, выбранное из Таблицы 2 или Таблицы 3, или его фармацевтически приемлемая соль, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, используется для лечения волчанки. Неограничивающие примеры волчанки включают красную волчанку, кожную волчанку, дискоидную красную волчанку, ознобленную волчанку, перекрестный синдром красной волчанки и красного плоского лишая.

Красная волчанка - это общая категория болезней, которая включает как системные, так и кожные расстройства. Системная форма болезни может иметь кожные, а также системные проявления. Однако существуют также формы заболевания, которые являются только кожными без системного поражения. Например, SLE является воспалительным расстройством неизвестной этиологии, которое встречается преимущественно у женщин, и

характеризуется суставными симптомами, эритемой в виде бабочки, рецидивирующим плевритом, перикардитом, генерализованной аденопатией, спленомегалией, а также вовлечением ЦНС и прогрессирующей почечной недостаточностью. Сыворотки большинства пациентов (более 98%) содержат антиядерные антитела, в том числе антитела против ДНК. Высокие титры антител против ДНК являются по существу специфическими для SLE. Традиционным методом лечения этого заболевания было введение кортикостероидов или иммунодепрессантов.

Существует три формы кожной волчанки: хроническая кожная волчанка (также известная как дискоидная красная волчанка или DLE), подострая кожная волчанка и острая кожная волчанка. DLE - это обезображивающее хроническое расстройство, которое в первую очередь воздействует на кожу с резко очерченными пятнами и бляшками, которые отображают эритему, фолликулярную закупорку, шелушение, телеангиэктазию и атрофию. Состояние часто провоцируется воздействием солнца, и начальные поражения представляют собой эритематозные, округлые папулы с диаметром от 5 до 10 мм и проявляются фолликулярной закупоркой. Повреждения при DLE чаще всего встречаются на щеках, носу, волосистой части головы и ушах, но они также могут быть генерализованы на верхней части туловища, сгибательных поверхностях конечностей и на слизистых оболочках рта. Если его не лечить, поражается центральная нервная система и остается шрам. В отличие от SLE, антитела против двухцепочечной ДНК (например, ДНК-связывающий тест) почти всегда отсутствуют при DLE.

Рассеянный склероз (MS) является аутоиммунным демиелинизирующим расстройством, которое, как полагают, является зависимым от Т-лимфоцитов. MS обычно демонстрирует курс рецидивирующего ремиттирования или хронический прогрессивный курс. Этиология MS неизвестна, однако вирусные инфекции, генетическая предрасположенность, окружающая среда и аутоиммунитет, по-видимому, вносят свой вклад в расстройство. Поражения у пациентов с MS включают инфильтраты преимущественно микроглиальных клеток, опосредованных Т-лимфоцитами, и инфильтрирующих макрофагов. CD4+ Т-лимфоциты являются преобладающим типом клеток, присутствующих при этих поражениях. Отличительной чертой поражения при MS является бляшка, область демиелинизации, резко отделенная от обычного белого вещества, наблюдаемого при МРТ-сканировании. Гистологический вид MS-бляшек варьируется в зависимости от различных стадий заболевания. При активных поражениях гематоэнцефалический барьер повреждается, что позволяет проходить сывороточным белкам во внеклеточные пространства. Воспалительные

клетки могут быть видны в периваскулярных пространствах и во всем белом веществе. CD4+ Т-клетки, особенно Th1, накапливаются вокруг посткапиллярных венул на краю бляшки и также рассеиваются в белом веществе. При активных поражениях также наблюдалось повышение регуляции молекул адгезии и маркеров активации лимфоцитов и моноцитов, таких как IL2-R и CD26. Демиелинизация при активных поражениях не сопровождается разрушением олигодендроцитов. Напротив, во время хронических фаз заболевания поражения характеризуются потерей олигодендроцитов и, следовательно, наличием в крови антител к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (MOG).

Диабет может относиться к диабету типа 1 или типа 2. В одном варианте осуществления соединение из Таблицы 2 или Таблицы 3 или его фармацевтически приемлемая соль, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, предоставляется в эффективной дозе для лечения пациента с диабетом типа 1. В одном варианте осуществления соединение из Таблицы 2 или Таблицы 3 или его фармацевтически приемлемая соль, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, предоставляется в эффективной дозе для лечения пациента с диабетом типа 2.

Диабет типа 1 является аутоиммунным заболеванием. Аутоиммунное заболевание возникает, когда система организма для борьбы с инфекцией (иммунная система) разворачивается против части организма. Поджелудочная железа тогда производит мало инсулина или совсем не производит.

V. КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

В дополнительных вариантах осуществления эффективное количество активного соединения или его соли или композиции согласно данному описанию может быть представлено в комбинации или в чередовании с или предваряться, сочетаться с или сопровождаться эффективным количеством, по меньшей мере, одного дополнительного терапевтического агента, например, для лечения расстройств, перечисленных здесь. Неограничивающие примеры дополнительных терапевтических агентов для такой комбинированной терапии приведены ниже.

В одном варианте осуществления эффективное количество активного соединения или его соли или композиции согласно данному описанию может быть представлено в комбинации или чередовании с эффективным количеством, по меньшей мере, одного дополнительного ингибитора системы комплемента или второго активного соединения с другим биологическим механизмом действия. В описании, приведенном ниже и здесь, как правило,

когда используется любой из терминов, относящихся к активному соединению, или его соли, или композиции согласно данному описанию, следует понимать, что фармацевтически приемлемые соли, пролекарства или композиции считаются включенными, если не указано иное или не противоречит тексту.

В неограничивающих вариантах осуществления активное соединение или его соль или композиция согласно данному описанию могут быть представлены вместе с ингибитором протеазы, растворимым регулятором комплемента, терапевтическим антителом (моноклональным или поликлональным), ингибитором компонента комплемента, агонистом рецептора или siRNA.

В других вариантах осуществления активное соединение, описанное здесь, вводят в комбинации или чередовании с антителом против фактора некроза опухоли (TNF), включая, но не ограничиваясь ими, инфликсимаб (Remicade), адалимумаб, цертолизумаб, голимумаб или рецепторный слитый белок, такой как как этанерцепт (Embrel).

В другом варианте осуществления активное соединение согласно данному описанию может быть введено в комбинации или чередовании с анти-CD20 антителом, включая, но не ограничиваясь ими, ритуксимаб (Rituxan), адалимумаб (Humira), офатумумаб (Arzerra), тозитумомаб (Bexxar), обинутузумаб (Gazyva) или ибритумомаб (Zevalin).

В альтернативном варианте осуществления активное соединение согласно данному описанию может быть введено в комбинации или чередовании с анти-IL6 антителом, включая, но не ограничиваясь ими, тоцилизумаб (Actemra) и силтуксимаб (Sylvant).

В альтернативном варианте осуществления активное соединение согласно данному описанию может быть введено в комбинации или чередовании с ингибитором IL17, включая, но не ограничиваясь им, секукинумаб (Cosentyx).

В альтернативном варианте осуществления активное соединение согласно данному описанию может быть введено в комбинации или чередовании с ингибитором p40 (IL12/IL23), включая, но не ограничиваясь им, устекинумаб (Stelara).

В альтернативном варианте осуществления активное соединение согласно данному описанию может быть введено в комбинации или чередовании с ингибитором IL23, включая, но не ограничиваясь им, рисанкизумаб.

В альтернативном варианте осуществления активное соединение согласно данному описанию может быть введено в комбинации или чередовании с анти-интерферон α антителом, например, но не ограничиваясь им, сифалимумабом.

В альтернативном варианте осуществления активное соединение согласно данному описанию может быть введено в комбинации или чередовании с ингибитором киназы, например, но не ограничиваясь им, ингибитором JAK1/JAK3, например, но не ограничиваясь им, тофацитинибом (Xelianz). В альтернативном варианте осуществления активное соединение согласно данному описанию может быть введено в комбинации или чередовании с ингибитором JAK1/JAK2, например, но не ограничиваясь им, барацитинибом.

В другом варианте осуществления активное соединение согласно данному описанию может быть введено в комбинации или чередовании с ингибитором иммунных контрольных точек. Неограничивающие примеры ингибиторов иммунных контрольных точек представляют собой анти-PD-1 или анти-PDL1 антитела (например, Ниволумаб, Пембролизумаб, Пидилизумаб и Атезолизумаб) и анти-CTLA4 антитела (Ипилимумаб и Тремелимумаб).

Неограничивающими примерами активных агентов, которые могут быть использованы в комбинации с активными соединениями, описанными здесь, являются:

Ингибиторы протеазы: полученные из плазмы концентраты C1-INH, например Cetor® (Sanquin), Berinert-P® (CSL Behrin г, Lev Pharma) и Cinryze®; рекомбинантные человеческие C1-ингибиторы, например Rhucin®; ритонавир (Norvir®, Abbvie, Inc.);

Растворимые регуляторы комплемента: растворимый рецептор 1 комплемента (TP10) (Avant Immunotherapeutics); sCR1-sLe^X/TP-20 (Avant Immunotherapeutics); MLN-2222/CAB-2 (Millenium Pharmaceuticals); мирокоцепт (Inflazyme Pharmaceuticals);

Терапевтические антитела: экулизумаб/солирис (Alexion Pharmaceuticals); пекселизумаб (Alexion Pharmaceuticals); офатумумаб (Genmab A/S); TNX-234 (Tanox); TNX-558 (Tanox); TA106 (Taligen Therapeutics); нейтразумаб (G2 Therapies); анти-пропердин (Novelmed Therapeutics); HuMax-CD38 (Genmab A/S);

Ингибиторы компонентов комплемента: компстатин/POT-4 (Potentia Pharmaceuticals); ARC1905 (Archemix);

Агонисты рецептора: PMX-53 (Peptech Ltd.); JPE-137 (Jerini); JSM-7717 (Jerini);

Другие: рекомбинантный MBL человека (rhMBL; Enzon Pharmaceuticals).

Имиды и производные глутаримида, такие как талидомид, леналидомид, помалидомид.

Дополнительные неограничивающие примеры, которые могут быть использованы в комбинации или чередовании с активным соединением или его солью или композицией согласно данному описанию, включают следующие.

Неограничивающие примеры потенциальных терапевтических средств для

комбинированной терапии			
Наименование	**Мишень**	**Компания**	**Класс молекулы**
LFG316	C5	Novartis/Morphosys	Моноклональное антитело
4(1MEW)APL-1,APL-2	C3/C3b	Apella	Семейство компстатина
4(1MeW)POT-4	C3/C3b	Potentia	Семейство компстатина
Анти-C5 siRNA	C5	Alnylam	Si-RNA
Анти-FB siRNA	CFB	Alnylam	SiRNA
ARC1005	C5	Novo Nordisk	Аптамеры
ATA	C5	N.A.	Химическое соединение
Коверсин	C5	Volution Immuno-Pharmaceuticals	Белок малого животного
CP40/AMY-101,PEG-Cp40	C3/C3b	Amyndas	Семейство компстатина
CRIg/CFH	CAP C3 конвертаза	NA	Белок на основе CFH
Цинриз	C1n/C1s	ViroPharma/Baxter	Очищенный белок человека
FCFD4514S	CFD	Genentech/Roche	Моноклональное антитело
H17	C3 (C3b/iC3b)	EluSys Therapeutics	Моноклональное антитело
Мини-CFH	CAP C3 конвертаза	Amyndas	Белок на основе CFH
Мирокоцепт (APT070)	CAP и CCP C3	NA	Белок на основе CR1
Мубодин	C5	Adienne	Моноклональное антитело
RA101348	C5	Rapharma	Малая молекула
sCR1 (CDX-1135)	CAP и CP C3	Celldex	Белок на основе CR1
SOBI002	C5	Swedish Orphan Biovitrum	Аффитело
SOMAmers	C5	SomaLogic	Аптамеры
SOMAmers	CFB и CFD	SomaLogic	Аптамеры (SELEX)
TA106	CFB	Alexion	Моноклональное антитело

		Pharmaceuticals	
TNT003	C1s	True North	Моноклональное антитело
TT30 (CR2/CFH)	CAP C3 конвертаза	Alexion	Белок на основе CFH
TT32 (CR2/CR1)	CAP и CCP C3	Alexion Pharmaceuticals	Белок на основе CR1
Нафамостат (FUT-175, Futhan)	C1s, CFD, другие протеазы	Torri Pharmaceuticals	Малая молекула
OMS721	MASP-2	Omeros	Моноклональное антитело
OMS906	MASP-3	Omeros	Моноклональное антитело
Бикациомаб, NM9308	CFB	Novelmed	Моноклональное антитело
NM9401	Пропердин	Novelmed	Моноклональное антитело
CVF, HC-1496	C3	InCode	Рекомбинантный пептид
ALXN1102/ALXN1103 (TT30)	C3-conv, C3b	Alexion Pharmaceuticals	Регулятор
rFH	C3-conv, C3b	Optherion	Регулятор
5C6, AMY-301	CFH	Amyndas	Регулятор
Erdigna	C5	Adienne Pharma	Антитело
ARC1905	C5	Opthotech	Моноклональное антитело
MEDI7814	C5/C5a	MedImmune	Моноклональное антитело
NOX-D19	C5a	Noxxon	Аптамер (Spiegelmer)
IFX-1, CaCP29	C5a	InflaRx	Моноклональное антитело
PMX53, PMX205	C5aR	Cephalon, Teva	Пептидомиметик
CCX168	C5aR	ChemoCentryx	Малая молекула
ADC-1004	C5aR	Alligator Bioscience	Малая молекула
Анти-C5aR-151, NN8209; Анти-C5aR-215, NN8210	C5aR	Novo Nordisk	Моноклональное антитело
Имприм PGG	CR3	Biothera	Растворимый бета-глюкан

В одном варианте осуществления активное соединение или его соль или композиция согласно данному описанию может быть представлено вместе с соединением, ингибирующим фермент, который метаболизирует введенный ингибитор протеазы. В одном варианте осуществления соединение или соль могут быть представлены совместно с ритонавиром.

В одном варианте осуществления активное соединение или его соль или композиция согласно данному описанию может быть представлено в комбинации с ингибитором фактора C5 комплемента или ингибитором C5-конвертазы. В другом варианте осуществления активное соединение или его соль или композиция согласно данному описанию может быть представлено в комбинации с экулизумабом, моноклональным антителом, направленным на фактор C5 комплемента и производимым и продаваемым Alexion Pharmaceuticals под торговой маркой Солирис. Экулизумаб одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. FDA) для лечения PNH и aHUS.

В одном варианте осуществления активное соединение или его соль или композиция согласно данному описанию может быть представлено совместно с соединением, которое ингибирует фактор D комплемента. В одном варианте осуществления изобретения активное соединение, или его соль, или композиция согласно данному описанию может быть использовано в комбинации или чередовании с соединением, описанным в патенте США No. 6,653,340 на имя Biocryst Pharmaceuticals с названием “Compounds useful in the complement, coagulate and kallikrein pathways and method for their preparation”, описывающем конденсированные бициклические кольцевые соединения, которые являются потенциальными ингибиторами Фактора D; патентной публикации PCT WO2012/093101 на имя Novartis с названием “Indole compounds or analogues thereof useful for the treatment of age-related macular degeneration”, описывающей некоторые ингибиторы Фактора D; патентных публикациях PCT WO2014/002051, WO2014/002052, WO2014/002053, WO2014/002054, WO2014/002057, WO2014/002058, WO2014/002059, WO2014/005150, WO2014/009833, WO 2013/164802, WO 2015/009616, WO 2015/066241 на имя Novartis, патентной публикации PCT WO2004/045518 на имя Bristol-Myers Squibb с названием “Open chain prolyl urea-related modulators of androgen receptor function”; патентной публикации PCT WO1999/048492 на имя Japan Tobacco Inc. с названием “Amide derivatives and nociceptin antagonists”; патентной публикации PCT WO1993/020099 на имя Ferring B.V. and Yamanouchi Pharmaceutical Co. LTD. с названием “CCK and/or gastrin receptor ligands”; патентной публикации PCT WO1995/029697 на имя Alexion Pharmaceuticals с названием “Methods and compositions for the

treatment of glomerulonephritis and other inflammatory diseases"; или поданной заявке на патент PCT No. PCT/US2015/017523 и заявке на патент США No. 14/631,090 на имя Achillion Pharmaceuticals с названием "Alkyne Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders"; заявке на патент PCT No. PCT/US2015/017538 и заявке на патент США No. 14/631,233 с названием "Amide Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders"; заявке на патент PCT No. PCT/US2015/017554 и заявке на патент США No. 14/631,312 с названием "Amino Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders"; заявке на патент PCT No. PCT/US2015/017583 и заявке на патент США No. 14/631,440 с названием "Carbamate, Ester, and Ketone Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders"; заявке на патент PCT No. PCT/US2015/017593 и заявке на патент США No. 14/631,625 с названием "Aryl, Heteroaryl, and Heterocyclic Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders"; заявке на патент PCT No. PCT/US2015/017597 и заявке на патент США No. 14/631,683 с названием "Ether Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders"; заявке на патент PCT No. PCT/US2015/017600 и заявке на патент США No. 14/631,785 с названием "Phosphonate Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders"; и заявке на патент PCT No. PCT/US2015/017609 и заявке на патент США No. 14/631,828 с названием "Compounds for Treatment of Complement Mediated Disorders."

В одном варианте осуществления активное соединение или его соль или композиция согласно данному описанию вводится в комбинации с противовоспалительным лекарственным средством, антимикробным агентом, антиангиогенным агентом, иммунодепрессантом, антителом, стероидом, офтальмологическим антигипертензивным препаратом или их комбинациями. Примеры таких агентов включают амикацин, анкортана ацетат, антрацендион, антрациклин, азол, амфотерицин B, бевацизумаб, камптотецин, цефуроксим, хлорамфеникол, хлоргексидин, хлоргексидиндиглюконат, клотримазол, клотримазол цефалоспорин, кортикостероиды, дексаметазон, дезаметазон, эконазол, эфтазидим, эпиподофиллотоксин, флуконазол, флуцитозин, фторпиримидины, фторхинолины, гатифлоксацин, гликопептиды, имидазолы, итраконазол, ивермектин, кетоконазол, левофлоксацин, макролиды, миконазол, миконазола нитрат, моксифлоксацин, натамицин, неомицин, нистатин, офлоксацин, полигексаметилен бигуанид, преднизолон, преднизолон ацетат, пегаптаниб, аналоги платины, полимицин B, пропамидин изетионат, пиримидинонуклеозид, ранибизумаб, лактат скваламина, сульфонамиды, триамцинолон, триамцинолона ацетонид, триазолы, ванкомицин, анти-сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), антитела VEGF, фрагменты антител VEGF, алкалоид барвинка розового,

тимолол, бетаксолол, травопрост, латанопрост, биматопрост, бримонидин, дорзоламид, ацетазоламид, пилокарпин, ципрофлоксацин, азитромицин, гентамицин, тобрамицин, цефазолин, вориконазол, ганцикловир, цидофовир, фоскарнет, диклофенак, непафенак, кеторолак, ибупрофен, индометацин, фторметолон, римексолон, анекортав, циклоспорин, метотрексат, такролимус и их комбинации.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения активное соединение, или его соль, или композиция согласно данному описанию может быть введено в комбинации или чередовании с, по меньшей мере, одним иммуносупрессивным агентом. Иммуносупрессивный агент как неограничивающие примеры, может представлять собой ингибитор кальциневрина, например, циклоспорин или аскомицин, например, циклоспорин А (NEORAL®), FK506 (такролимус), пимекролимус, ингибитор mTOR, например, рапамицин или его производное, например, Сиролимус (RAPAMUNE®), Эверолимус (Certican®), темсиролимус, зотаролимус, биолимус-7, биолимус-9, рапалог, например, ридафоролимус, азатиоприн, кампат 1H, S1P-рецепторный модулятор, например, финголимод или его аналог, антитело против IL-8, микофенольную кислоту или ее соль, например, натриевую соль или его пролекарство, например, микофенолата мофетил (CELLCEPT®), OKT3 (ORTHOCLONE OKT3®), преднизон, ATGAM®, THYMOGLOBULIN®, бреквинар натрия, OKT4, T10B9.A-3A, 33B3.1, 15-деоксиспергуалин, тресперимус, лефлуномид ARAVA®, CTLAI-I г, анти-CD25, анти-IL2R, базиликсимаб (SIMULECT®), даклизумаб (ZENAPAX®), мизорбин, метотрексат, дексаметазон, ISAtx-247, SDZ ASM 981 (пимекролимус, Elidel®), CTLA4lg (абатацепт), белатацепт, LFA3l г, этанерцепт (продается как Enbrel® от Immunex), адалимумаб (Humira®), инфликсимаб (Remicade®), анти-LFA-1 антитело, натализумаб (Antegren®), энлимомаб, гавилимомаб, антитимоцитарный иммуноглобулин, циплизумаб, алефацепт эфализумаб, пентаса, мезалазин, асакол, кодеин фосфат, бенорилат, фенбуфен, напросин, диклофенак, этодолак и индометацин, тоцилизумаб (Actemra), силтуксимаб (Sylvant), секукинумаб (Cosentyx), устекинумаб (Stelara), рисанкизумаб, сифалимумаб, аспирин и ибупрофен.

Примеры противовоспалительных агентов включают метотрексат, дексаметазон, дексаметазоновый спирт, дексаметазона натрия фосфат, ацетат фторметанола, фторметаноловый спирт, лотопрендол этабонат, медризон, преднизолон ацетат, преднизолон натрия фосфат, дифлупреднат, римексолон, гидрокортизон, гидрокортизон ацетат, лодоксамид трометамин, аспирин, ибупрофен, супрофен, пироксикам, мелоксикам, флурбипрофен, напроксан, кетопрофен, теноксикам, диклофенак натрий, кетотифен фумарат,

диклофенак натрий, непафенак, бромфенак, флурбипрофен натрий, супрофен, целекоксиб, напроксен, рофекоксиб, глюкокортикоиды, диклофенак и любую их комбинацию. В одном варианте осуществления активное соединение или его соль или композиция согласно данному описанию объединяется с одним или более нестероидными противовоспалительными лекарственными препаратами (NSAIDs), выбранными из напроксена натрия (Anaprox), целекоксиба (Celebrex), сулиндака (Clinoril), оксапрозина (Daypro), салсалата (дизалсид), дифлунизала (Dolobid), пироксикама (Feldene), индометацина (Indocin), этодолака (Lodine), мелоксикама (Mobic), напроксена (Naprosyn), набуметона (Relafen), кеторолака трометамина (Toradol), напроксена/эзомепразола (Vimovo) и диклофенака (Voltaren) и их комбинаций.

В одном варианте осуществления активное соединение или его соль или композицию согласно данному описанию вводят в комбинации или чередовании с омега-3 жирными кислотами или агонистом рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (PPARs). Известно, что жирные кислоты Омега-3 уменьшают содержание триглицеридов в сыворотке, ингибируя DGAT и стимулируя пероксисомальное и митохондриальное бета-окисление. Было обнаружено, что две омега-3 жирные кислоты, эйкозапентаеновая кислота (EPA) и докозагексаеновая кислота (DHA), обладают высокой аффинностью и к PPAR-альфа, и PPAR-гамма. Масла из продуктов моря, например, рыбий жир, являются хорошим источником EPA и DHA, которые, как было установлено, регулируют липидный обмен. Было обнаружено, что омега-3 жирные кислоты оказывают благотворное влияние на факторы риска при сердечно-сосудистых заболеваниях, особенно при умеренной гипертензии, гипертриглицеридемии и на активность фосфолипидного комплекса фактора VII коагуляции. Омега-3 жирные кислоты понижают содержание триглицеридов в сыворотке крови, повышают уровень холестерола-ЛПВП в сыворотке крови, понижают систолическое и диастолическое артериальное давление и частоту пульса, и снижают активность фактора свертывания крови VII-фосфолипидного комплекса. Кроме того, омега-3жирные кислоты, по-видимому, хорошо переносятся, не вызывая каких-либо серьезных побочных эффектов. Одной из таких форм омега-3 жирной кислоты является концентрат омега-3 длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот из рыбьего жира, содержащих DHA и EPA, который продается под торговой маркой Omacor®. Такая форма омега-3 жирной кислоты описана, например, в патентах США №№ 5,502,077, 5,656,667 и 5,698,594, раскрытие которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

Рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (PPARs), являются членами суперсемейства ядерных гормональных рецепторов лиганд-активирующих транскрипционных факторов, которые связаны с рецепторами ретиноидных, стероидных и тиреоидных гормонов. Существуют три разных подтипа PPAR, которые являются продуктами разных генов и обычно обозначаются PPAR-альфа, PPAR-бета/дельта (или просто, дельта) и PPAR-гамма. Общие классы фармакологических агентов, которые стимулируют пероксисомальную активность, известны как агонисты PPAR, например, агонисты PPAR-альфа, агонисты PPAR-гамма и агонисты PPAR-дельта. Некоторые фармакологические агенты представляют собой комбинации агонистов PPAR, таких как агонисты альфа/гамма и т.д., и некоторые другие фармакологические агенты обладают двойной агонистической/антагонистической активностью. Фибраты, такие как фенофибрат, безафибрат, клофибрат и гемфиброзил, являются агонистами PPAR-альфа и применяются у пациентов для снижения уровня липопротеинов, богатых триглицеридами, для увеличения HDL и снижения атерогенно-плотного LDL. Фибраты таким пациентам обычно вводят перорально. Фенофибрат или 2-[4-(4-хлорбензоил) феноксиј-2-метилпропановая кислота, 1-метилэтиловый эфир, уже много лет известен как лекарственно активный агент благодаря его эффективности для снижения уровней триглицеридов и холестерина в крови.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предотвращения возрастной макулодистрофии (AMD) путем введения нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества активного соединения или его соли или композиции согласно данному описанию в комбинации с анти-VEGF-агентом. Неограничивающие примеры анти-VEGF-агентов включают, но не ограничиваются ими, афлиберцепт (Eylea®; Regeneron Pharmaceuticals); ранибизумаб (Lucentis®: Genentech and Novartis); и пегаптаниб (Macugen®, OSI Pharmaceuticals and Pfizer); бевацизумаб (Avastin; Genentech/Roche); анкортана ацетат, скваламина лактат и кортикостероиды, включая, но не ограничиваясь ими, триамцинолон ацетонид.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH) путем введения нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества активного соединения или его соли или композиции согласно данному описанию с дополнительным ингибитором системы комплемента или другим активным соединением с другим биологическим механизмом действия. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH) путем введения

нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества активного соединения или его соли или композиции согласно данному описанию в комбинации или чередовании с экулизумабом. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH) путем введения нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества активного соединения или его соли или композиции согласно данному описанию в комбинации или чередовании с CP40. В одном варианте осуществления дополнительный агент представляет собой пегилированный CP40. CP40 является пептидным ингибитором, который проявляет сильную аффинность связывания с C3b и ингибирует гемолиз эритроцитов при пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики ревматоидного артрита путем введения нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества композиции, содержащей активное соединение или его соль или композицию согласно данному описанию, в комбинации или чередовании с дополнительным ингибитором системы комплемента или активным агентом, который функционирует через другой механизм действия. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики ревматоидного артрита путем введения нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества активного соединения или его соли или композиции согласно данному описанию в комбинации или чередовании с метотрексатом. В некоторых вариантах осуществления активное соединение или его соль или композиция согласно данному описанию вводится в комбинации или чередовании с, по меньшей мере, одним дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из: салицилатов, включая аспирин (Anacin, Ascriptin, Bayer Aspirin, Ecotrin) и салсалат (Mono-Gesic, Salgesic); нестероидных противовоспалительных препаратов (NSAIDs); неселективных ингибиторов ферментов циклооксигеназ (COX-1 и COX-2), включая диклофенак (Cataflam, Voltaren), ибупрофен (Advil, Motrin), кетопрофен (Orudis), напроксен (Aleve, Naprosyn), пироксикам (Feldene) этодолак (Lodine), индометацин, оксапрозин (Daypro), набуметон (Relafen) и мелоксикам (Mobic); селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (COX-2), включая целекоксиб (Celebrex); болезнь-модифицирующие препараты для лечения ревматоидного артрита (DMARDs), включая азатиоприн (Imuran), циклоспорин (Sandimmune, Neoral), соли золота (Ridaura, Solganal, Aurolate, Myochrysine), гидроксихлорохин (Plaquenil), лефлуномид (Arava), метотрексат (Rheumatrex), пеницилламин (Cuprimine) и сульфасалазин (Azulfidine); биологических лекарственных препаратов, включая абатацепт (Orencia),

этанерцепт (Enbrel), инфликсимаб (Remicade), адалимумаб (Humira) и анакинра (Kineret); кортикостероидов, включая бетаметазон (Celestone Soluspan), кортизон (Cortone), дексаметазон (Decadron), метилпреднизолон (SoluMedrol, DepoMedrol), преднизолон (Delta-Cortef), преднизон (Deltasone, Orasone) и триамцинолон (Aristocort); солей золота, включая ауранофин (Ridaura); ауротиокоглюкозу (Solganal); ауролат; миохризин; или любой их комбинации.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики рассеянного склероза путем введения нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества активного соединения или его соли или композиции согласно данному описанию в комбинации или чередовании с дополнительным ингибитором системы комплемента или активным агентом, который функционирует через другой механизм действия. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики рассеянного склероза путем введения нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества активного соединения или его соли или композиции согласно данному описанию в комбинации или чередовании с кортикостероидом. Примеры кортикостероидов включают, но не ограничиваются ими, преднизон, дексаметазон, солумедрол и метилпреднизолон. В одном варианте осуществления активное соединение или его соль или композиция согласно данному описанию объединено, по меньшей мере, с одним лекарственным средством против рассеянного склероза, например, выбранным из: Aubagio (терифлуномид), Avonex (интерферон бета-1a), Betaseron (интерферон бета-1b), копаксона (глатирамера ацетат), Extavia (интерферон бета-1b), Gilenya (финголимод), Lemtrada (алемтузумаб), Novantrone (митоксантрон), Plegridy (пэгинтерферон бета-1a), Rebif (интерферон бета-1a), Tecfidera (диметилфумарат), Tysabri (натализумаб), Solu-Medrol (метилпреднизолон), высокодозированного орального Deltasone (преднизон), H.P. Acthar Gel (ACTH) или их комбинации.

В одном варианте осуществления активное соединение или его соль или композиция согласно данному описанию применяется в комбинации с другим фармацевтическим агентом для улучшения или уменьшения побочного действия агента. Например, в одном варианте осуществления активное соединение или его соль или композиция согласно данному описанию может применяться в сочетании с терапией адоптивного переноса клеток для уменьшения сопутствующей воспалительной реакции, связанной с такими методами лечения, например, цитокин-опосредованного ответа, такого как синдром высвобождения цитокинов.

В одном варианте осуществления терапия адоптивного переноса клеток включает использование химерного антигенного рецептора T-Cell (CAR T).

В одном варианте осуществления терапия адоптивного переноса клеток включает использование химерного антигенного рецептора T-Cell (CAR T) или дендритной клетки для лечения гематологической или солидной опухоли, например, гематологического рака, связанного с В-клетками. В одном варианте осуществления гематологическая или солидная опухоль представляет собой острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (А МЛ), неходжкинскую лимфому, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), рак поджелудочной железы, глиобластому или рак, экспрессирующий CD19.

В дополнительном альтернативном варианте осуществления активное соединение или его соль или композиция согласно данному описанию может быть представлено в комбинации с экулизумабом для лечения PNH, aHUSs, STEC-HUS, ANCA-васкулита, AMD, CAD, хронического гемолиза, нейромиелита зрительного нерва или отторжения при трансплантации. В одном варианте осуществления активное соединение или его соль или композиция согласно данному описанию может быть представлено в сочетании с компстатином или производным компстатина для лечения PNH, aHUSs, STEC-HUS, ANCA-васкулита, AMD, CAD, хронического гемолиза, нейромиелита зрительного нерва или отторжения при трансплантации.

В одном варианте осуществления активное соединение или его соль или композиция согласно данному описанию может быть представлено в комбинации с ритуксаном для лечения опосредованного комплементом расстройства. В одном варианте осуществления опосредованное комплементом расстройство представляет собой, например, ревматоидный артрит, гранулематоз с полиангиитом (GPA) (гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит (MPA). В одном варианте осуществления расстройство представляет собой волчанку.

В одном варианте осуществления активное соединение или его соль или композиция согласно данному описанию может быть представлено в комбинации с циклофосфамидом для лечения опосредованного комплементом расстройства. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой аутоиммунное заболевание. В одном варианте осуществления опосредованное комплементом расстройство представляет собой, например, ревматоидный артрит, гранулематоз с полиангиитом (GPA) (гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит (MPA). В одном варианте осуществления расстройство представляет собой волчанку.

В одном варианте осуществления активное соединение или его соль или композиция согласно данному описанию вводится в комбинации с общепринятым методом лечения DLE для лечения волчанки у пациента, нуждающегося в этом.

Примеры общепринятых методов лечения DLE включают кортикостероидные мази или кремы для наружного применения, такие как триамцинолон ацетонид, флуоцинолон, флурандренолид, бетаметазон валерат или бетаметазон дипропионат. В резистентные бляшки можно вводить интрадермальный кортикостероид. Другие потенциальные методы лечения DLE включают ингибиторы кальциневрина, такие как пимекролимус в виде крема или такролимус в виде мази. Особенно устойчивые случаи можно лечить системными противомалярийными препаратами, такими как гидроксихлорохин (PLAQUENIL).

В одном варианте осуществления активное соединение или его соль или композиция согласно данному описанию может быть представлено в комбинации с метотрексатом для лечения волчанки.

В одном варианте осуществления активное соединение или его соль или композиция согласно данному описанию может быть представлено в комбинации с азатиоприном для лечения волчанки.

В одном варианте осуществления активное соединение или его соль или композиция согласно данному описанию может быть представлено в комбинации с нестероидным противовоспалительным лекарственным средством для лечения волчанки.

В одном варианте осуществления активное соединение или его соль или композиция согласно данному описанию может быть представлено в комбинации с кортикостероидом для лечения волчанки.

В одном варианте осуществления активное соединение или его соль или композиция согласно данному описанию может быть представлено в комбинации с белимумабом (Benlysta) для лечения волчанки.

В одном варианте осуществления активное соединение или его соль или композиция согласно данному описанию может быть представлено в комбинации с гидроксихлорохином (Plaquenil) для лечения волчанки.

В одном варианте осуществления активное соединение или его соль или композиция согласно данному описанию может быть представлено в комбинации с сифалимумабом для лечения волчанки.

В одном варианте осуществления активное соединение или его соль или композиция согласно данному описанию может быть представлено в комбинации с OMS721 (Omeros) для

лечения опосредованного комплементом расстройства. В одном варианте осуществления активное соединение или его соль или композиция согласно данному описанию может быть представлено в комбинации с OMS906 (Omeros) для лечения опосредованного комплементом расстройства. В одном варианте осуществления опосредованное комплементом расстройство представляет собой, например, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (TTP) или aHUS.

В одном варианте осуществления активное соединение или его соль или композиция согласно данному описанию может быть представлено в комбинации с противовоспалительным агентом, иммунодепрессантом или антицитокиновым агентом для лечения или профилактики цитокиновых или воспалительных реакций в ответ на введение биотерапевтических средств (например, адоптивная T-cell терапия (ACT), такая как CAR T-cell терапия, или терапия моноклональными антителами).

В одном варианте осуществления активное соединение или его соль или композиция согласно данному описанию может быть представлено в комбинации с кортикостероидом, например, преднизоном, дексаметазоном, солимедролом и метилпреднизолоном и/или антицитокиновыми соединениями, нацеленными, например, на IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 и TGFβ. В одном варианте осуществления активное соединение или его соль или композиция согласно данному описанию может быть представлено в комбинации с антицитокиновым ингибитором, включая но не ограничиваясь ими: адалимумаб, инфликсимаб, этанерцепт, протопик, эфализумаб, алефацепт, анакинра, силтуксимаб, секукинумаб, устекинумаб, голимумаб и тоцилизумаб, или их комбинацию.

Дополнительные противовоспалительные средства, которые могут быть использованы в комбинации с активным соединением или его солью или композицией согласно данному описанию включают, но не ограничиваются ими, нестероидный противовоспалительный препарат(ы) (NSAIDs); цитокин-подавляющий противовоспалительный препарат(ы) (CSAIDs); CDP-571/BAY-10-3356 (гуманизированное анти-TNFα антитело; Celltech/Bayer); cA2/инфликсимаб (химерное анти-TNFα антитело; Centocor); 75 kdTNFR-IgG/этанерцепт (слитый белок 75 kD TNF-рецептор-IgG; Immunex); 55 kdTNF-IgG (слитый белок 55 kD TNF-рецептор-IgG; Hoffmann-LaRoche); IDEC-CE9.1/SB 210396 (неистощающее приматизированное анти-CD4 антитело; IDEC/SmithKline); DAB 486-IL-2 и/или DAB 389-IL-2 (слитые белки IL-2; Seragen); анти-Tac (гуманизированное анти-IL-2Rα; Protein Design Labs/Roche); IL-4 (противовоспалительный цитокин; DNAX/Schering); IL-10 (SCH 52000; рекомбинантный IL-10, противовоспалительный цитокин; DNAX/Schering); агонисты IL-4;

IL-10 и/или IL-4 (например, антитела-агонисты); IL-1RA (антагонист рецептора IL-1; Synergen/Amgen); анакинра (Kineret®/Amgen); TNF-bp/s-TNF (растворимый TNF-связывающий белок); R973401 (ингибитор фосфодиэстеразы IV типа); MK-966 (ингибитор COX-2); илопрост, лефлуномид (противовоспалительный и цитокиновый ингибитор); транексамовую кислоту (ингибитор активации плазминогена); T-614 (ингибитор цитокинов); простагландин E1; тенидап (нестероидный противовоспалительный лекарственный препарат); напроксен (нестероидный противовоспалительный лекарственный препарат); мелоксикам (нестероидный противовоспалительный лекарственный препарат); ибупрофен (нестероидный противовоспалительный лекарственный препарат); пироксикам (нестероидный противовоспалительный лекарственный препарат); диклофенак (нестероидный противовоспалительный лекарственный препарат); индометацин (нестероидный противовоспалительный лекарственный препарат); сульфасалазин; азатиоприн; ингибитор ICE (ингибитор фермента, преобразующего интерлейкин-1β); ингибитор zap-70 и/или lck (ингибитор тирозинкиназы zap-70 или lck); ингибиторы TNF-конвертазы; анти-IL-12 антитела; анти-IL-18 антитела; ингибиторы интерлейкина-11; интерлейкина-13; интерлейкина-17; золото; пеницилламин; хлорохин; хлорамбуцил; гидроксихлорохин; циклоспорин; циклофосфамид; анти-тимоцит-глобулин; анти-CD4 антитела; CD5-токсины; перорально вводимые пептиды и коллаген; лобензарит-динатрий; регулирующие цитокины агенты (CRAB) HP228 и HP466 (Houghten Pharmaceuticals, Inc.); антисмысловые фосфоротиоатные олигодезоксинуклеотиды ICAM-1 (ISIS 2302; Isis Pharmaceuticals, Inc.); растворимый рецептор 1 комплемента (TP10; T Cell Sciences, Inc.); преднизон; орготеин; гликозаминогликана полисульфат; миноциклин; анти-IL2R-антитела; морские и ботанические липиды (жирные кислоты рыб и семян растений); ауранофин; фенилбутазон; меклофенамовую кислоту; флуфенамовую кислоту; внутривенный иммуноглобулин; цилейтон; азарибин; микофеноловую кислоту (RS-61443); такролимус (FK-506); сиролимус (рапамицин); амиприлозу (терафектин); кладрибин (2-хлордезоксиаденозин). В конкретном варианте осуществления активное соединение или его соль или композиция согласно данному описанию может быть представлено в комбинации с кортикостероидом для лечения или предотвращения цитокиновых или воспалительных реакций в ответ на введение биотерапевтических препаратов. В другом варианте осуществления активное соединение или его соль или композиция согласно данному описанию может быть представлено в комбинации с этанерцептом для лечения или предотвращения цитокиновых или воспалительных реакций в ответ на введение биотерапевтических препаратов. В другом

варианте осуществления активное соединение или его соль или композиция согласно данному описанию может быть представлено в комбинации с тоцилизумабом для лечения или предотвращения цитокиновых или воспалительных реакций в ответ на введение биотерапевтических препаратов. В другом варианте осуществления активное соединение или его соль или композиция согласно данному описанию может быть представлено в комбинации с этанерцептом и тоцилизумабом для лечения или предотвращения цитокиновых или воспалительных реакций в ответ на введение биотерапевтических препаратов. В другом варианте осуществления активное соединение или его соль или композиция согласно данному описанию может быть представлено в комбинации с инфликсимабом для лечения или предотвращения цитокиновых или воспалительных реакций в ответ на введение биотерапевтических препаратов. В другом варианте осуществления активное соединение или его соль или композиция согласно данному описанию может быть представлено в комбинации с голимумабом для лечения или предотвращения цитокиновых или воспалительных реакций в ответ на введение биотерапевтических препаратов.

VI. КОМБИНАЦИИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

В одном аспекте настоящего изобретения предлагается способ лечения нуждающегося в этом пациента, который включает введение эффективного количества профилактической антибактериальной вакцины перед введением активного соединения или его соли или композиции для любого из описанных здесь расстройств. В другом аспекте настоящего изобретения предлагается способ лечения нуждающегося в этом пациента, который включает введение эффективного количества профилактического антибактериального лекарственного средства, такого как фармацевтическое лекарственное средство, до введения активного соединения или его соли или композиции для любого из описанных здесь расстройств. В одном аспекте настоящего изобретения предлагается способ лечения нуждающегося в этом пациента, который включает введение эффективного количества антибактериальной вакцины после введения активного соединения или его соли или композиции для любого из описанных здесь расстройств. В другом аспекте настоящего изобретения предлагается способ лечения нуждающегося в этом пациента, который включает введение эффективного количества антибактериального лекарственного средства, такого как фармацевтическое лекарственное средство, после введения активного соединения или его соли или композиции для любого описанных здесь расстройств. В одном варианте осуществления расстройство

представляет собой PNH или aHUS. В одном варианте осуществления пациент перенес трансплантацию органа, или другой ткани, или биологической жидкости. В одном варианте осуществления пациенту также вводили экулизумаб.

В одном аспекте настоящего изобретения активное соединение или его соль или композицию согласно данному описанию вводят пациенту одновременно с профилактическим введением вакцины против бактериальной инфекции. В одном варианте осуществления опосредованное комплементом нарушение представляет собой PNH или aHUS. В одном варианте осуществления пациент перенес трансплантацию органа, или другой ткани, или биологической жидкости. В одном варианте осуществления пациенту также вводили экулизумаб.

В одном аспекте настоящего изобретения активное соединение или его соль или композицию согласно данному описанию вводят пациенту и, в течение периода введения соединения или соли, вводят пациенту вакцину против бактериальной инфекции. В одном варианте осуществления нарушение представляет собой PNH или aHUS. В одном варианте осуществления пациент перенес трансплантацию органа, или другой ткани, или биологической жидкости. В одном варианте осуществления пациенту также вводили экулизумаб.

В одном аспекте настоящего изобретения пациенту вводят активное соединение или его соль или композицию согласно данному описанию в комбинации с антибиотическим соединением во время введения ингибитора фактора D. В одном варианте осуществления нарушение представляет собой PNH или aHUS. В одном варианте осуществления пациент перенес трансплантацию органа, или другой ткани, или биологической жидкости. В одном варианте осуществления пациенту также вводили экулизумаб.

В одном аспекте настоящего изобретения активное соединение или его соль или композицию согласно данному описанию вводят пациенту после профилактического введения вакцины против бактериальной инфекции и в комбинации с антибиотическим соединением во время введения ингибитора фактора D. В одном варианте осуществления опосредованное комплементом нарушение представляет собой PNH или aHUS. В одном варианте осуществления пациент перенес трансплантацию органа, или другой ткани, или биологической жидкости. В одном варианте осуществления пациенту также вводили экулизумаб.

В одном варианте осуществления пациент, до получения активного соединения или его соли или композиции согласно данному описанию, вакцинируется против бактериальной

инфекции, вызванной бактерией Neisseria meningitidis. В одном варианте осуществления пациент вакцинируется против бактериальной инфекции, вызванной бактерией Haemophilus influenzae. В одном варианте осуществления Haemophilus influenzae представляет собой Haemophilus influenzae серотип B (Hib). В одном варианте осуществления пациент вакцинируется против бактериальной инфекции, вызванной Streptococcus pneumoniae. В одном варианте осуществления пациент вакцинируется против бактериальной инфекции, вызванной бактериями Nisseria meningitidis, Haemophilus influenzae или Streptococcus pneumoniae, или комбинацией одной или более Nisseria meningitidis, Haemophilus influenzae или Streptococcus pneumoniae. В одном варианте осуществления пациент вакцинируется против бактериальной инфекции, вызванной бактериями Nisseria meningitidis, Haemophilus influenzae и Streptococcus pneumoniae.

В других вариантах осуществления пациент вакцинируется против бактериальной инфекции, вызванной бактерией, выбранной из грамотрицательных бактерий. В одном варианте осуществления пациент вакцинируется против бактериальной инфекции, вызванной бактерией, выбранной из грамположительных бактерий. В одном варианте осуществления пациент вакцинируется против бактериальной инфекции, вызванной бактериями Nisseria meningitidis, Haemophilus influenzae или Streptococcus pneunemoniae, или комбинацией из одной или более Nisseria meningitidis, Haemophilus influenzae или Streptococcus pneumoniae, и из одной или более, но не ограничиваясь ими, Bacillus anthracis, Bordetella pertussis, Clostridium tetani, Corynebacterium diphtheria, Coxiella burnetii, Mycobacterium tuberculosis, Salmonella typhi, Vibrio cholerae, Anaplasma phagocytophilum, Ehrlichia ewingii, Ehrlichia chaffeensis, Ehrlichia canis, Neorickettsia sennetsu, Mycobacterium leprae, Borrelia burgdorferi, Borrelia mayonii, Borrelia afzelii, Borrelia garinii, Mycobacterium bovis, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Treponema pallidum, Francisella tularensis, Yersinia pestis.

В одном варианте осуществления пациент вакцинируется одной или более вакцинами, выбранными из, но не ограничиваясь ими, вакцины тифозной, живой (Vivotif Berna Vaccine, PaxVax), вакцины брюшнотифозной Ви-полисахаридной (Typhim Vi, Sanofi), вакцины пневмококковой 23-поливалентной, PCV13 (Pneumovax 23, Merck), вакцины пневмококковой 7-валентной, PCV7 (Prevnar, Pfizer), вакцины пневмококковой 13-валентной, PCV13 (Prevnar 13, Pfizer), вакцины гемофильной тип b конъюгированной (prp-t) (ActHIB, Sanofi; Hibrix, GSK), вакцины гемофильной тип b конъюгированной (hboc) (HibTITER, Neuron Biotech), вакцины гемофильной тип b конъюгированной (prp-omp) (PedvaxHIB, Merck), вакцины гемофильной тип b конъюгированной (prp-t)/менингококковой конъюгированной (MenHibrix,

GSK), вакцины гемофильной тип b конъюгированной (prp-t)/менингококковой конъюгированной/против гепатита B (Comvax, Merck), вакцины менингококковой полисахаридной (Menomune A/C/Y/W-135, Sanofi), вакцины менингококковой конъюгированной/дифтерийной CRM197 конъюгированной (Menveo, GSK; Menactra, Sanofi), вакцины менингококковой против группы B (Bexsero, GSK; Trumenba, Pfizer), адсорбированной вакцины сибиреязвенной (Biothrax, Emergent Biosolutions), столбнячного токсина (Te Anatoxal Berna, Hendricks Regional Health), вакцины на основе бациллы Кальметта-Герена, живой, интравезикальной (TheraCys, Sanofi; Tice BC Г, Organon), холерной вакцины, живой, оральной (Vachora, Sanofi; Dukoral, SBL Vaccines; ShanChol, Shantha Biotec; Micromedex, Truven Health), дифтерийностолбнячной абсорбированной (Tdap; Decavac, Sanofi; Tenivac, Sanofi; td, Massachusetts Biological Labs), коклюшно-дифтерийностолбнячной (DTap; Daptacel, Sanofi; Infanrix, GSK; Tripedia, Sanofi), коклюшно-дифтерийностолбнячной/полиомиелитной (Kinrix, GSK; Quadracel, Sanofi), коклюшно-дифтерийностолбнячной/против гепатита B/ полиомиелитной (Pediarix, GSK), коклюшно-дифтерийностолбнячной/полиомиелитной, против ХИБ-инфекции (Pentacel, Sanofi), и/или дифтерийной и коклюшной (Tdap; Boostrix, GSK; Adacel, Sanofi), или их комбинации.

Как описано выше, пациенту, получающему соединение по настоящему изобретению для лечения расстройства, профилактически вводят антибиотическое соединение в дополнение к описанному здесь ингибитору фактора D. В одном варианте осуществления пациенту вводят антибиотическое соединение в течение всего времени введения активного соединения для снижения развития бактериальной инфекции. Антибиотические соединения для совместного введения с ингибитором фактора D, описанным здесь, могут быть любыми антибиотиками, применимыми для предотвращения или уменьшения воздействия бактериальной инфекции. Антибиотики хорошо известны в данной области, включая, но не ограничиваясь ими, амикацин (Amikin), гентамицин (Garamycin), канамицин (Kantrex), неомицин (Neo-Fradin), нетилмицин (Netromycin), тобрамицин (Nebcin), паромомицин (Humatin), стрептомицин, спектиномицин (Trobicin), гелданамицин, гербимицин, рифаксимин (Xifaxa), лоракарбеф (Lorabid), эртапенем (Invanz), дорипенем (Doribax), имипенем/циластатин (Primaxin), меропенем (Merrem), цефадроксил (Duricef), цефазолин (Ancef), цефалотин (Keflin), цефалексин (Keflex), цефаклор (distaclor)), цефамандол (Mandol), цефокситин (Mefoxin), цефпрозил (Cefzil), цефуроксим (Ceftin, Zinnat), цефиксим (Cefspan), цефдинир (Omnicef, Cefdiel), цефдиторен (Spectracef, Meiact), цефоперазон (Cefobid), цефотаксим (Claforan), цефподоксим (Vantin), цефтазидим (Fortaz), цефтибутен (Cedax), цефтизоксим (Cefizox),

цефтриаксон (Rocephin), цефепим (Maxipime), цефтаролин фосамил (Teflaro), цефтобипрол (Zeftera), тейкопланин (Targocid), ванкомицин (Vancocin), телаванцин (Vibativ), далбаванцин (Dalvance), оритаванцин (Orbactiv), клиндамицин (Cleocin), линкомицин (Lincocin), даптомицин (Cubicin), азитромицин (Zithromax, Sumamed, Xithrone), кларитромицин (Biaxin), диритромицин (Dynabac), эритромицин (Erythocin, Erythroped), рокситромицин, тролеандомицин (Tao), телитромицин (Ketek), спирамицин (Rovamycine), азтреонам (Azactam), фуразолидон (Furoxone), нитрофурантоин (Macrodantin, Macrobid), линезолид (Zyvox), позизолид, радезолид, торезолид, амоксициллин (Novamox, Amoxil), ампициллин (Principen), азлоциллин, карбенициллин (Geocillin), клоксациллин (Tegopen), диклоксациллин (Dynapen), флуклоксациллин (Floxapen), мезлоциллин (Mezlin), метициллин (Staphcillin), нафциллин (Unipen), оксациллин (Prostaphlin), пенициллин г (Пентids), пенициллин V (Veetids (Pen-Vee-K), пиперациллин (Pipracil), пенициллин г (Pfizerpen), темоциллин (Negaban), тикарциллин (Ticar), амоксициллин/клавуланат (Augmentin), ампициллин/сульбактам (Unasyn), пиперациллин/тазобактам (Zosyn), тикарциллин/клавуланат (Timentin), бацитрацин, колистин (Coly-Mycin-S), полимиксин B, ципрофлоксацин (Cipro, Ciproxin, Ciprobay), эноксацин (Penetrex), гатифлоксацин (Tequin), гемифлоксацин (Factive), левофлоксацин (Levaquin), ломефлоксацин (Maxaquin), моксифлоксацин (Avelox), налидиксовая кислота (NegGram), норфлоксацин (Noroxin), офлоксацин (Floxin, Ohuflox), тровафлоксацин (Trovan), грепафлоксацин (Raxar), спарфлоксацин (Zagam), темафлоксацин (Omniflox), мафенид (Sulfamylon), сульфацетамид (Sulamyd, Bleph-10), сульфадиазин (Micro-Sulfone), сульфадиазин серебра (Silvadene), сульфадиметоксин (di-Methox, Albon), сульфаметизол (Tiosulfil Forte), сульфаметоксазол (Gantanol), сульфаниламид, сульфасалазин (Azulfidine), сульфизоксазол (Gantrisin), триметоприм-сульфаметоксазол (Co-trimoxazol) (TMP-SMX) (Bactrim, Septra), сульфонамидохризоидин (Prontosil), демеклоциклин (Declomycin), доксициклин (Vibramycin), миноциклин (Minocin), окситетрациклин (Terramycin), тетрациклин (Sumycin, Achromycin V, Steclin), клофазимин (Lamprene), дапсон (Avlosulfone), капреомицин (Capastat), циклосерин (Seromycin), этамбутол (Myambutol), этионамид (Trecator), изониазид (I.N.H.), пиразинамид (Aldinamide), рифампицин (Rifadin, Rimactane), рифабутин (Mycobutin), рифапентин (Priftin), стрептомицин, арсфенамин (Salvarsan), хлорамфеникол (Chloroemycetin), фосфомицин (Monurol, Monuril), фусидовая кислота (Fucidin), метронидазол (Flagyl), мупироцин (Bactroban), платенсимицин, хинупристин/дальфопристин (Synercid), тиамфеникол,

тигециклин (Tigacyl), тинидазол (Tindamax Fasigyn), триметоприм (Proloprim, Trimpex) и/или теиксобактин, или их комбинация.

В одном варианте осуществления пациенту вводится профилактический антибиотик, выбранный из цефалоспорина, например, цефтриаксона или цефотаксима, ампициллин-сульбактама, пенициллина г, ампициллина, хлорамфеникола, фторхинолона, азтреонама, левофлоксацина, моксифлоксацина, гемифлоксацина, ванкомицина, клиндамицина, цефазолина, азитромицина, меропенема, цефтаролина, тигециклина, кларитромицина, моксифлоксацина, триметоприма/сульфаметоксазола, цефуроксима, аксетила, ципрофлоксацина, рифампина, миноциклина, спирамицина и цефиксима, или комбинации двух или более из них.

VII. СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

АББРЕВИАТУРА

$(Boc)_2O$	дитрет-бутил дикарбонат
CAN	ацетонитрил
AcOEt, EtOAc	этилацетат
CH_3OH, MeOH	метанол
CsF	фторид цезия
CuI	иодид меди
DCM, CH_2Cl_2	дихлорметан
DIEA, DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMA	N,N-диметилацетамид
DMF	N,N-диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
DPPA	дифенилфосфорилазид
Et_3N, TEA	триэтиламин
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
HATU	1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат
HCl	соляная кислота
$^iPr_2Net$	N,N-диизопропилэтиламин

K_2CO_3	карбонат калия
LiOH	гидроксид лития
MTBE	Метил *t*бутиловый эфир
Na_2SO_4	сульфат натрия
NaCl	хлорид натрия
NaH	гидрид натрия
$NaHCO_3$	бикарбонат натрия
NEt_3	триметиламин
Pd (OAc) $_2$	ацетат палладия
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)
$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	бис(трифенилфосфин)палладий (II) дихлорид
$Pd(PPh_3)_4$	тетракис(трифенилфосфин)палладий (0)
Pd_2 (dba) $_3$	трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0)
PPh_3	трифенилфосфин
RT	комнатная температура
tBuOK	трет-бутоксид калия
TEA	триметиламин
TFA	трифторуксусная кислота
Tf_2O	трифторметансульфоновый ангидрид
THF	тетрагидрофуран
TMSBr	бромтриметилсилан
t_R	время удерживания
$Zn(CN)_2$	цианид цинка

Общие методики

Все неводные реакции проводили в атмосфере сухого аргона или газообразного азота с использованием безводных растворителей. Ход реакций и чистоту целевых соединений определяли с использованием одного из двух методов жидкостной хроматографии (ЖХ), перечисленных ниже. Структура исходных материалов, промежуточных и конечных продуктов была подтверждена стандартными аналитическими методами, включая ЯМР-спектроскопию и масс-спектрометрию.

ЖХ, Метод A

Прибор: Waters Acquity Ultra Performance LC

Колонка: ACQUITY UPLC BEH C18 2.1 × 50 мм, 1.7 мкм

Температура колонки: 40°C

Подвижная фаза: растворитель A: H_2O + 0.05% FA; растворитель B: CH_3CN + 0.05% FA

Скорость потока: 0.8 мл/мин

Градиент: 0.24 мин @ 15% B, 3.26 мин градиент (15–85% B), затем 0.5 мин @ 85% B.

Детектирование: УФ (PDA), ELS и MS (SQ в режиме EI)

ЖХ, Метод B

Прибор: Shimadzu LC-2010A HT

Колонка: Athena, C18-WP, 50 × 4.6 мм, 5 мкм

Температура колонки: 40°C

Подвижная фаза: растворитель A: H_2O/CH_3OH/FA = 90/10/0.1; растворитель B: H_2O/CH_3OH/FA = 10/90/0.1

Скорость потока: 3 мл/мин

Градиент: 0.4 мин @ 30% B, 3.4 мин градиент (30–100% B), затем 0.8 мин @ 100% B

Детектирование: УФ (220/254 нм)

ЖХ, Метод C

Прибор: Agilent 1100/1200 серии ЖХ система с детектором DAD

Колонка: Atlantis dC18 (250 x 4.6) мм, 5 мкм

Температура колонки: температура окружающей среды

Подвижная фаза A: 0.1% TFA в воде, подвижная фаза B: ацетонитрил

Скорость потока: 1.0 мл/мин

Градиент:

Время (мин)	0.0	15	20	23	30
% B	10	100	100	10	10

Детектирование: (210-400 нм)

ЖХ, Метод D

Прибор: Shimadzu ЖХ 20AD система с детектором PDA

Колонка: Фenomenex Gemini NX C18 (150 x 4.6) мм, 5 мкм

Температура колонки: температура окружающей среды

Подвижная фаза A: 10 мМ NH_4OAC в воде, подвижная фаза B: ацетонитрил

Скорость потока: 1.0 мл/мин

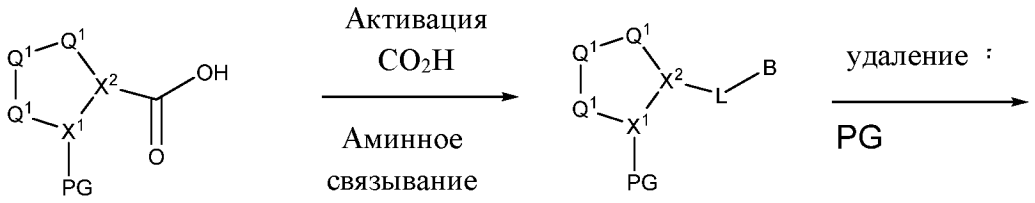
Градиент:

Время (мин)	0.0	15	20	23	30
% B	10	100	100	10	10

Детектирование: (210-400 нм)

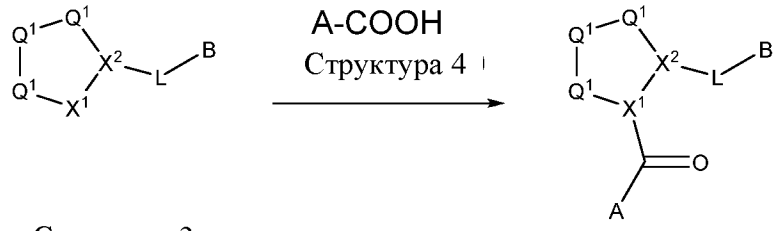
ПРИМЕР 1. ОБЩИЙ ПУТЬ СИНТЕЗА

Соединение по настоящему изобретению может быть получено, например, из центрального ядра. В одном варианте осуществления, например, Структура 1 центрального ядра представляет собой N-защищенную аминокислоту, где X^1 представляет собой азот, и PG = защитной группе. В одном варианте осуществления центральное ядро связано с амином с образованием амида Структуры 2 (где L-B включает группу C(O)N). Со Структуры 2 затем может быть снята защита с образованием Структуры 3. Структура 3 связана с Структурой 4 (A-COOH) с образованием второй амидной связи, образуя соединение в Формуле I. Эти химические превращения проиллюстрированы в Пути 1.



Структура 1

Структура 2

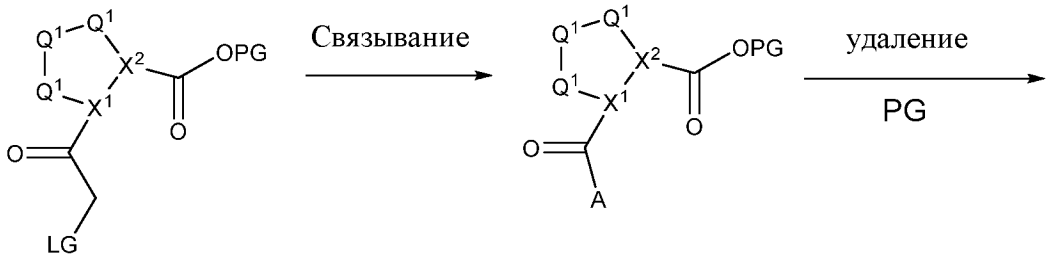


Структура 3

Формула 1

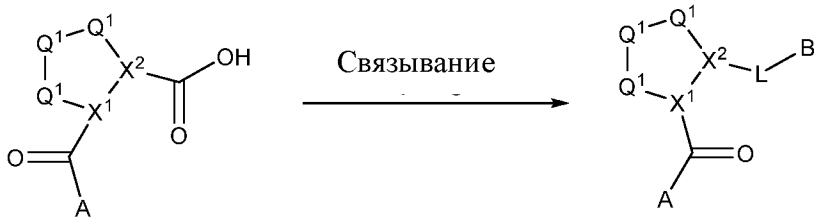
Путь 1

В альтернативном варианте осуществления Структура 5 центрального ядра подвергается взаимодействию с гетероциклическим или гетероарильным соединением с образованием соединения Структуры 6. В одном варианте осуществления со Структуры 6 снимается защита с образованием карбоновой кислоты, Структура 7. В одном варианте осуществления Структура 7 связывается с амином с образованием соединения Формулы I. Эти химические превращения проиллюстрированы в Пути 2.



Структура 5

Структура 6

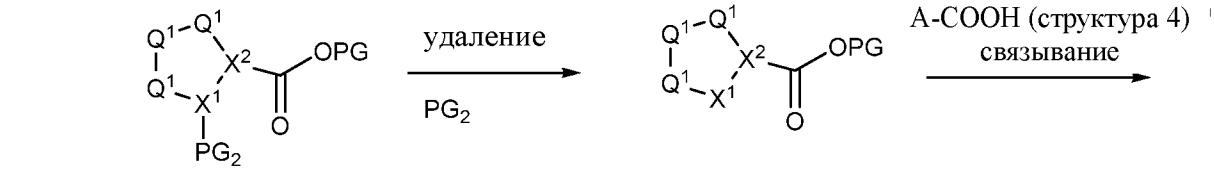


Структура 7

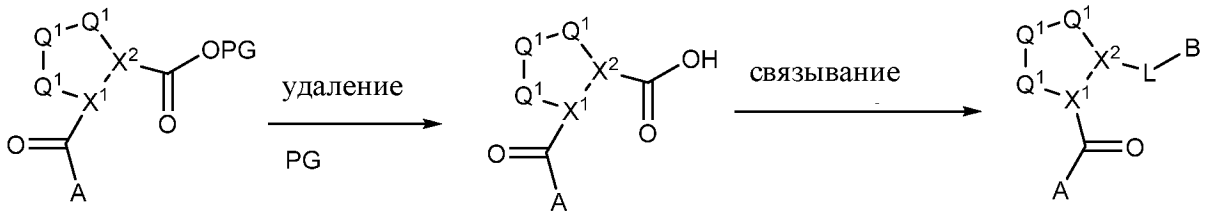
Формула 1

Путь 2

В альтернативном варианте осуществления со Структуры 8 снимается защита с образованием амина, который представляет собой Структуру 9. Структура 9 затем связывается с образованием амида, который представляет собой Структуру 6. Со Структуры 6 затем снимается защита с образованием карбоновой кислоты, которая представляет собой Структуру 7. Структура 7 затем связывается с образованием амида, который находится в Формуле I. Эти химические превращения проиллюстрированы в Пути 3.



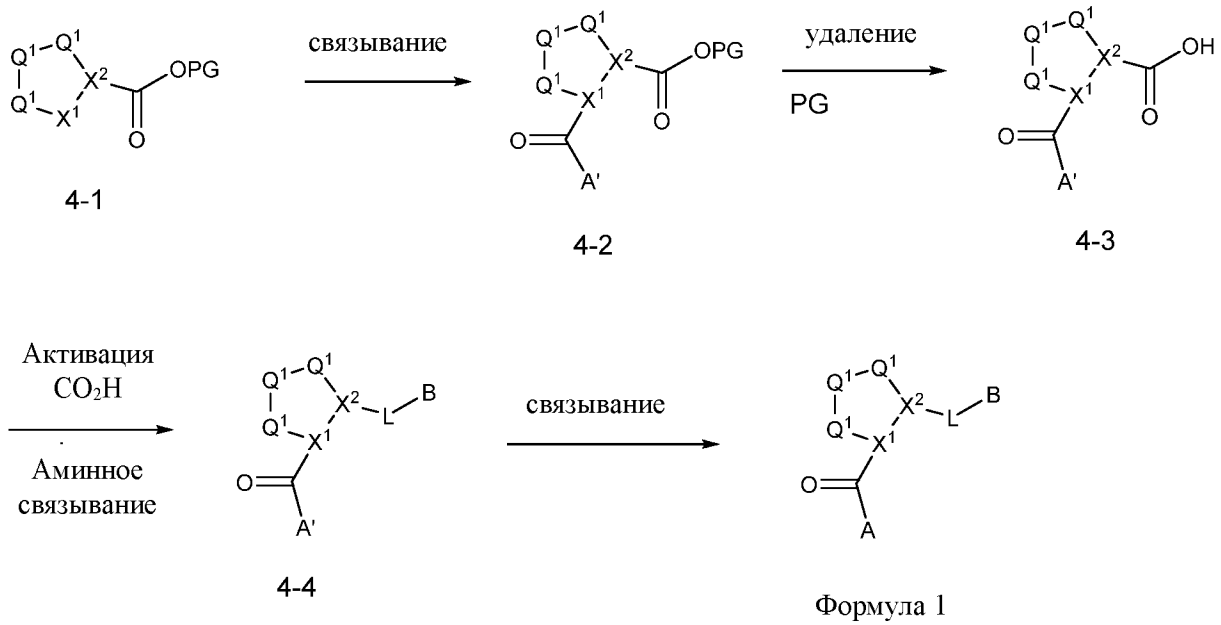
Структура 8 Структура 9



Структура 6 Структура 7 Формула 1

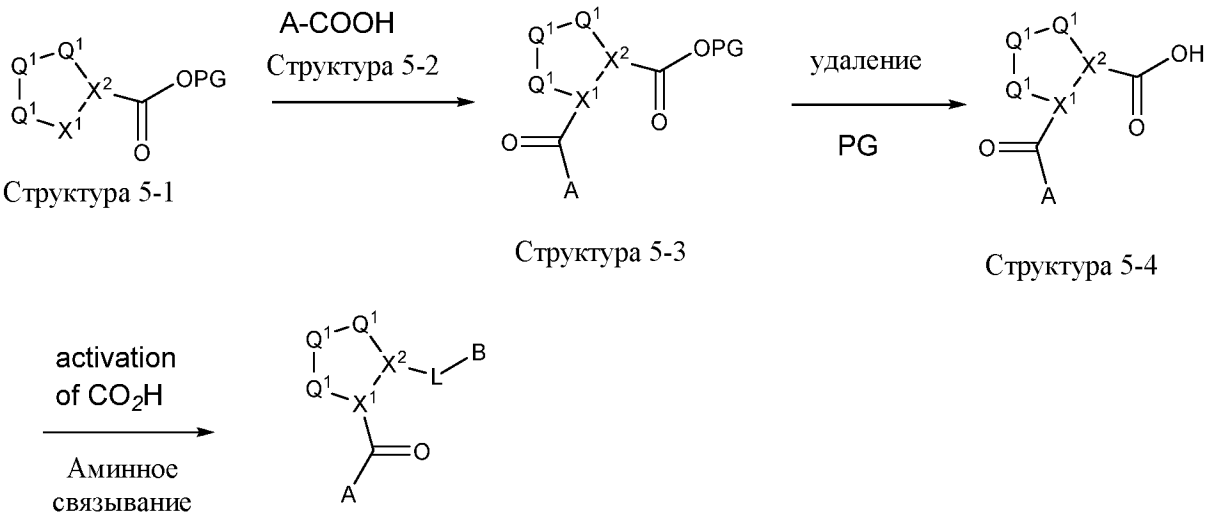
Путь 3

В альтернативном варианте осуществления гетероарильный или арильный фрагмент, 4-1, связывается с центральным ядром с образованием 4-2. Защищенную кислоту 4-2 деблокируют с образованием карбоновой кислоты 4-3. Карбоновую кислоту затем связывают с образованием амида (L-B), который представляет собой 4-4. Затем гетероарильный или арильный фрагмент A' может быть далее дериватизирован для добавления заместителей в положениях X^{11}, X^{12}, X^{13} и X^{14} с образованием соединений Формулы I. Эти химические превращения проиллюстрированы в Пути 4.



Путь 4

В альтернативном варианте осуществления Структура 5-1 связывается с кислотой, Структурой 5-2, для получения Структуры 5-3. Карбоновую кислоту, Структуру 5-3, деблокируют с образованием карбоновой кислоты, которая представляет собой Структуру 5-4. Карбоновая кислота, Структура 5-4, связывается с амином с образованием продукта амида (L-B), который представляет собой соединение в Формуле I. Эти химические превращения проиллюстрированы в Пути 5.



Структура 5-1

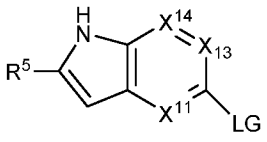
Структура 5-3

Структура 5-4

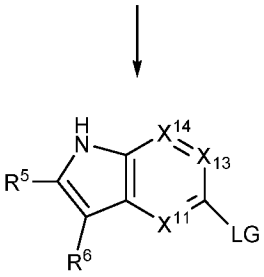
Формула 1

Путь 5

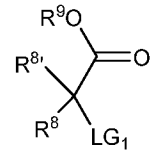
В альтернативном варианте осуществления гетероарильное соединение Структуры 10 ацилируют с образованием соединения Структуры 11, где LG является уходящей группой. В качестве примера, уходящая группа может быть галогенидом, например, бромидом. Структура 11 связывается со Структурой 12 с образованием Структуры 13. В некоторых вариантах осуществления LG_1 представляет собой уходящую группу. В некоторых вариантах осуществления LG_1 представляет собой галогенид. Структура 13 связывается с арильным, гетероарильным или гетероциклическим соединением с образованием Структуры 14. В некоторых вариантах осуществления Структура 13 обрабатывается арильной, гетероарильной или гетероциклической бороновой кислотой, металлоорганическим катализатором, основанием и органическим растворителем. В некоторых вариантах осуществления металлоорганический катализатор представляет собой тетракис(трифенилфосфин)палладий (0). В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой карбонат цезия. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель представляет собой DMF. Структуру 14 обрабатывают органической кислотой, такой как, но не ограничиваясь ей, трифторуксусная кислота, для получения Структуры 15. Структура 15 связывается со Структурой 3 из Пути 1 с образованием соединения в Формуле I. Эти химические превращения проиллюстрированы в Пути 6.



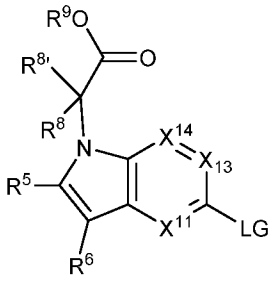
Структура 10



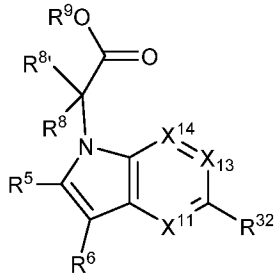
Структура 11



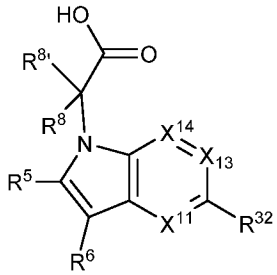
Структура 12



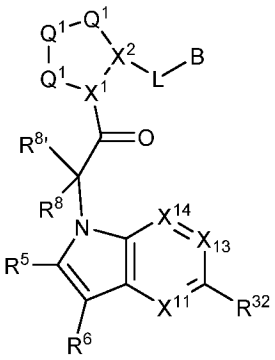
Структура 13



Структура 14



Структура 15



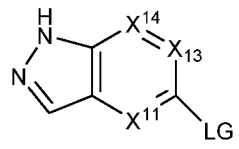
Формула 1

Путь 6

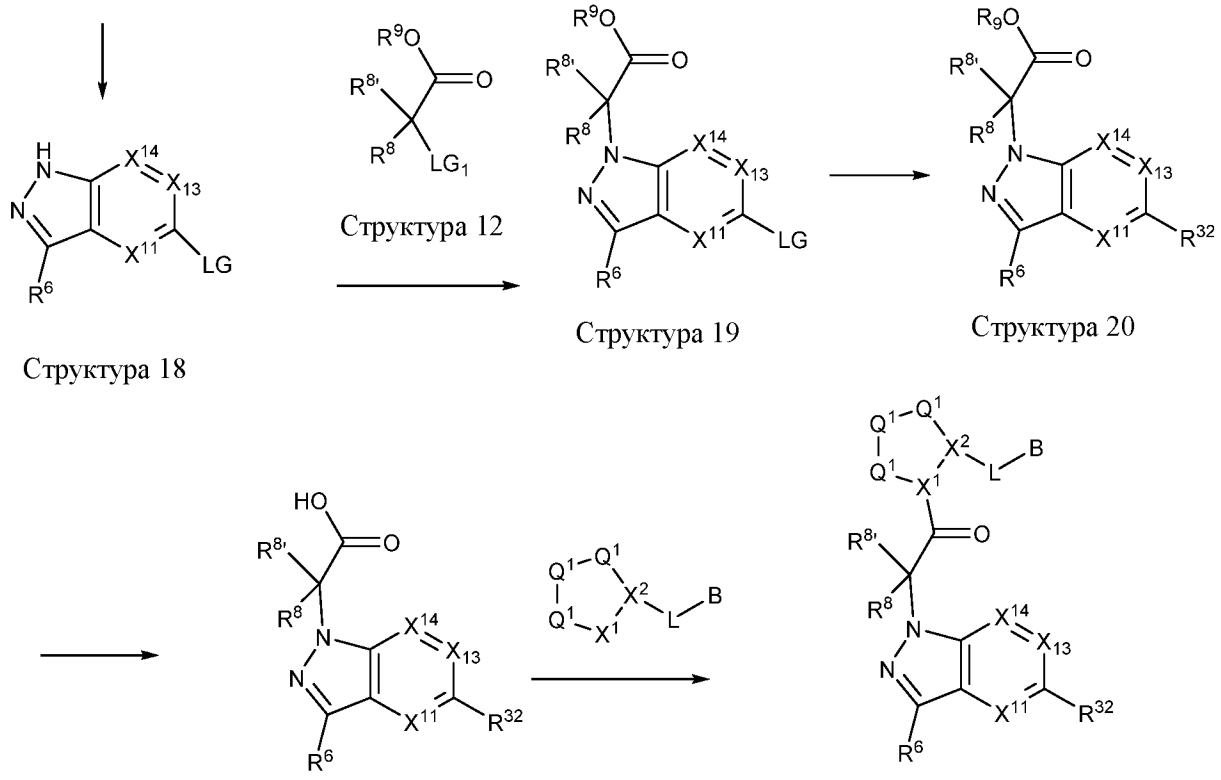
В альтернативном варианте осуществления гетероарильное соединение Структуры 17 ацилируют с образованием соединения Структуры 18, где LG является уходящей группой. В качестве примера, уходящая группа может быть галогенидом, например, бромидом. Структуру 18 связывают с активированным сложным эфиром, Структурой 12 из Пути 6, где LG_1 может быть галогеном, для получения Структуры 19.

Структура 19 связывается с арильным, гетероарильным или гетероциклическим соединением с образованием Структуры 20. В некоторых вариантах осуществления Структура 19 обрабатывается арильной, гетероарильной или гетероциклической бороновой кислотой, металлоорганическим катализатором, основанием и органическим растворителем. В некоторых вариантах осуществления металлоорганическим катализатором является тетракис(трифенилфосфин)палладий (0). В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой карбонат цезия. В некоторых вариантах осуществления органический

растворитель представляет собой DMF. Структуру 20 обрабатывают органической кислотой, такой как, но не ограничиваясь ей, трифторуксусная кислота, для получения Структуры 21. Структура 21 связывается со Структурой 3 из Пути 1 с образованием соединения в Формуле I. Эти химические превращения проиллюстрированы в Пути 7.



Структура 17



Структура 18

Структура 12

Структура 19

Структура 20

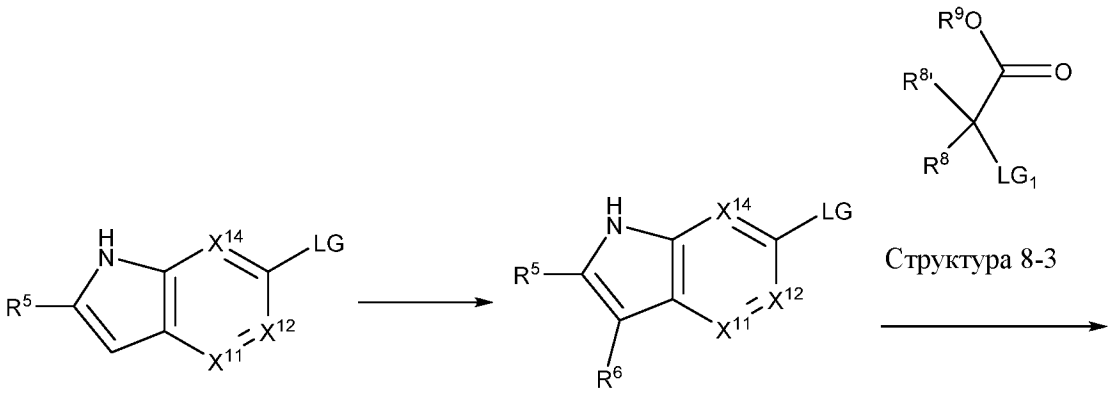
Структура 21

Формула 1

Путь 7

В альтернативном варианте осуществления гетероарильное соединение Структуры 8-1 ацилируют с образованием соединения Структуры 8-2, где LG является уходящей группой. В качестве примера, уходящая группа может быть галогенидом, например, бромидом. Структура 8-2 связывается с Структурой 8-3 с образованием Структуры 8-4. В некоторых вариантах осуществления LG_1 представляет собой уходящую группу. В некоторых вариантах осуществления LG_1 является галогенидом.

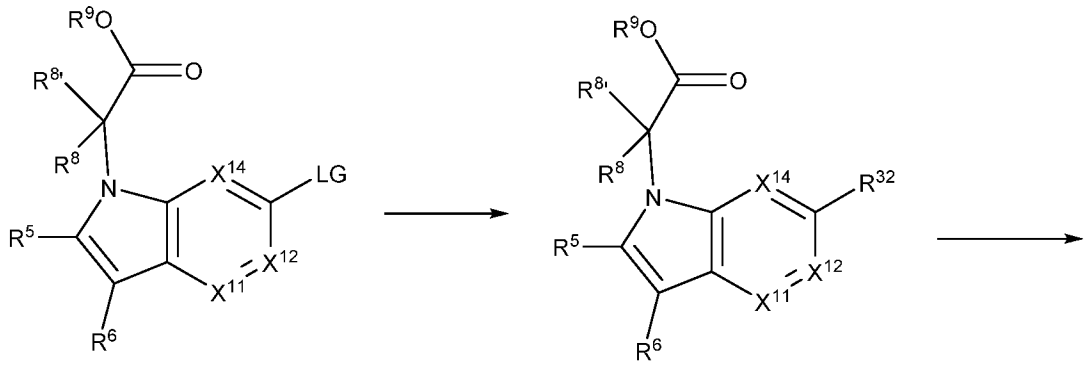
Структура 8-4 связывается с арильным, гетероарильным или гетероциклическим соединением с образованием Структуры 8-5. В некоторых вариантах осуществления Структура 8-4 обрабатывается арильной, гетероарильной или гетероциклической бороновой кислотой, металлоорганическим катализатором, основанием и органическим растворителем. В некоторых вариантах осуществления металлоорганическим катализатором является тетракис(трифенилфосфин)палладий (0). В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой карбонат цезия. В некоторых вариантах осуществления органическим растворителем является DMF. Структуру 8-5 обрабатывают органической кислотой, такой как, но не ограничиваясь ей, трифторуксусная кислота, с образованием Структуры 8-6. Структуру 8-6 связывают со Структурой 3 из Пути 1 с образованием соединения в Формуле I. Эти химические превращения проиллюстрированы в Пути 8.



Структура 8-1

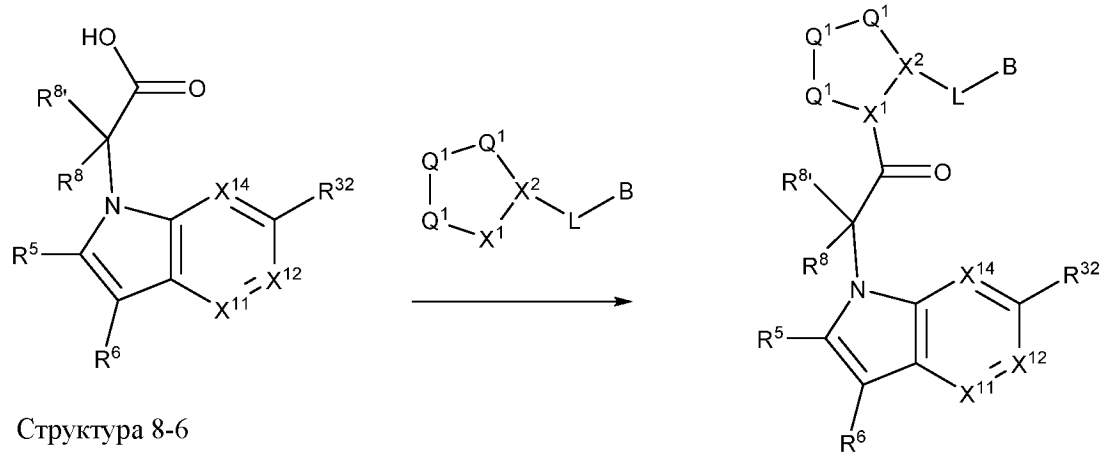
Структура 8-2

Структура 8-3



Структура 8-4

Структура 8-5



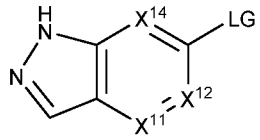
Структура 8-6

Формула 1

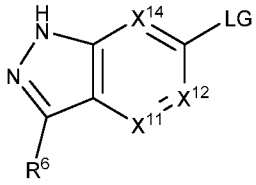
Путь 8

В альтернативном варианте осуществления гетероарильное соединение Сруктуры 9-1 ацилируют с образованием соединения Структуры 9-2, где LG является уходящей группой. В качестве примера, уходящая группа может быть галогенидом, например, бромидом.

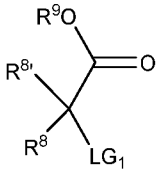
Структура 9-2 связывается с активированным сложным эфиром, Структурой 9-3, где LG_1 может быть галогенидом, с образованием Структуры 9-4. Структура 9-4 связывается с арильным, гетероарильным или гетероциклическим соединением с получением Структуры 9-5. В некоторых вариантах осуществления Структура 9-4 обрабатывается арильной, гетероарильной или гетероциклической бороновой кислотой, металлоорганическим катализатором, основанием и органическим растворителем. В некоторых вариантах осуществления металлоорганическим катализатором является тетракис(трифенилфосфин)палладий (0). В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой карбонат цезия. В некоторых вариантах осуществления органическим растворителем является DMF. Структуру 9-5 обрабатывают органической кислотой, такой как, но не ограничиваясь ей, трифторуксусная кислота, с образованием Структуры 9-6. Структура 9-6 связывается со Структурой 3 из Пути 1 с образованием соединения в Формуле I. Эти химические превращения проиллюстрированы в Пути 9.



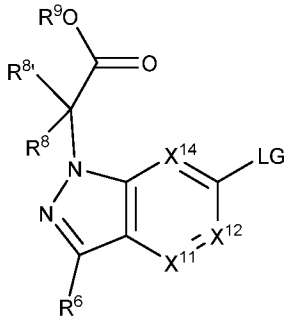
Структура 9-1



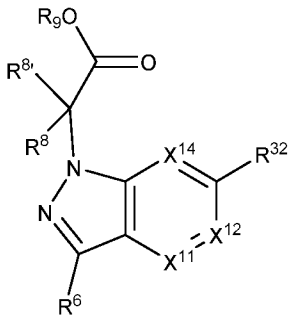
Структура 9-2



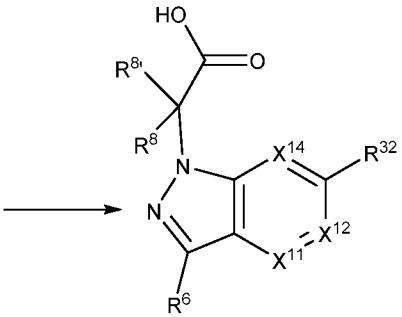
Структура 9-3



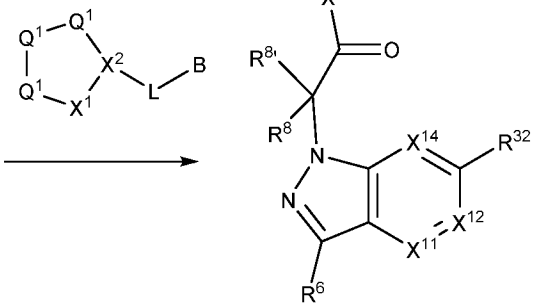
Структура 9-4



Структура 9-5



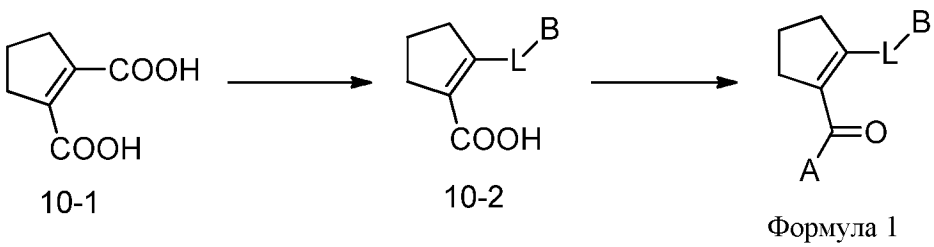
Структура 9-6



Формула 1

Путь 9

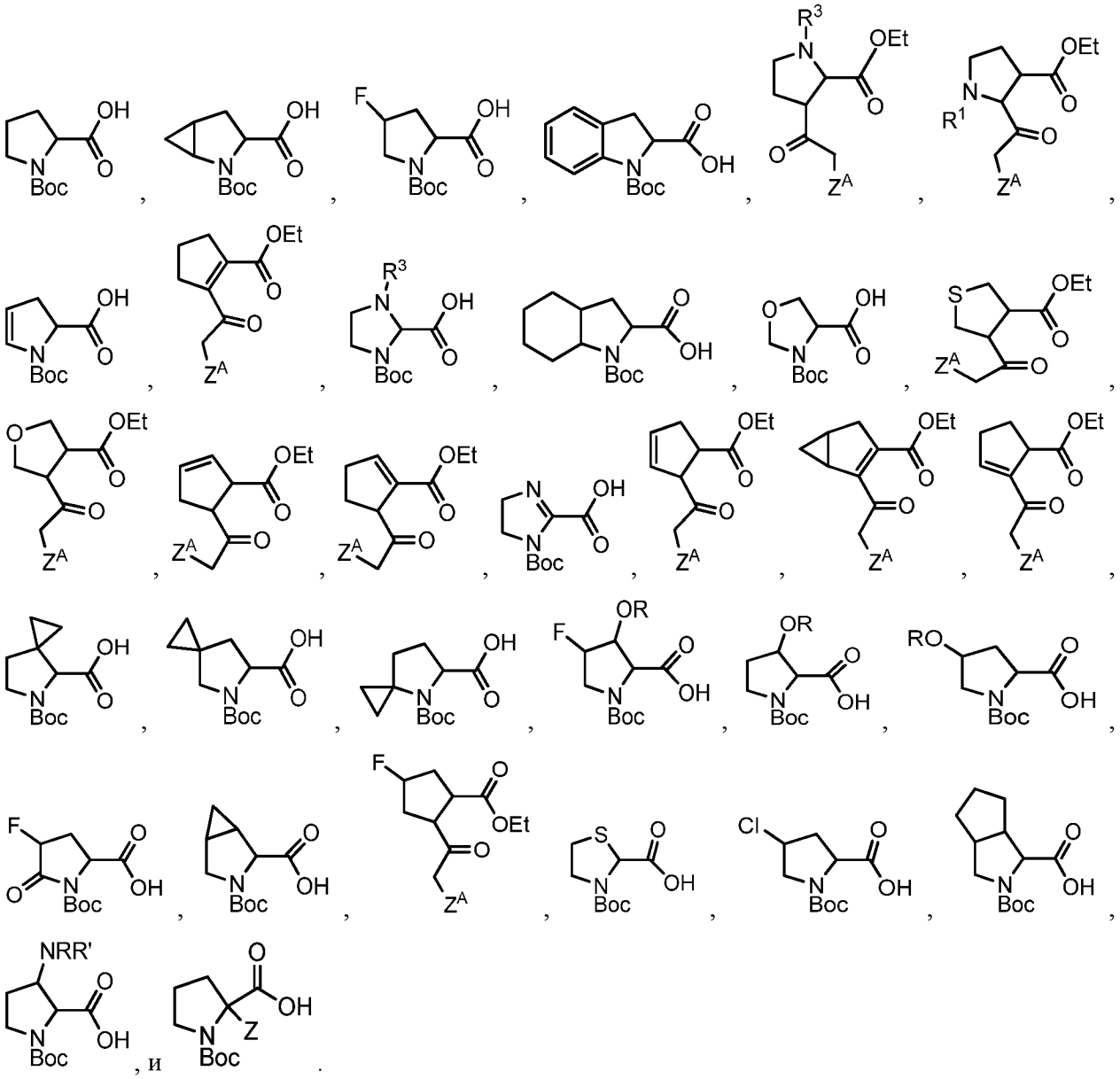
В альтернативном варианте осуществления Структура 10-1 связывается с амином с образованием амида (L-B) и Структуры 10-2. Структура 10-2 связывается с амином с образованием соединений в Формуле I. Эти химические превращения проиллюстрированы в Пути 10.



Формула 1

Путь 10

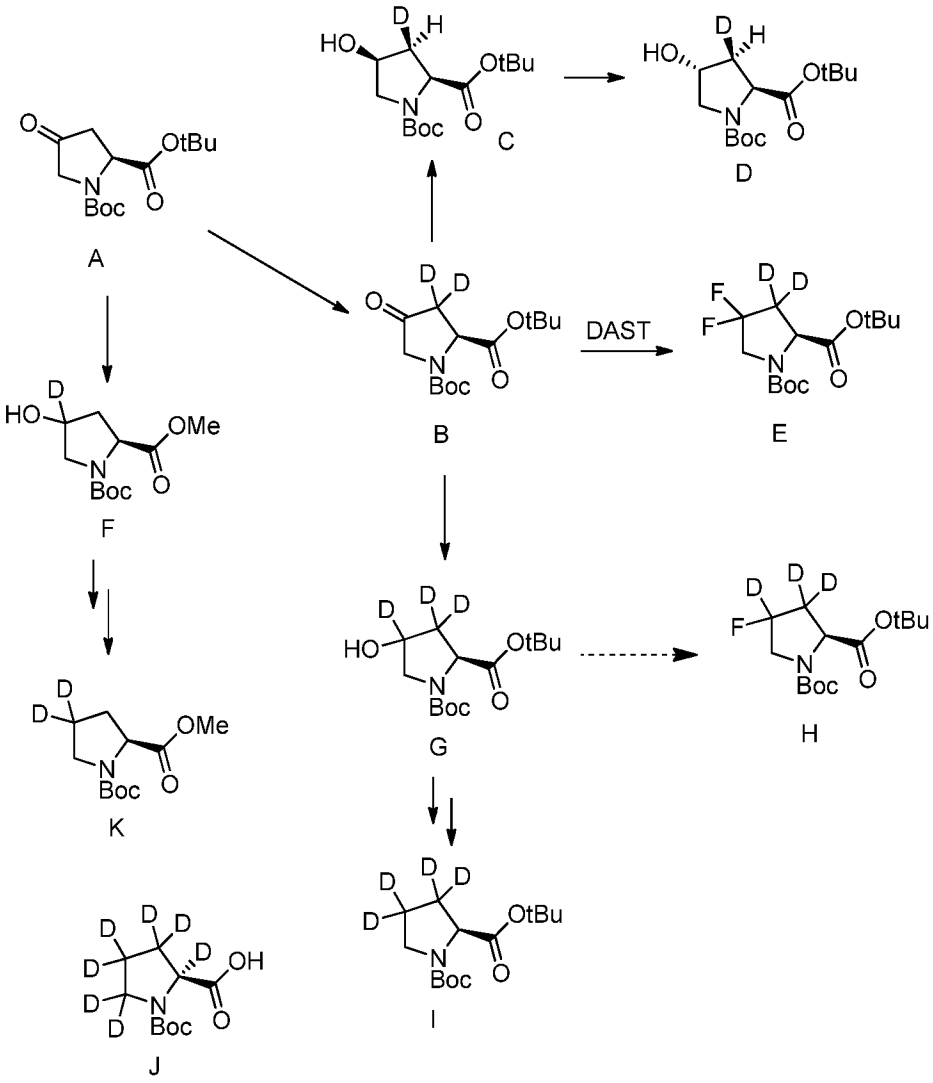
ПРИМЕР 2. ПРИМЕРЫ ЦЕНТРАЛЬНЫХ СИНТОНОВ



, и .

Z^A представляет собой галоген.

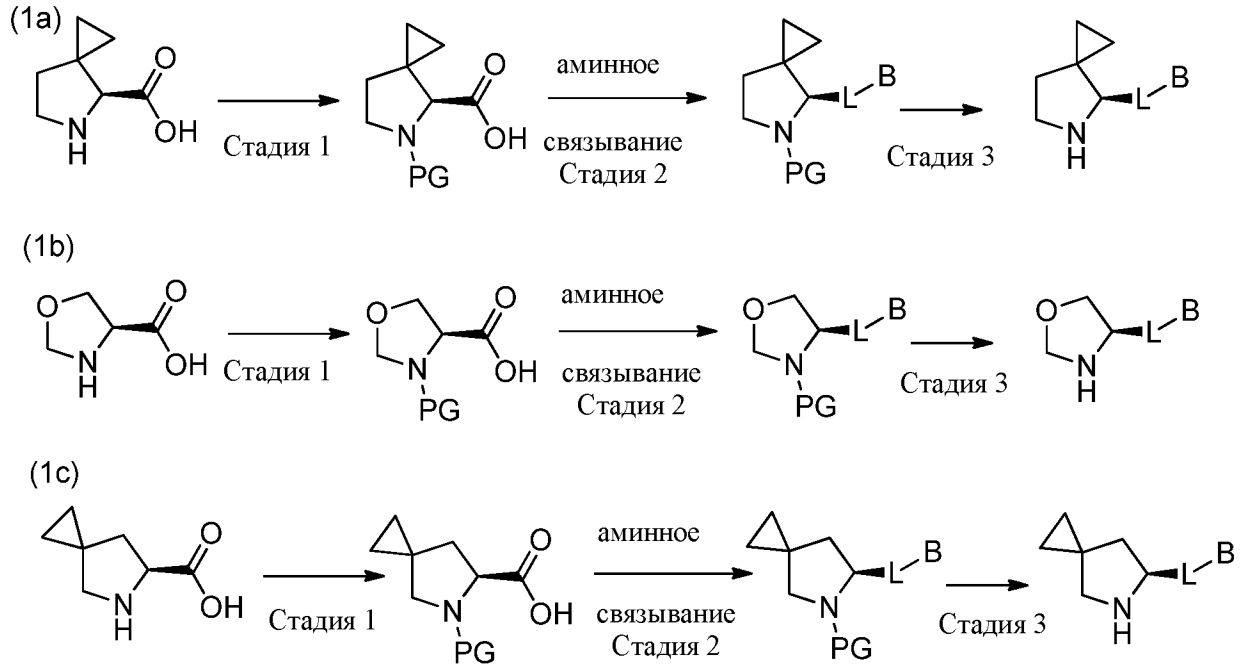
В одном варианте осуществления описаны дейтерированные L-пролин синтоны. Дейтерированные синтоны включают, но не ограничиваются ими, например, следующие соединения:



Структура A может быть обработана оксидом дейтерия для получения Структуры B. См. Barraclough, P. et al. Tetrahedron Lett. **2005**, 46, 4653–4655; Barraclough, P. et al. Org. Biomol. Chem. **2006**, 4, 1483–1491 и WO 2014/037480 (p.103). Структура B может быть восстановлена с образованием Структуры C. См. Barraclough, P. et al. Tetrahedron Lett. **2005**, 46, 4653–4655; Barraclough, P. et al. Org. Biomol. Chem. **2006**, 4, 1483–1491. Структура C может быть обработана в условиях реакции Мицунобу с образованием Структуры D. Структура B может быть обработана DAST с образованием Структуры E. См. WO 2014/037480. Структура A может быть обработана бородейтеридом натрия с образованием Структуры F. См. Dormoy, J. –R.; Castro, B. *Synthesis* **1986**, 81-82. Соединение F может применяться с образованием

Структуры K. См. Dormoy, J. –R.; Castro, B. *Synthesis* **1986**, 81-82. Структура B может быть обработана дейтерирующим восстановителем, например, бородейтеридом натрия, с образованием Структуры G. Структура G может быть обработана DAST с образованием Структуры H. Структура F может применяться с образованием Структуры K. См. Dormoy, J. –R.; Castro, B. *Synthesis* **1986**, 81-82. Структура G может применяться с образованием Структуры I. Структура J может быть получена согласно Hruby, V. J. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 202–212. Структуры A-J могут применяться для получения соединений Формулы I.

ПРИМЕР 3. ПОЛУЧЕНИЕ СИНТОНОВ ЦЕНТРАЛЬНОЕ ЯДРО-L-B



Пути 1a, 1b и 1c.

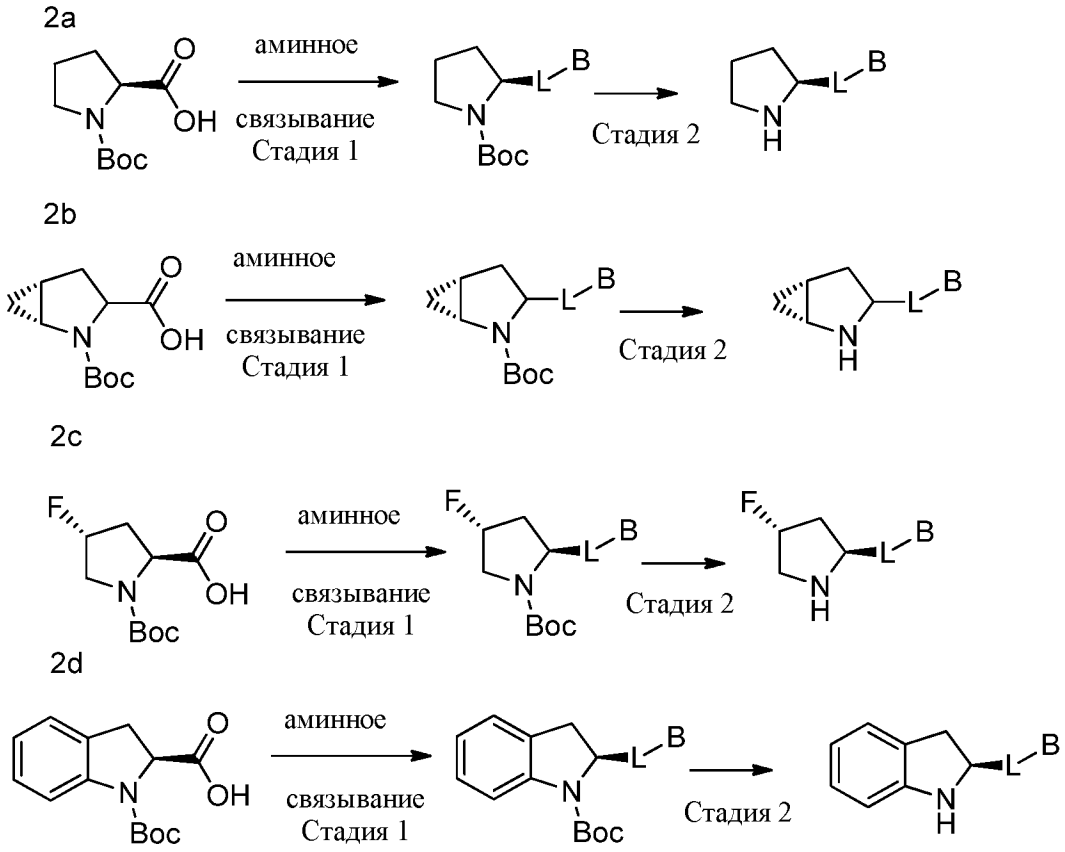
В Пути 1a, 5-азаспиро[2.4]гептан-4,5-дикарбоновой кислоты, 5-(1,1-диметилэтил)эфир, (4*S*)-, CAS 209269-08-9, может быть получен как описано в Tandon, M. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 8, 1139-1144. На стадии 2 защищенный азаспиро[2.4]гептан связывается с амином в присутствии органического растворителя, основания и реагента сочетания с образованием амидной связи; фрагмент L-B. В одном варианте осуществления амин представляет собой (3-хлор-2-фторфенил)метанамин. В одном варианте осуществления органическим растворителем является DMF. В одном варианте осуществления основание представляет собой диизопропилэтиламин. В одном варианте осуществления реагент связывания представляет собой HATU. На стадии 3 защитную группу удаляют. В одном варианте осуществления исходный материал подвергают взаимодействию с кислотой в присутствии

органического растворителя. В одном варианте осуществления кислота представляет собой 4N соляную кислоту. В одном варианте осуществления органический растворитель представляет собой диоксан.

В Пути 1b, (4S) 4-оксазолидинкарбоновую кислоту, гидрохлорид, обрабатывают аминным защитным реагентом. В одном варианте осуществления аминный защитный реагент представляет собой дитрет-бутилдикарбонат. В другом варианте осуществления 3,4-оксазолидиндикарбоновая кислота, 3-(1,1-диметилэтил) эфир, (4S)-, является коммерчески доступной от JPM2 Pharmaceuticals. В одном варианте осуществления реакция проводится в органическом растворителе в присутствии основания. В одном варианте осуществления органический растворитель представляет собой ацетонитрил. В одном варианте осуществления основанием является 4-диметиламинопиридин (DMAP). На стадии 2 защищенная 4-оксазолидинкарбоновая кислота связывается с амином в присутствии органического растворителя, основания и реагента связывания с образованием амидной связи; фрагмент L-B. В одном варианте осуществления амин представляет собой (3-хлор-2-фторфенил)метанамин. В одном варианте осуществления органическим растворителем является DMF. В одном варианте осуществления основание представляет собой диизопропилэтиламин. В одном варианте осуществления реагент связывания представляет собой HATU. На стадии 3 защитную группу удаляют. В одном варианте осуществления исходный материал подвергают взаимодействию с кислотой в присутствии органического растворителя. В одном варианте осуществления кислота представляет собой 4N соляную кислоту. В одном варианте осуществления органический растворитель представляет собой диоксан.

В Пути 1c (S)-5-(трет-бутоксикарбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоновая кислота, CAS 1129634-44-1, коммерчески доступна от Ark Pharm. На стадии 2 карбоновая кислота связывается с амином в присутствии органического растворителя, основания и реагента сочетания с образованием амидной связи; фрагмент L-B. В одном варианте осуществления амин представляет собой (3-хлор-2-фторфенил)метанамин. В одном варианте осуществления органическим растворителем является DMF. В одном варианте осуществления основание представляет собой диизопропилэтиламин. В одном варианте осуществления реагент сочетания представляет собой HATU. На стадии 3 защитную группу удаляют. В одном варианте осуществления исходный материал подвергают взаимодействию с кислотой в присутствии органического растворителя. В одном варианте осуществления кислота

представляет собой 4N соляную кислоту. В одном варианте хода органический растворитель представляет собой диоксан.



Пути 2a, 2b, 2c и 2d.

В Пути 2a коммерчески доступный Boc-L-пролин связывается с амином в присутствии органического растворителя, основания и реагента связывания с образованием амидной связи; фрагмент L-B. В одном варианте осуществления амин представляет собой (3-хлор-2-фторфенил)метанамин. В одном варианте осуществления органическим растворителем является DMF. В одном варианте осуществления основание представляет собой диизопропилэтиламин. В одном варианте осуществления реагент связывания представляет собой HATU. На стадии 2 защитную группу Boc удаляют. В одном варианте осуществления исходный материал подвергают взаимодействию с кислотой в присутствии органического растворителя. В одном варианте осуществления кислота представляет собой 4N соляную кислоту. В одном варианте осуществления органический растворитель представляет собой диоксан.

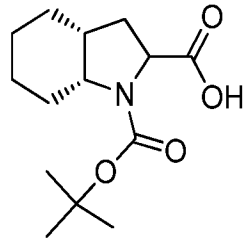
В Пути 2b коммерчески доступная (1R, 3S, 5R)-2-[(трет-бутокси)карбонил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновая кислота, от Enamin, связывается с амином в присутствии органического растворителя, основания и реагента связывания с образованием амидной связи; фрагмент L-B. В одном варианте осуществления амин представляет собой (3-хлор-2-фторфенил)метанамин. В одном варианте осуществления органическим растворителем является DMF. В одном варианте осуществления основание представляет собой диизопропилэтиламин. В одном варианте осуществления реагент связывания представляет собой HATU. На стадии 2 защитную группу Boc удаляют. В одном варианте осуществления исходный материал подвергают взаимодействию с кислотой в присутствии органического растворителя. В одном варианте осуществления кислота представляет собой 4N соляную кислоту. В одном варианте осуществления органический растворитель представляет собой диоксан.

В Пути 2c коммерчески доступная (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновая кислота, от Manchester Organics, связывается с амином в присутствии органического растворителя, основания и реагента связывания с образованием амидной связи; фрагмент L-B. В одном варианте осуществления амин представляет собой (3-хлор-2-фторфенил)метанамин. В одном варианте осуществления органическим растворителем является DMF. В одном варианте осуществления основание представляет собой диизопропилэтиламин. В одном варианте осуществления реагент связывания представляет собой HATU. На стадии 2 защитную группу Boc удаляют. В одном варианте осуществления исходный материал подвергают взаимодействию с кислотой в присутствии органического растворителя. В одном варианте осуществления кислота представляет собой 4N соляную кислоту. В одном варианте осуществления органический растворитель представляет собой диоксан.

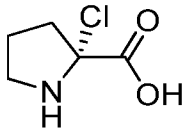
В Пути 2d коммерчески доступная (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)индолин-2-карбоновая кислота, от Chem-Impex, связывается с амином в присутствии органического растворителя, основания и реагента связывания с образованием амидной связи; фрагмент L-B. В одном варианте осуществления амин представляет собой (3-хлор-2-фторфенил)метанамин. В одном варианте осуществления органическим растворителем является DMF. В одном варианте осуществления основание представляет собой диизопропилэтиламин. В одном варианте осуществления реагент связывания представляет собой HATU. На стадии 2 защитную группу Boc удаляют. В одном варианте осуществления исходный материал подвергают взаимодействию с кислотой в присутствии органического растворителя. В одном варианте

осуществления кислота представляет собой 4N соляную кислоту. В одном варианте осуществления органический растворитель представляет собой диоксан. Эти химические превращения проиллюстрированы на Схеме 2.

Дополнительные исходные материалы, которые могут быть легко преобразованы в центральные-L-B-синтоны включают, но не ограничиваются ими: (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2,3-дигидро-1H-пиррол-2-карбоновую кислоту, CAS 90104-21-5, доступную от Ark Pharm; циклопент-1-ен-1,2-дикарбоновую кислоту, CAS 3128-15-2, приобретенную у Ark Pharm; имидазол, 1H-имидазол-1,2-дикарбоновую кислоту, 1-(1,1-диметилэтил)2-этиловый эфир, CAS 553650-00-3, коммерчески доступный от FCH Group; Boc-L-октагидроиндол-2-карбоновая кислота может быть приобретена у Chem Impex.



Соединение может быть получено в соответствии с методиками, описанными в WO 2004/111041; (S)-Boc-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота доступна от Aldrich Chemical Co.; (1S,2S,5R)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.3.0]гексан-2-карбоновая кислота доступна от Ark Pharm; (S)-3-Boc-тиазолидин-2-карбоновая кислота доступна от Alfa Aesar; (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-хлорпирролидин-2-карбоновая кислота доступна от Arch Bioscience; (1S,3aR,6aS)-2-(трет-бутоксикарбонил)октагидроциклопента[c]пиррол-1-карбоновая кислота доступна от Ark Pharm; 1,2-пирролидиндикарбоновая кислота, 3-[[(фенилметокси)карбонил]амино]-,1-(1,1-диметилэтил)эфир, (2S,3R) может быть получен как описано в WO 2004/007501. Группа Cbz может быть удалена, и амино группа может быть алкилирована с получением соединений с центральным ядром.



Соединение может быть получено как описано в Braun, J.V.; Heymons, Albrecht Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft [Abteilung] B: Abhandlungen (1930) 63B, 502-7.

Соединения (2S,3S,4S)-4-фтор-3-метокси-пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты 1-трет-бутиловый эфир и (2R,3R,4R)-3-фтор-4-метокси-пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты 1-трет-бутиловый эфир могут быть получены в виде смеси согласно WO 2012/093101 на имя Novartis, и региоизомеры могут быть в перспективе разделены после связывания с

образованием синтонов центральное ядро-L-B. Соединение (S)-Boc-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота доступно от Aldrich Chemical Co.

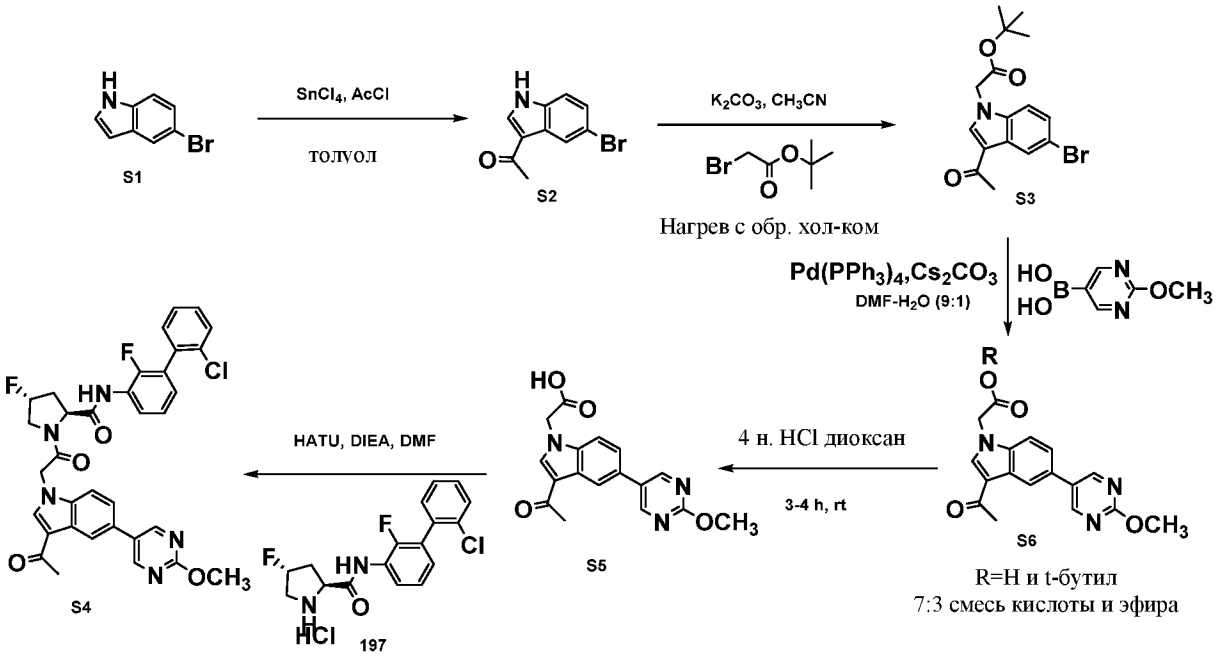
ПРИМЕР 4. ПРИМЕРЫ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

На Фиг. представлены дополнительные примеры фрагментов активных соединений, описанных здесь, а именно, A, B, L и центрального ядра. Все комбинации A, B, L и центрального ядра рассматриваются отдельно и индивидуально раскрыты и представлены в виде группировок только для эффективности.

ПРИМЕР 5. СИНТЕЗ ИЗБРАННЫХ АРИЛЬНЫХ, ГЕТЕРОАРИЛЬНЫХ И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ФОРМУЛЫ I

СИНТЕЗ (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (197)

Схема 1



1-(5-Бром-1*H*-индол-3-ил)этанон (**S2**) получали из 5-броминдола в соответствии со способом MacKay *et al.* (MacKay, J. A.; Bishop, R.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3421-3424.)

***трет*-Бутил 2-(3-ацетил-5-бром-1*H*-индол-1-ил)ацетат (S3)**

Смесь 3.9 г (16.4 ммоль) 1-(5-бром-1H-индол-3-ил)этанона, 2.63 мл (18.02 ммоль) *трет*-бутилбромацетата и 2.50 г (18.02 ммоль) карбоната калия в безводном ацетонитриле (80 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до

комнатной температуры, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток переносили в смесь 1:1 CH_2Cl_2 и воды (100 мл:100 мл). Оба слоя разделяли, и органический слой промывали водой (2 × 100 мл). Окончательно, органический слой высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Полученный в результате остаток перемешивали с 50 мл гептана в течение 30 мин, охлаждали на ледяной бане и фильтровали, промывая твердое вещество холодным гептаном (10 мл). Это твердое вещество кремового цвета высушивали под высоким вакуумом с получением 5.6 г *трет*-бутил 2-(3-ацетил-5-бром-1*H*-индол-1-ил)ацетата.

трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетат (S4).

Смесь 351 мг (1 экв.) **S3**, (2-метоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты (230 мг, 1.5 экв.), карбоната цезия (650 мг, 2 экв.) в DMF (15 мл) и воде (1.5 мл) продували аргоном в сосуде высокого давления в течение 5 мин. Затем добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (57 мг, 0.05 экв.) в атмосфере аргона, и сосуд высокого давления герметично закрывали и нагревали при 100°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт (7:3 смесь кислоты и сложного эфира) использовали сразу на следующей стадии синтеза.

2-(3-Ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)уксусная кислота (S5).

трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетат (сырой из предыдущей реакции) переносили в 4 н. HCl диоксан (20 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

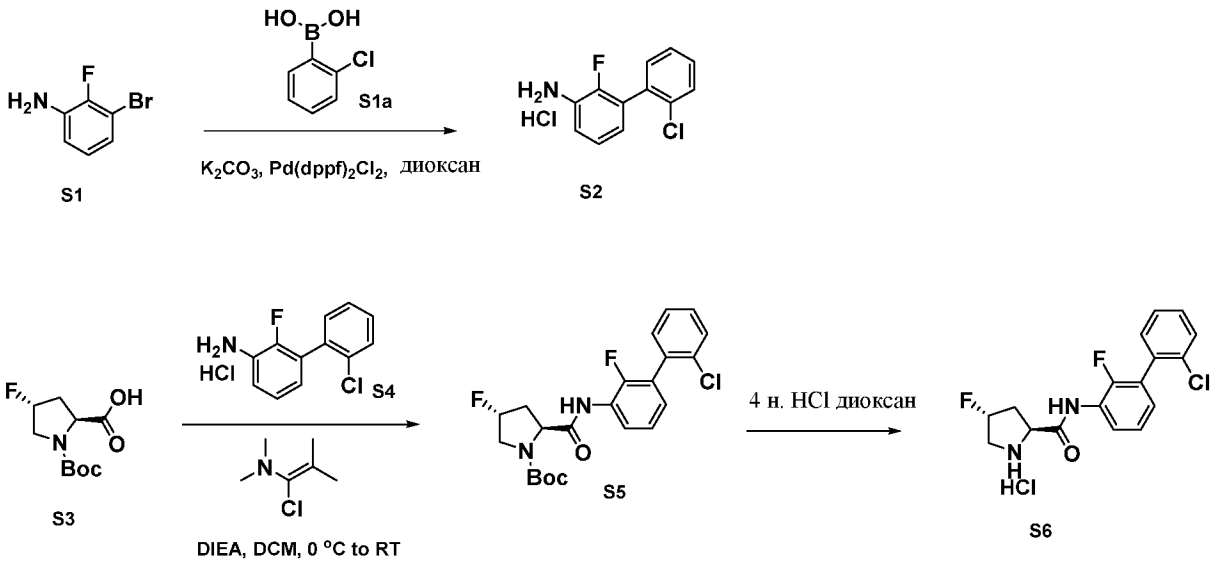
(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S6)

Соединение **S5** (100 мг, 1 экв.) с предыдущей стадии растворяли в DMF (10 мл) и добавляли iPr_2NEt (0.269 мл, 5 экв.). После этого добавляли (2S,4R)-N-(3-хлор-(2S,4R)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (111 мг, 1 экв.) при 5°C. Затем медленно добавляли HATU (263 мг, 2.1 экв.) при этой же температуре, и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. После завершения реакции, которую контролировали с помощью ВЭЖХ, реакционную смесь добавляли в воду (50 мл + 10 г NaCl) и экстрагировали DCM (2 × 25 мл). Органический слой промывали последовательно водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл), водой (20 мл) и рассолом (20 мл), затем

высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ISCO, элюируя DCM/CH_3OH) с получением **S6**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.13-2.3 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.68-2.70 (m, 1H), 3.95-4.05 (m, 4H), 4.16-4.24 (m, 1 H), 4.78 (t, J = 8 Гц, 1H), 5.28 (d, J = 20 Гц, 1H), 5.45 (d, J = 20 Гц, 1H), 5.50-5.63 (m, 1H), 7.04-7.08 (m, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.37-7.61 (m, 7H), 7.75-7.78 (m, 1H), 7.94-7.98 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.88 (s 1H), 8.97 (s 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ -126.64, -175.79. ЖХ (метод A): tR = 2.16 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M + H]+ рассчитано для $C_{34}H_{28}ClF_2N_5O_4$, 643; найдено 644.

(2S,4R)-N-(2'-Хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид

Схема 2



2'-Хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-амин гидрохлорид (S2).

Смесь **S1** (30 г), **S1a** (60 г), K_2CO_3 (91 г) и $Pd(dppf)_2Cl_2$ (19.25 г) в растворителе (диоксан 400 мл, H_2O 100 мл) продували аргоном в сосуде высокого давления в течение 5 мин и перемешивали в течение 15 ч при 100°C. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и оставшийся остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии. Очищенное вещество затем растворяли в MeOH и обрабатывали HCl/MeOH. Растворитель удаляли, и оставшееся твердое вещество промывали IPA-гептаном (1/1) с получением **S2.**

(2S,4R)-трет-Бутил 2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S5).

К ледяному раствору **S3** (530 мг) в 20 мл CH_2Cl_2 добавляли по каплям 1-хлор-N,N,2-триметил-1-пропениламин (0.333 мл, 1.1 экв.) с перемешиванием. Перемешивание продолжали в течение 3 ч при этой температуре, и добавляли твердое **S4** (640 мг, 1.1 экв.) с последующим добавлением 1.12 мл iPr_2NEt (3 экв.). Охлаждающую баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. После завершения реакции, которую контролировали с помощью ВЭЖХ, реакционную смесь добавляли в воду (20 мл) и экстрагировали DCM (2 × 25 мл). Органический слой промывали последовательно водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл), водой (20 мл) и рассолом (20 мл), затем высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ISCO, элюируя гексанами/EtOAc) с получением **S5**.

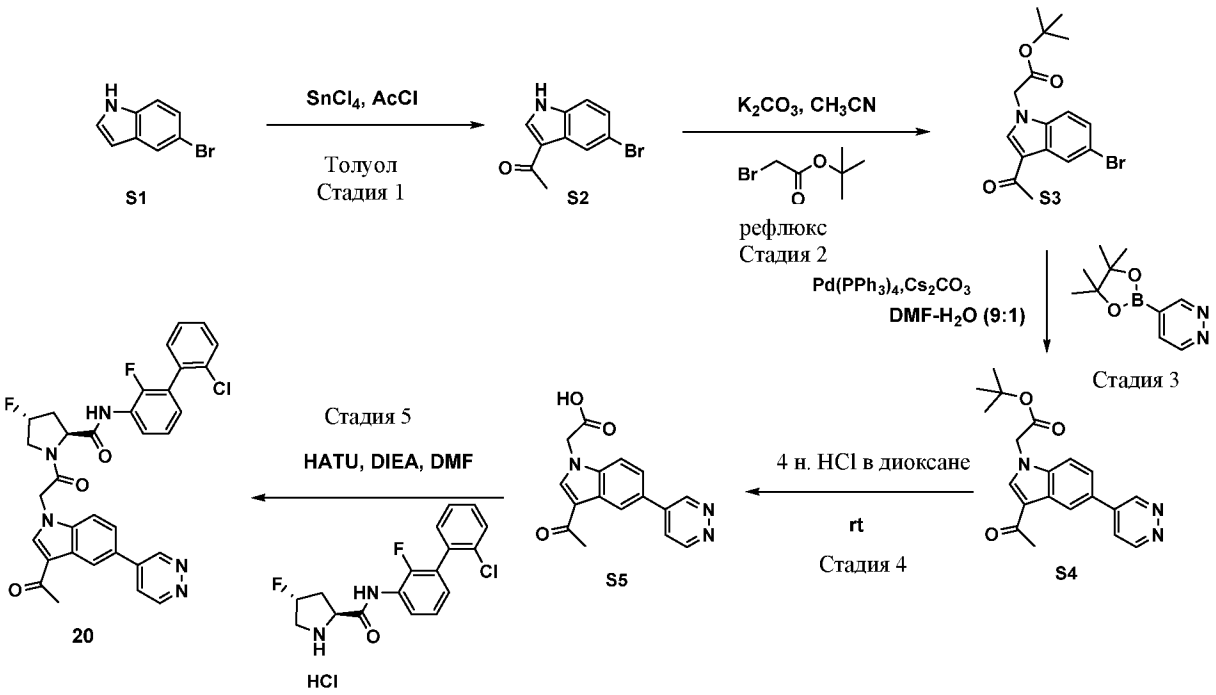
(2S,4R)-N-(2'-Хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (S6)

(2S,4R)-трет-Бутил 2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат **S5** (700 мг) переносили в 4 н. HCl диоксан (25 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции, которую контролировали с помощью ВЭЖХ, растворитель удаляли при пониженном давлении. Оставшийся остаток **197** использовали сразу на следующей стадии синтеза (получение **S6** в Схеме 1).

Пример 6. Дополнительные примерные синтезы арильных, гетероарильных и гетероциклических соединений согласно данному описанию

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1*H*-индол-1-ил)ацетил)-*N*-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (20)

Схема 3



Стадия 1: 1-(5-Бром-1H-индол-3-ил)этанон

Указанное в заголовке соединение получали из 5-броминдола в соответствии со способом MacKay *et al.* (MacKay, J. A.; Bishop, R.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3421-3424.)

Стадия 2: Трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индол-1-ил)ацетат (S2)

Смесь 1-(5-бром-1H-индол-3-ил)этанона (3.9 г, 16.4 ммоль), трет-бутилбромацетата (2.63 мл, 18.02 ммоль) и карбоната калия (2.50 г, 18.02 ммоль) в безводном ацетонитриле (80 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток переносили в 1:1 смесь DCM и воды (100 мл:100 мл). Оба слоя разделяли, и органический слой промывали водой (2 × 100 мл). Затем органический слой высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Полученный в результате остаток перемешивали с 50 мл гептана в течение 30 мин, охлаждали на ледяной бане и фильтровали, где твердое вещество промывали холодным гептаном (10 мл). Это твердое вещество кремового цвета высушивали под высоким вакуумом с получением 5.6 г *трет*-бутил 2-(3-ацетил-5-бром-1*H*-индол-1-ил)ацетата.

Стадия 3: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетат (S3)

Смесь трет-бутил 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индол-1-ил)ацетата (351 мг, 1 экв.), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридазина (250 мг, 1.5 экв.), карбоната цезия (700 мг, 2 экв.), DMF (15 мл) и воды (1.5 мл) продували аргоном в сосуде высокого давления в течение 5 мин. Затем добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (57 мг, 0.05 экв.) в атмосфере аргона, и сосуд высокого давления герметично закрывали и нагревали при 100°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 4: 2-(3-Ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1*H*-индол-1-ил)уксусная кислота (S4)

трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетат (сырой из предыдущей реакции) переносили в 4 н. HCl в диоксане (20 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

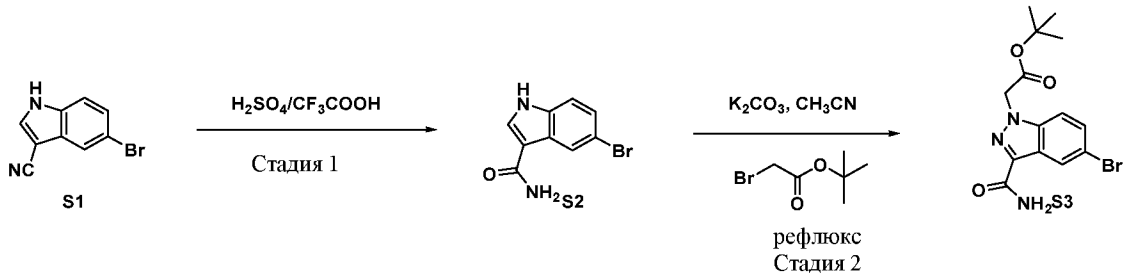
Стадия 5: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1*H*-индол-1-ил)ацетил)-*N*-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (20)

2-(3-Ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1*H*-индол-1-ил)уксусную кислоту (100 мг, 1 экв.) растворяли в DMF (10 мл), и добавляли DIEA (0.269 мл, 5 экв.). После этого добавляли (2S,4R)-N-(3-хлор-(2S,4R)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (111 мг, 1 экв.) при 5°C. Затем медленно добавляли HATU (263 мг, 2.1 экв.) при этой же температуре, и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь затем добавляли в воду (50 мл + 10 г твердого NaCl) и экстрагировали DCM (2 × 25 мл). Органический слой промывали последовательно водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл), водой (20 мл) и рассолом (20 мл), затем высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя DCM/MeOH) с получением **20**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.13-2.30 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.58-2.68 (m, 1H), 3.95-4.05 (m, 1H), 4.13-4.22 (m, 1 H), 4.75 (t, J = 8 Гц, 1H), 5.28 (d, J = 20 Гц, 1H), 5.45 (d, J = 20 Гц, 1H), 5.50-5.63 (m, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.31-7.49 (m, 4H), 7.51-7.61 (m, 1H), 7.65-7.80 (m, 1H), 7.92-8.03 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.61 (s 1H), 9.23 (d, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.97 (s, 1H); ^{19}F ЯМР

(376 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ -126.74, -175.78. ЖХ (метод A): t_R = 2.58 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 614.

***трет*-Бутил 2-(5-бром-3-карбамоил-1*H*-индазол-1-ил)ацетат**

Схема 4



Стадия 1: 5-Бром-1*H*-индол-3-карбоксамид (S2)

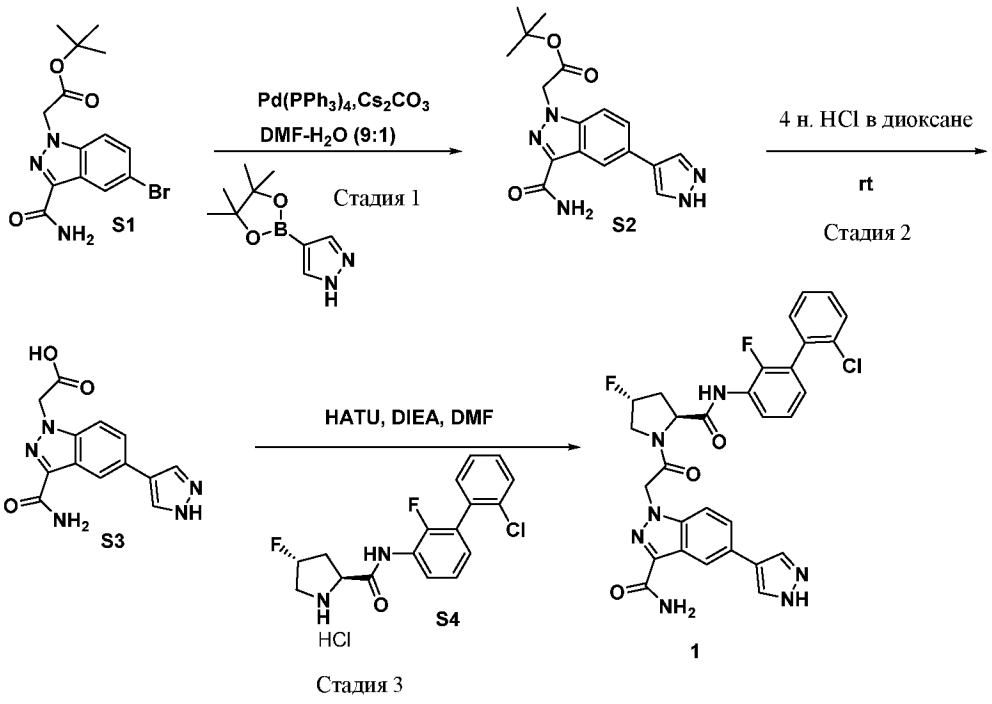
Смесь 5-бром-1H-индол-3-карбонитрила (10 г) в TFA (160 мл) и серной кислоты (40 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь затем выливали на лед, и осажденное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой и высушивали под вакуумом с получением 5-бром-1H-индол-3-карбоксамида.

Стадия 2: *трет*-Бутил 2-(5-бром-3-карбамоил-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (S3)

Смесь 5-бром-1H-индол-3-карбоксамида (9.8 г, 41.66 ммоль), *трет*-бутилбромацетата (6.67 мл, 1.1 экв.) и карбоната калия (6.32 г, 1.1 экв.) в безводном ацетонитриле (100 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток переносили в смесь DCM и воды. Оба слоя разделяли, и органический слой промывали водой, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя DCM/MeOH) с получением трет-бутил 2-(5-бром-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетата.

1-(2-((2S,4R)-2-((2'-Хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-индазол-3-карбоксамид (1)

Схема 5



Стадия 1: *трет*-Бутил 2-(3-карбамоил-5-(1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (S2)

Смесь *трет*-бутил-2-(5-бром-3-карбамоил-1*H*-индазол-1-ил)ацетата (211 мг, 1 экв.), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразола (140 мг), карбоната цезия (391 мг, 2 экв.), DMF (10 мл) и воды (1.0 мл) продували аргоном в сосуде высокого давления в течение 5 мин. Тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (35 мг) затем добавляли в атмосфере аргона, и сосуд высокого давления герметично закрывали и нагревали при 100°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 2: 2-(3-Карбамоил-5-(1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусная кислота (S3)

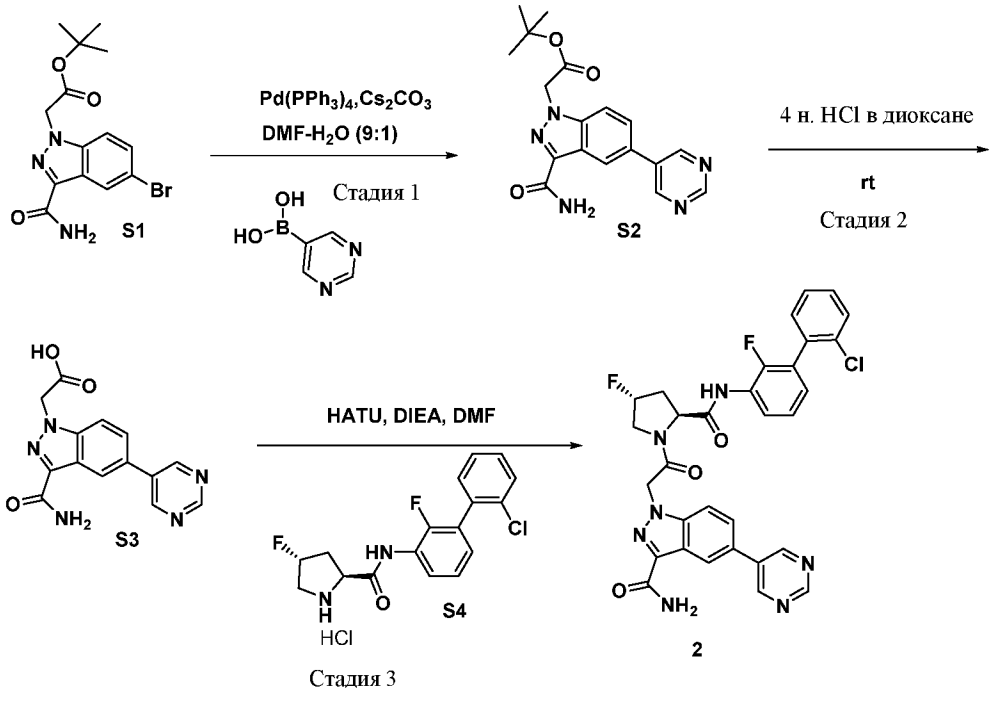
трет-Бутил 2-(3-карбамоил-5-(1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (сырой из предыдущей реакции) переносили в 4 н. HCl в диоксане (5 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 3: 1-(2-((2S,4R)-2-((2'-Хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-индазол-3-карбоксамид (1)

2-(3-Карбамоил-5-(1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусную кислоту (100 мг, 1 экв.) растворяли в DMF, добавляли (10 мл) и DIEA (0.269 мл, 5 экв.). После этого добавляли (2S,4R)-N-(3-хлор-(2S,4R)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (111 мг, 1 экв.) при 5°C. Затем медленно добавляли HATU (263 мг, 2.1 экв.) при этой же температуре, и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь затем добавляли в воду (50 мл + 10 г твердого NaCl) и экстрагировали DCM (2 × 25 мл). Органический слой промывали последовательно водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл), водой (20 мл) и рассолом (20 мл), затем высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя DCM/MeOH) с получением **1**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.01-2.21 (m, 1H), 2.49-2.55 (m, 1H), 3.80-3.92 (m, 1H), 4.08-4.21 (m, 1H), 4.61 (t, 1H), 5.47-5.62 (m, 3H), 7.05 (t, 1H), 7.15 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.31-7.40 (m, 4H), 7.49-7.62 (m, 5H), 7.77 (m, 1H), 8.21 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ -126.75, -175.87. ЖХ (метод A): t_R = 1.79 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 604.

1-(2-((2S,4R)-2-((2'-Хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-3-карбоксамид (2)

Схема 6



Стадия 1: *трет*-Бутил 2-(3-карбамоил-5-(пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (S2)

Смесь *трет*-бутил-2-(5-бром-3-карбамоил-1*H*-индазол-1-ил)ацетата (211 мг), пиримидин-5-илбороновой кислоты (82 мг), карбоната цезия (391 мг, 2 экв.), DMF (9 мл) и воды (1.0 мл) продували аргоном в сосуде высокого давления в течение 5 мин. Тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (40 мг) затем добавляли в атмосфере аргона, и сосуд высокого давления герметично закрывали и нагревали при 100°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 2: 2-(3-Карбамоил-5-(пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусная кислота (S3)

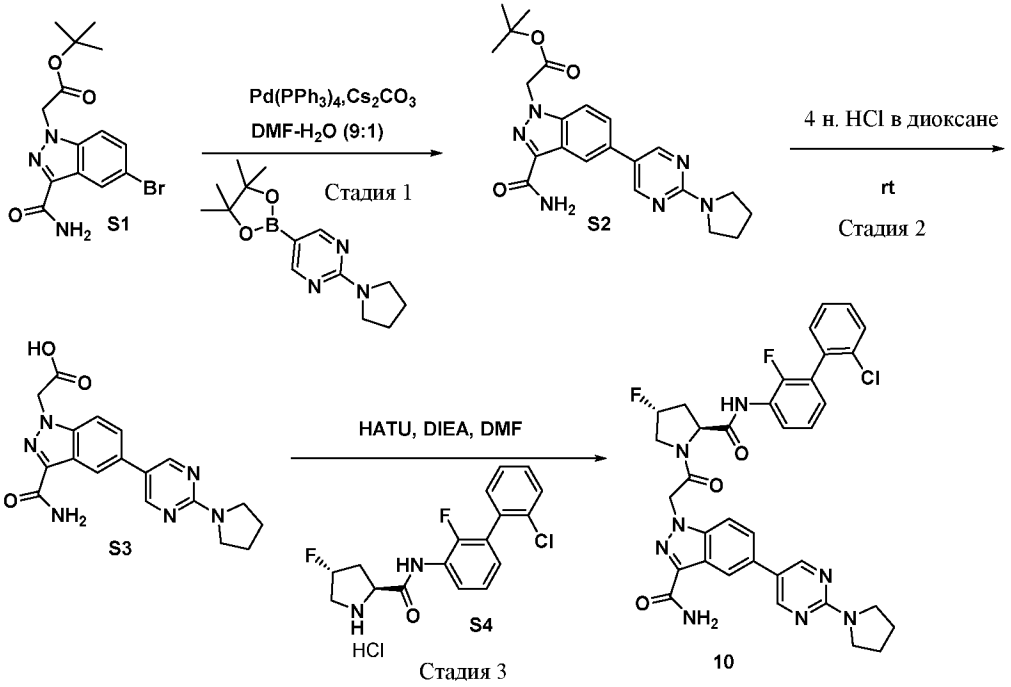
трет-Бутил 2-(3-карбамоил-5-(пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (сырой из предыдущей реакции) переносили в 4 н. HCl диоксан (5 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 3: 1-(2-((2S,4R)-2-((2'-Хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-3-карбоксамид (2)

2-(3-Карбамоил-5-(пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусную кислоту (45 мг, 1 экв.) с предыдущей стадии растворяли в DMF (10 мл) и добавляли DIEA (0.12 мл, 5 экв.) с последующим добавлением (2S,4R)-N-(3-хлор-(2S,4R)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида (50 мг, 1 экв.) при 5°C. Затем медленно добавляли HATU (118 мг, 2.1 экв.) при этой же температуре, и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь затем добавляли в воду (25 мл + 5 г твердого NaCl) и экстрагировали DCM (2 × 15 мл). Органический слой промывали последовательно водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл), водой (10 мл) и рассолом (10 мл), затем высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя DCM/MeOH) с получением **2**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.11-2.29 (m, 1H), 2.51-2.62 (m, 1H), 3.89-4.08 (m, 1H), 4.18-4.30 (m, 1H), 4.76 (t, 1H), 5.48-5.76 (m, 3H), 7.06 (t, 1H), 7.23 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.37-7.48 (m, 4H), 7.57 (m, 1H), 7.72-7.88 (m, 2H), 7.86 (t, 1H), 8.47 (s, br,1H), 9.15 (s, 2H), 9.21 (s, 1H), 9.99 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): (основной) δ -126.69, -175.86. ЖХ (метод A): t_R = 1.82 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M + H]+ 616.

1-(2-((2S,4R)-2-((2'-Хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-пирролидин-1-ил)пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-3-карбоксамид (10)

Схема 7



Стадия 1: *трет*-Бутил 2-(3-карбамоил-5-(2-пирролидин-1-ил)пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (S2)

Смесь *трет*-бутил-2-(5-бром-3-карбамоил-1*H*-индазол-1-ил)ацетата (316 мг), 2-(пирролидин-1-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (271 мг), карбоната цезия (350 мг, 2 экв.), DMF (10 мл) и воды (1.5 мл) продували аргоном в сосуде высокого давления в течение 5 мин. Тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (57 мг) затем добавляли в атмосфере аргона, и сосуд высокого давления герметично закрывали и нагревали при 100°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 2:. 2-(3-Карбамоил-5-(2-пирролидин-1-ил)пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусная кислота (S3)

трет-Бутил 2-(3-карбамоил-5-(2-пирролидин-1-ил)пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (сырой из предыдущей реакции) переносили в 4 н. HCl в диоксане (5 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель

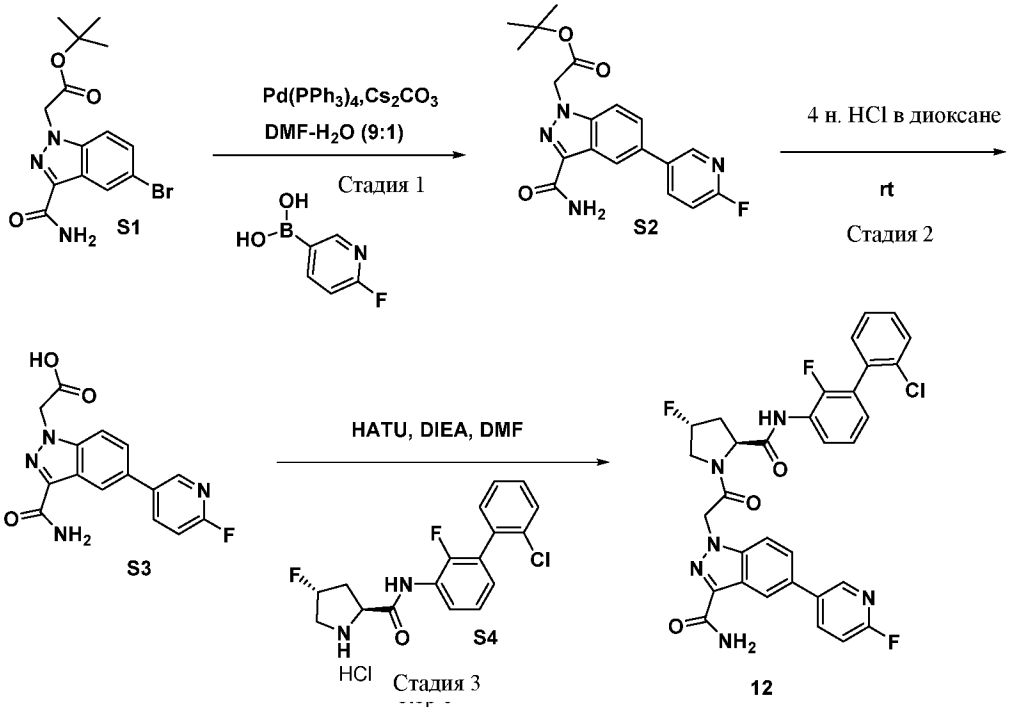
удаляли при пониженном давлении, и оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 3: 1-(2-((2S,4R)-2-((2'-Хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-пирролидин-1-ил)пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-3-карбоксамид (10)

2-(3-Карбамоил-5-(2-пирролидин-1-ил)пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусную кислоту (110 мг, 1 экв.) растворяли в DMF (10 мл) и добавляли DIEA (0.3 мл) с последующим добавлением (2S,4R)-N-(3-хлор-(2S,4R)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида (110 мг, 1 экв.) при 5°C. Затем медленно добавляли HATU (118 мг) при этой же температуре, и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь затем добавляли в воду (50 мл + 10 г твердого NaCl) и экстрагировали DCM (2 × 20 мл). Органический слой промывали последовательно водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл), водой (20 мл) и рассолом (20 мл), затем высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя DCM/MeOH) с получением **10**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 1.96 (m, 4H), 2.07-2.25 (m, 1H), 2.49-2.62 (m, 1H), 3.53 (m, 4H), 3.78 -3.92 (m, 1H), 4.18-4.27 (m, 1H), 4.66 (t, 1H), 5.45-5.51 (m, 1H), 5.58-5.69 (m, 2H), 7.04 (t, 1H), 7.21 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.32-7.48 (m, 4H), 7.53-7.69 (m, 4H), 7.95 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 9.97 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ -126.70, -175.88. ЖХ (метод A): t_R = 2.33 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 685.

1-(2-((2S,4R)-2-((2'-Хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(6-фторпиридин-3-ил)-1*H*-индазол-3-карбоксамид (12).

Схема 8



Стадия 1: *трет*-Бутил 2-(3-карбамоил-5-(6-фторпиридин-3-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (S2)

Смесь *трет*-бутил-2-(5-бром-3-карбамоил-1*H*-индазол-1-ил)ацетата (211 мг), 6-фторпиридин-3-илбороновой кислоты (135 мг), карбоната цезия (350 мг, 2 экв.), DMF (9 мл) и воды (1.0 мл) продували аргоном в сосуде высокого давления в течение 5 мин. Тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (50 мг) затем добавляли в атмосфере аргона, и сосуд высокого давления герметично закрывали и нагревали при 100°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 2: 2-(3-Карбамоил-5-(6-фторпиридин-3-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусная кислота (S3)

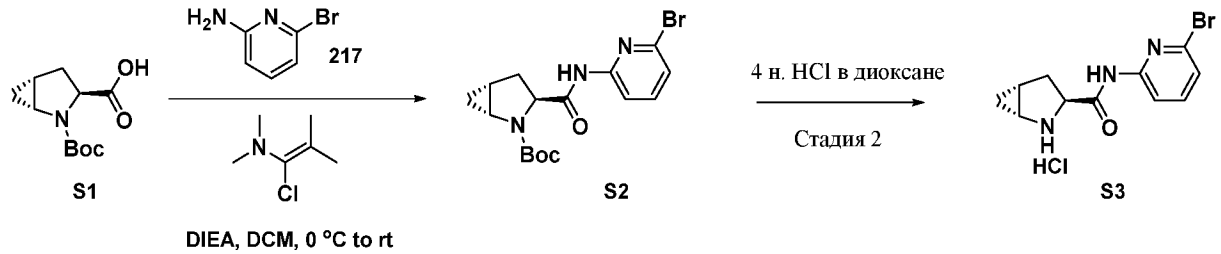
трет-Бутил 2-(3-карбамоил-5-(6-фторпиридин-3-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (сырой из предыдущей реакции) переносили в 4 н. HCl в диоксане (5 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 3: 1-(2-((2S,4R)-2-((2'-Хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(6-фторпиридин-3-ил)-1*H*-индазол-3-карбоксамид (12)

2-(3-Карбамоил-5-(6-фторпиридин-3-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусную кислоту (110 мг, 1 экв.) растворяли в DMF (10 мл) и добавляли DIEA (0.3 мл) с последующим добавлением (2S,4R)-N-(3-хлор-(2S,4R)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида (110 мг, 1 экв.) при 5°C. Затем медленно добавляли HATU (118 мг) при этой же температуре, и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь затем добавляли в воду (50 мл + 10 г твердого NaCl) и экстрагировали DCM (2 × 20 мл). Органический слой промывали последовательно водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл), водой (20 мл) и рассолом (20 мл), затем высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя DCM/MeOH) с получением **12**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.10-2.32 (m, 1H), 2.49-2.65 (m, 1H), 3.88-4.06(m, 1H), 4.18-4.29 (m, 1H), 4.73 (t, 1H), 5.95-5.74 (m, 3H), 7.05 (t, 1H), 7.21 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.31-7.48 (m, 5H), 7.46 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.98 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ -125.25, -175.87. ЖХ (метод A): t_R = 2.43 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 633.

(*1R,3S,5R*)-*N*-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид гидрохлорид.

Схема 9



Стадия 1: (*1R,3S,5R*)-*трет*-Бутил 3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (S2)

К ледяному раствору (*1R,3S,5R*)-*трет*-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновой кислоты (1.5 г) в DCM (20 мл) добавляли 1-хлор-N,N,2-триметил-1-пропениламин (998 мг, 1.1 экв.) по каплям с перемешиванием. Перемешивание продолжали в

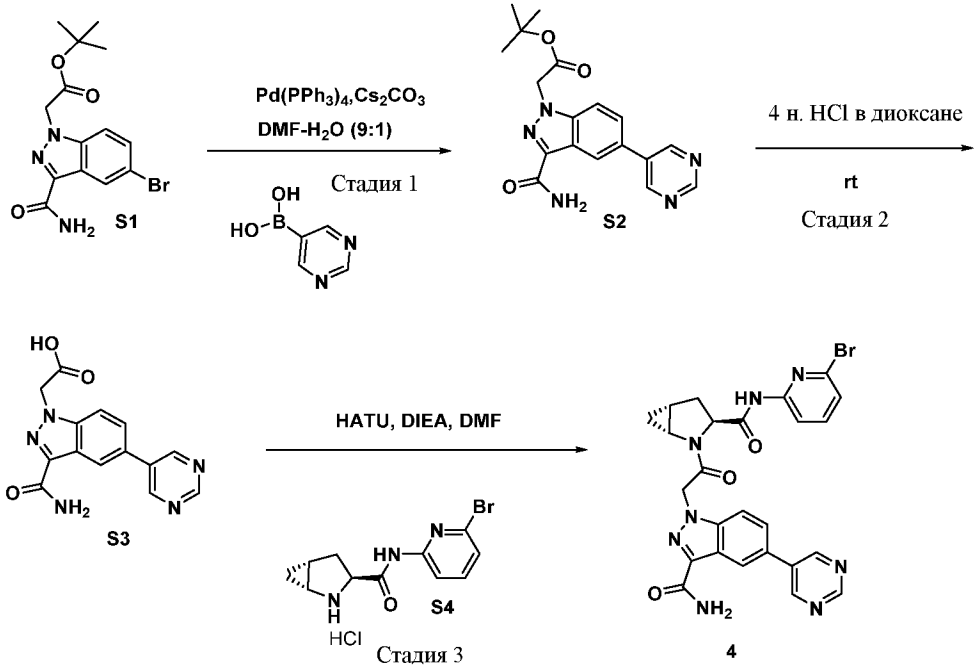
течение 3 ч при этой температуре, и затем добавляли твердый 6-бромпиридин-2-амин (1.3 г, 1.1 экв.) с последующим добавлением DIEA (3.34 мл, 3 экв.). Охлаждающую баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь затем добавляли в воду (20 мл) и экстрагировали DCM (2 × 25 мл). Органический слой промывали последовательно водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл), водой (20 мл) и рассолом (20 мл), затем высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя гексанами/EtOAc) с получением (*1R,3S,5R*)-*трет*-бутил 3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата.

Стадия 2: (*1R,3S,5R*)-*N*-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид гидрохлорид (S3)

(*1R,3S,5R*)-*трет*-Бутил 3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (500 мг) переносили в 4 н. HCl в диоксане (25 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и оставшийся остаток использовали сразу на следующей стадии синтеза.

1-(2-((*1R,3S,5R*)-3-((6-Бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил-2-оксоэтил)5-(пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-3-карбоксамид (4)

Схема 10



Стадия 1: *трет*-Бутил 2-(3-карбамоил-5-(пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (S2)

Смесь *трет*-бутил-2-(5-бром-3-карбамоил-1*H*-индазол-1-ил)ацетата (211 мг), пиримидин-5-ил бороновой кислоты (135 мг), карбоната цезия (350 мг, 2 экв.), DMF (9 мл) и воды (1.0 мл) продували аргоном в сосуде высокого давления в течение 5 мин. Тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (50 мг) затем добавляли в атмосфере аргона, и сосуд высокого давления герметично закрывали и нагревали при 100°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 2: 2-(3-Карбамоил-5-(пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусная кислота (S3)

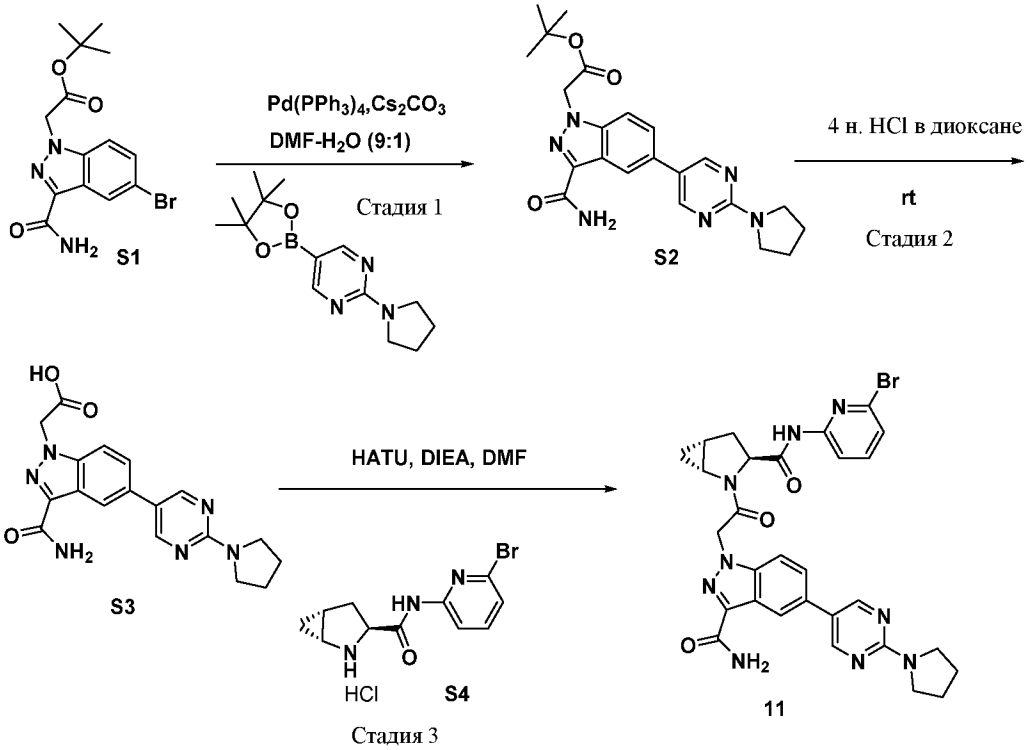
трет-Бутил 2-(3-карбамоил-5-(пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (сырой из предыдущей реакции) переносили в 4 н. HCl в диоксане (5 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 3: 1-(2-((*1R,3S,5R*)-3-((6-Бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил-2-оксоэтил)5-(пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-3-карбоксамид (4)

2-(3-Карбамоил-5-(пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусную кислоту (110 мг) с предыдущей стадии растворяли в DMF (20 мл) и добавляли DIEA (0.3 мл) с последующим добавлением (*1R,3S,5R*)-*N*-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида гидрохлорида (126 мг) при 5°C. Затем медленно добавляли HATU (350 мг) при этой же температуре, и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь затем добавляли в воду (50 мл + 10 г твердого NaCl) и экстрагировали DCM (2 × 20 мл). Органический слой промывали последовательно водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл), водой (20 мл) и рассолом (20 мл), затем высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя DCM/MeOH) с получением **4**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-$d_6$300): (основной ротамер) δ 0.75 (m, 1H), 1.02 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.16-2.35 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 5.54 (d, 1H), 5.86 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.68-7.88 (m, 4H), 8.03 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.23 (s, 2H), 10.76 (s, 1H); ЖХ (метод A): t_R = 1.42 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 561.

1-(2-((*1R,3S,5R*)-3-((6-Бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил-2-оксоэтил)5-((2-пирролидин-1-ил)пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-3-карбоксамид (11)

Схема 11



Стадия 1: *трет*-Бутил 2-(3-карбамоил-5-(2-пирролидин-1-ил)пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (S2)

Смесь *трет*-бутил-2-(5-бром-3-карбамоил-1*H*-индазол-1-ил)ацетата (316 мг), 2-(пирролидин-1-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (271 мг), карбоната цезия (350 мг), DMF (10 мл) и воды (1.5 мл) продували аргоном в сосуде высокого давления в течение 5 мин. Тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (57 мг) затем добавляли в атмосфере аргона, и сосуд высокого давления герметично закрывали и нагревали при 100°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 2: 2-(3-Карбамоил-5-(2-пирролидин-1-ил)пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусная кислота (S3)

трет-Бутил 2-(3-карбамоил-5-(2-пирролидин-1-ил)пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (сырой из предыдущей реакции) переносили в 4 н. HCl в диоксане (5 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель

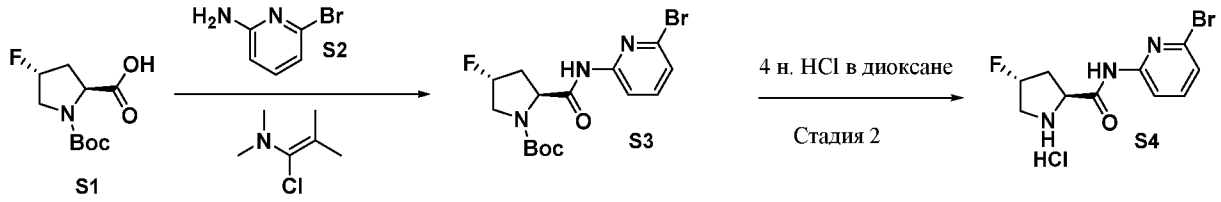
удаляли при пониженном давлении, и оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 3: 1-(2-((*1R,3S,5R*)-3-((6-Бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил-2-оксоэтил)5-((2-пирролидин-1-ил)пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-3-карбоксамид (11)

2-(3-Карбамоил-5-(2-пирролидин-1-ил)пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусную кислоту (131 мг) с предыдущей стадии растворяли в DMF (20 мл) и добавляли DIEA (0.25 мл) с последующим добавлением (*1R,3S,5R*)-*N*-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида гидрохлорида (110 мг) при 5°C. Затем медленно добавляли HATU (240 мг) при этой же температуре, и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь затем добавляли в воду (50 мл + 10 г твердого NaCl) и экстрагировали DCM (2 × 20 мл). Органический слой промывали последовательно водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл), водой (20 мл) и рассолом (20 мл), затем высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя DCM/MeOH) с получением **11**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 0.74 (m, 1H), 1.01 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.86-1.98 (m, 5H), 2.13-2.38 (m, 2H), 3.56 (m, 4H), 3.80 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 5.51 (d, 1H), 5.82 (d, 1H), 7.19 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.64-7.72 (m, 4H), 8.01 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 10.75 (s, 1H); ЖХ (метод A): t_R = 1.82 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 630.

(2S,4R)-*N*-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид

Схема 12



Стадия 1: (2S,4R)-1-*трет*-Бутил 2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S3)

К ледяному раствору (2S,4R)-1-*трет*-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (1.59 г) в DCM (20 мл) добавляли 1-хлор-N,N,2-триметил-1-пропениламин (998 мг, 1.1 экв.) по каплям с перемешиванием. Перемешивание продолжали в течение 3 ч при этой температуре, и затем добавляли твердый 6-бромпиридин-2-амин (1.3 г, 1.1 экв.) с

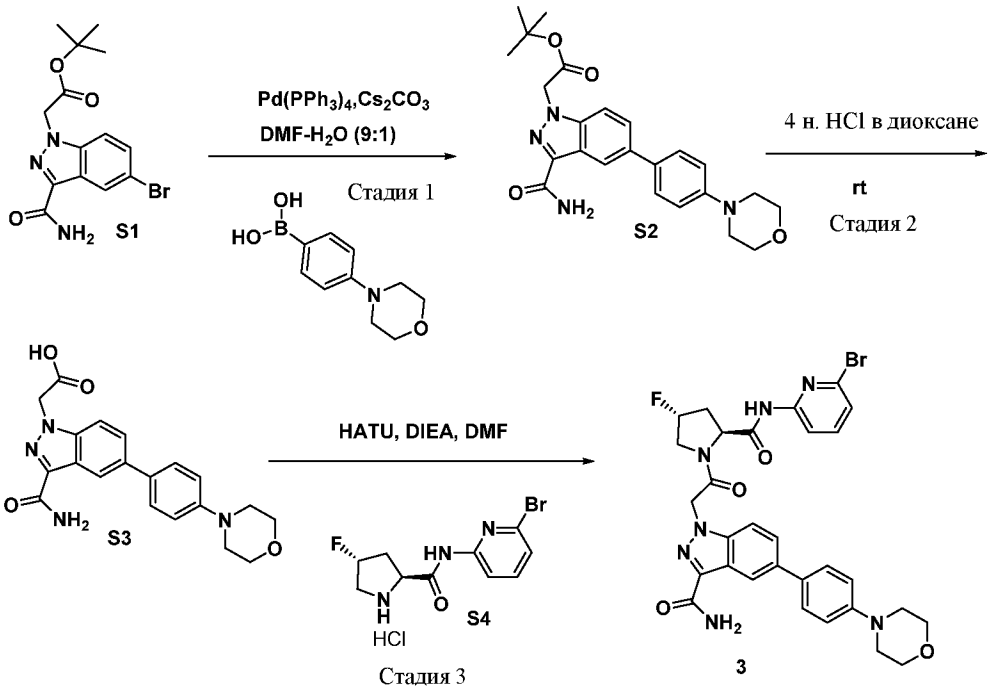
последующим добавлением DIEA (3.34 мл, 3 экв.). Охлаждающую баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь затем добавляли в воду (20 мл) и экстрагировали DCM (2 × 25 мл). Органический слой промывали последовательно водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл), водой (20 мл) и рассолом (20 мл), затем высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя гексанами/EtOAc) с получением (2S,4R)-1-*трет*-бутил 2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата.

Стадия 2: (2S,4R)-*N*-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (S4)

(2S,4R)-1-*трет*-Бутил 2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (1.5 г) переносили в 4 н. HCl в диоксане (25 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и оставшийся остаток использовали сразу на следующей стадии синтеза.

1-(2-((2S,4R)-2-((6-Бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(4-морфолинофенил)-1*H*-индазол-3-карбоксамид (3)

Схема 13



Стадия 1: *трет*-Бутил 2-(3-карбамоил-5-(4-морфолинофенил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (S2)

Смесь *трет*-бутил-2-(5-бром-3-карбамоил-1*H*-индазол-1-ил)ацетата (316 мг), (4-морфолинофенил)бороновой кислоты (224 мг), карбоната цезия (585 мг, 2 экв.), DMF (20 мл) и воды (2 мл) продували аргоном в сосуде высокого давления в течение 5 мин. Тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (45 мг) затем добавляли в атмосфере аргона, и сосуд высокого давления герметично закрывали и нагревали при 100°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 2: 2-(3-Карбамоил-5-(4-морфолинофенил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусная кислота (S3)

трет-Бутил 2-(3-карбамоил-5-(4-морфолинофенил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (сырой из предыдущей реакции) переносили в 4 н. HCl в диоксане (5 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

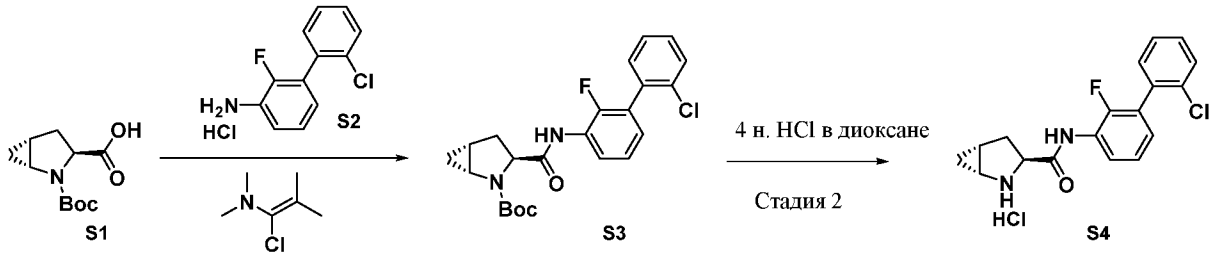
Стадия 3: 1-(2-((2S,4R)-2-((6-Бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(4-морфолинофенил)-1*H*-индазол-3-карбоксамид (3)

2-(3-Карбамоил-5-(4-морфолинофенил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусную кислоту (177 мг, 1 экв.) с предыдущей стадии растворяли в DMF (10 мл) и добавляли DIEA (0.25 мл). После этого добавляли (2S,4R)-*N*-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (118 мг, 1 экв.) при 5°C. Затем медленно добавляли HATU (248 мг) при этой же температуре, и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь затем добавляли в воду (50 мл + 10 г твердого NaCl) и экстрагировали DCM (2 × 20 мл). Органический слой промывали последовательно водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл), водой (20 мл) и рассолом (20 мл), затем высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя DCM/MeOH) с получением **3**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.07-2.22 (m, 1H), 2.49-2.61 (m, 1H), 3.12-3.18 (m, 4H), 3.73-3.78 (m, 4H), 3.86-4.09 (m, 1H), 4.13-4.25 (m, 1H), 4.66 (t, J = 8.4 Гц, 1H), 5.42-5.48 (m, 1H), 5.58-5.70 (m, 2H), 7.04 (t, J = 6.4 Гц, 1H), 7.31 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.35-7.52 (m, 1H), 7.50-7.58 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.63-7.75 (m, 4H), 8.02 (d, J = 8 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 10.99 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц,

DMSO-d_6): (основной) δ -175.70. ЖХ (метод A): t_R = 1.82 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 650.

(*1R,3S,5R*)-*N*-(2'-Хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид гидрохлорид

Схема 14



Стадия 1: (*1R,3S,5R*)-*трет*-Бутил 3-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (S3)

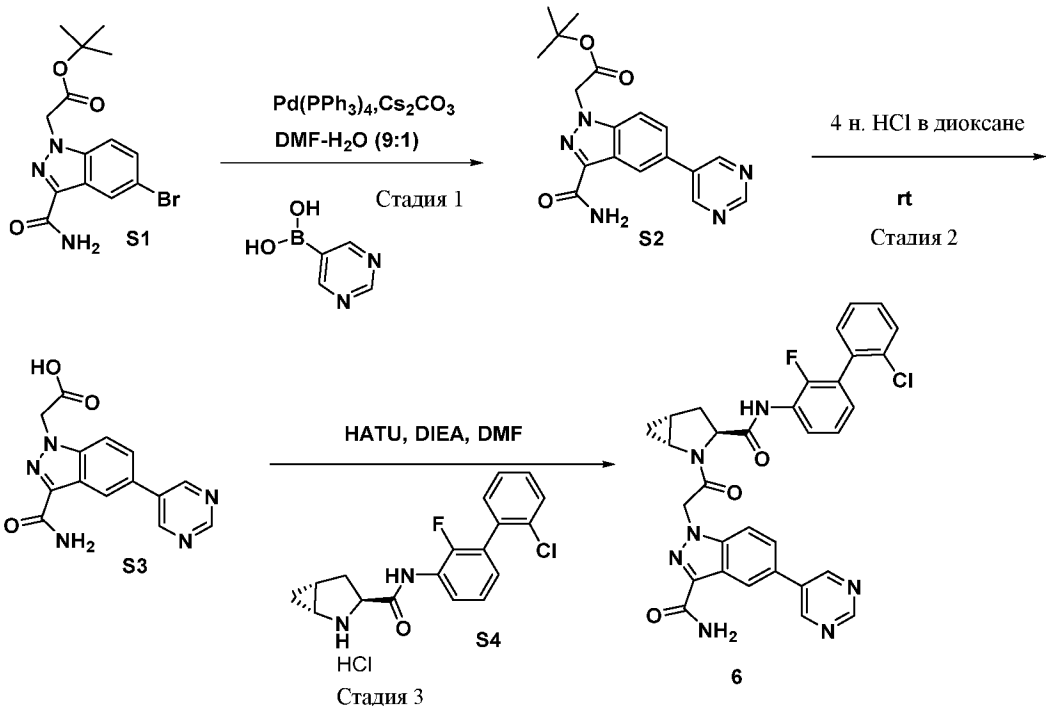
К ледяному раствору (*1R,3S,5R*)-*трет*-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновой кислоты (1.13 г) в DCM (20 мл) добавляли по каплям 1-хлор-N,N,2-триметил-1-пропениламин (731 мг, 1.1 экв.) с перемешиванием. Перемешивание продолжали в течение 3 ч при этой температуре, и затем добавляли твердый 2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-амин гидрохлорид (1.3 г, 1 экв.) с последующим добавлением DIEA (2.45 мл). Охлаждающую баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь затем добавляли в воду (20 мл) и экстрагировали DCM (2 × 25 мл). Органический слой промывали последовательно водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл), водой (20 мл) и рассолом (20 мл), затем высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя гексанами/EtOAc) с получением (*1R,3S,5R*)-*трет*-бутил 3-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата.

Стадия 2: (*1R,3S,5R*)-*N*-(2'-Хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид гидрохлорид (S4)

(*1R,3S,5R*)-*трет*-Бутил 3-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (700 мг) переносили в 4 н. HCl в диоксане (25 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и оставшийся остаток использовали сразу на следующей стадии синтеза.

1-(2-((*1R,3S,5R*)-3-((2'-Хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-3-карбоксамид (6)

Схема 15



Стадия 1: *трет*-Бутил 2-(3-карбамоил-5-(пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (S2)

Смесь *трет*-бутил-2-(5-бром-3-карбамоил-1*H*-индазол-1-ил)ацетата (211 мг), пиримидин-5-илбороновой кислоты (82 мг), карбоната цезия (391 мг, 2 экв.), DMF (9 мл) и воды (1.0 мл) продували аргоном в сосуде высокого давления в течение 5 мин. Тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (40 мг) затем добавляли в атмосфере аргона, и сосуд высокого давления герметично закрывали и нагревали при 100°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 2: 2-(3-Карбамоил-5-(пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусная кислота.

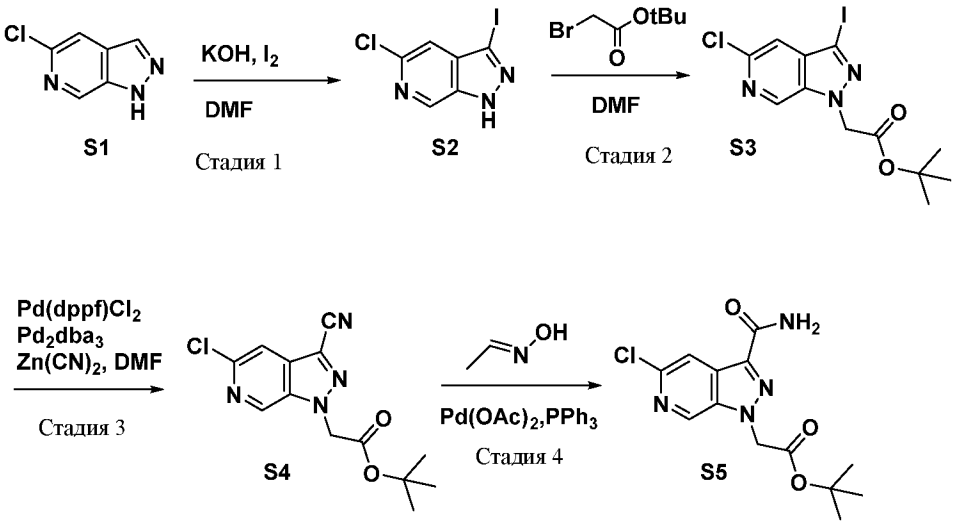
трет-Бутил 2-(3-карбамоил-5-(пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетат (сырой из предыдущей реакции) переносили в 4 н. HCl в диоксане (5 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 3: 1-(2-((*1R,3S,5R*)-3-((2'-Хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-3-карбоксамид (6)

2-(3-Карбамоил-5-(пиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусную кислоту (131 мг, 1 экв.) с предыдущей стадии растворяли в DMF (10 мл) и добавляли DIEA (0.33 мл, 5 экв.) с последующим добавлением (*1R,3S,5R)-N*-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида гидрохлорида (131 мг, 1 экв.) при 5°C. Затем медленно добавляли HATU (350 мг, 2.1 экв.) при этой же температуре, и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь затем добавляли в воду (25 мл + 5 г твердого NaCl) и экстрагировали DCM (2 × 15 мл). Органический слой промывали последовательно водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл), водой (10 мл) и рассолом (10 мл), затем высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя DCM/MeOH) с получением **6**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 0.73 (m, 1H), 1.07 (m, 1H), 1.26 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.28-2.35 (m, 2H), 3.78-3.83 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 5.52 (d, 1H), 5.84 (d, 1H), 7.07 (t, J = 6.4 Гц, 1H), 7.27 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.35-7.58 (m, 4H), 7.55 (d, 1H), 7.72-7.84 (m, 4H), 8.47 (s, 1H), 9.72 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): (основной) δ -126.54. ЖХ (метод A): t_R = 1.96 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M + H]+ 610.

трет-Бутил 2-(3-карбамоил-5-хлор-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетат

Схема 16



Стадия 1: 5-Хлор-3-иод-1H-пиразоло[3,4]пиридин (S2)

К раствору 5-хлор-1H-пиразоло[3,4-c]пиридина (15 г, 1 экв.) в DMF (150 мл) добавляли иод (37.2 г, 1.5 экв.) и гидроксид калия (13.7 г, 2.5 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и затем разбавляли 10% водным тиосульфатом натрия (250 мл) и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали рассолом и затем высушивали. Полученное твердое вещество (15 г) суспендировали с MTBE, фильтровали и высушивали.

Стадия 2: *трет*-Бутил 2-(5-хлор-3-иод-1H-пиразоло[3,4]пиридин-1-ил)ацетат (S3)

К смеси 5-хлор-3-иод-1H-пиразоло[3,4]пиридина (14 г, 1 экв.) и карбоната калия (8.3 г, 1.2 экв.) в DMF (140 мл) добавляли трет-бутилбромацетат (8.9 мл, 1.2 экв.) по каплям при комнатной температуре, и полученную в результате смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь затем выливали в воду и экстрагировали EtOAc; объединенные органические экстракты концентрировали под пониженным давлением. Полученный материал переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

Стадия 3: *трет*-Бутил 2-(5-хлор-3-циано-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетат (S4)

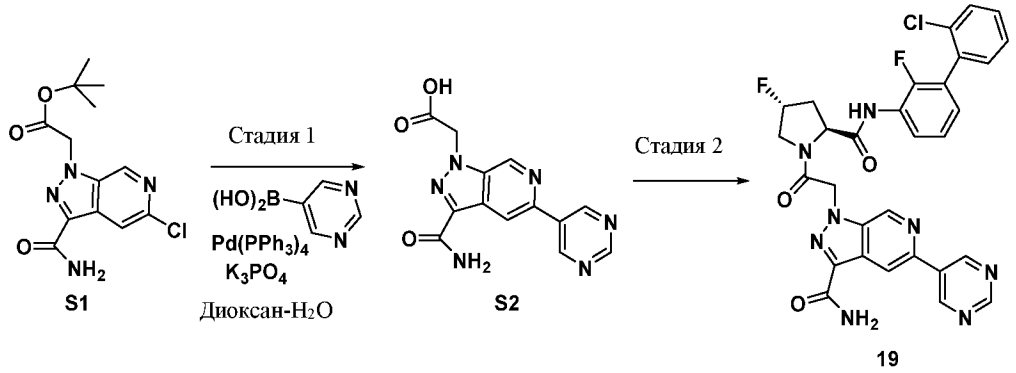
Смесь *трет*-бутил 2-(5-хлор-3-иод-1H-пиразоло[3,4]пиридин-1-ил)ацетата (12.5 г, 1 экв.), $Zn(CN)_2$ (4.5 г, 1.2 экв.), Pd (dppf)Cl_2 (2.6 г, 0.1 экв.), $Pd_2(dba)_3$ (2.9 г, 0.1 экв.), воды (25 мл) и DMF (125 мл) перемешивали при 100°C в течение 5 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и затем промывали последовательно водой, насыщенным водным $NaHCO_3$ и рассолом. Объединенный органический слой концентрировали под пониженным давлением. Сырой остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: трет-Бутил 2-(3-карбамоил-5-хлор-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетат (S5)

Смесь *трет*-бутил 2-(5-хлор-3-циано-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетата (5.7 г, 1 экв.), ацетальдоксима (2.3 г, 2 экв.), $Pd(OAc)_2$ (0.22 г, 0.05 экв.) и PPh_3 (0.54 г, 0.1 экв.) в водном этаноле (143 мл, H_2O/EtOH (29 мл/114 мл) нагревали до 90°C в течение 3 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали через целит, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (3.5 г).

1-(2-((2S,4R)-2-((2'-Хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-3-карбоксамид (19)

Схема 17



Стадия 1: 2-(3-Карбамоил-5-(пиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)уксусная кислота (S2)

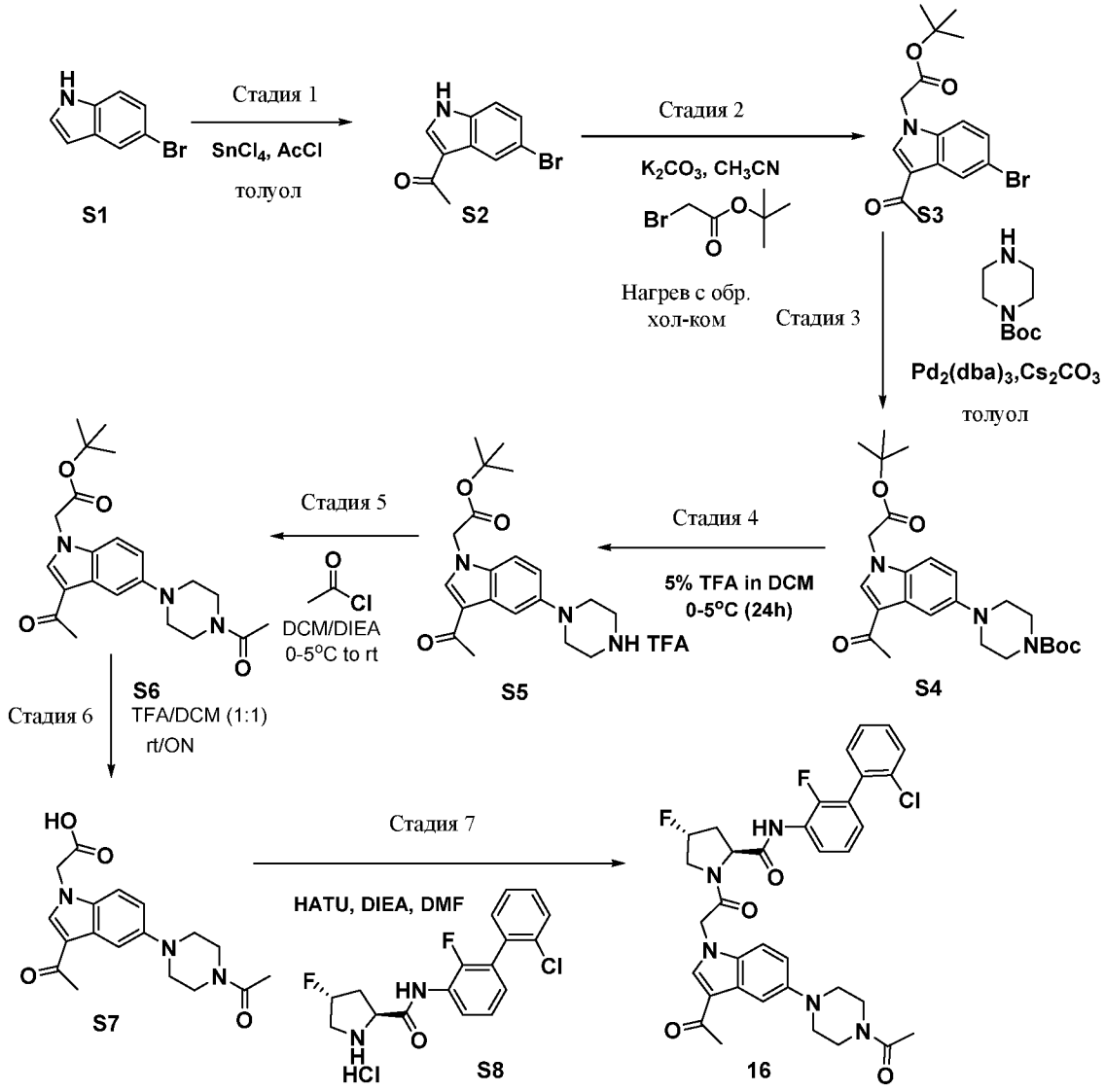
Смесь трет-бутил 2-(3-карбамоил-5-хлор-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетата (311 мг, 1 ммоль), пиримидин-5-илбороновой кислоты (248 мг, 2 ммоль), K_3PO_4 (634 мг, 3 ммоль), диоксана (9 мл) и воды (1 мл) дегазировали и заполняли аргоном три раза. К этой смеси добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (58 мг, 0.05 ммоль) в атмосфере аргона, и реакционную смесь нагревали на 85°C масляной бане на протяжении ночи. Дополнительный $Pd(PPh_3)_4$ (58 мг, 0.05 ммоль) добавляли К раствору и реакционную смесь выдерживали при 85°C в течение дополнительных 24 ч. Реакцию охлаждали до комнатной температуры, и летучие вещества удаляли под пониженным давлением. Оставшийся остаток подкисляли 10% водной лимонной кислотой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой удаляли, и водную фазу выпаривали досуха. Оставшееся твердое вещество загружали на слой силикагеля и промывали метанолом. Раствор метанола концентрировали и выпаривали вместе с толуолом. Полученное твердое вещество высушивали под высоким вакуумом и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: 1-(2-((2S,4R)-2-((2'-Хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-3-карбоксамид (19)

К смеси 2-(3-карбамоил-5-(пиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (77 мг, 0.26 ммоль), HATU (120 мг, 0.32 ммоль, 1.2 экв.), (2S,4R)-N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида (96 мг, 0.26 ммоль) и DMF (2.5 мл) добавляли DIEA (0.15 мл, 0.86 ммоль) при комнатной температуре.

Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, и затем летучие вещества удаляли под пониженным давлением. Оставшийся остаток подвергали препаративной ВЭЖХ с получением 40.9 мг указанного в заголовке продукта. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.17-2.25 (m, 1H), 2.49-2.57 (m, 1H), 3.86-3.99 (m, 1H), 4.13-4.22 (m, 1H), 4.73 (t, J = 8.4 Гц, 1H), 5.57-5.61 (m, 1H), 5.65-5.84 (m, 2H), 6.99 (t, J = 6.4 Гц, 1H), 7.14 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.28-7.42 (m, 4H), 7.50-7.58 (m, 1H), 7.83-7.92 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.38 (s, 2H), 9.95 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ -126.77, -175.85. ЖХ (метод A): t_R = 2.47 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 617.

Схема 18: Синтез (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (16)



Стадия 1: 1-(5-Бром-1H-индол-3-ил)этанон (S2)

1-(5-Бром-1*H*-индол-3-ил)этанон получали из 5-броминдола в соответствии со способом MacKay *et al.* (MacKay, J. A.; Bishop, R.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3421-3424.)

Стадия 2: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индол-1-ил)ацетат (S3)

Смесь 1-(5-бром-1H-индол-3-ил)этанона (3.9 г, 16.4 ммоль), *трет*-бутилбромацетата (2.63 мл (18.02 ммоль) и карбоната калия (2.50 г, 18.02 ммоль) в безводном ацетонитриле (80 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до

комнатной температуры, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток переносили в 1:1 смесь DCM и воды (100 мл:100 мл). Оба слоя разделяли, и органический слой промывали водой (2 × 100 мл). Окончательно органический слой высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Полученный в результате остаток перемешивали с 50 мл гептана в течение 30 мин, охлаждали на ледяной бане, и твердое вещество фильтровали, промывали холодным гептаном (10 мл). Твердое вещество высушивали под высоким вакуумом с получением *трет*-бутил 2-(3-ацетил-5-бром-1*H*-индол-1-ил)ацетата (5.6 г).

Стадия 3: трет-Бутил 4-(3-ацетил-1-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат (S4)

Смесь *трет*-бутил 2-(3-ацетил-5-бром-1*H*-индол-1-ил)ацетата (379 мг), *трет*-бутил пиперазин-1-карбоксилата (223 мг, 1.2 экв.), карбоната цезия (489 мг, 1.4 экв.), (S)-(-)-2,2-бис(дифенилфосфино)-1,1-бинафтила (40 мг) и толуола (8 мл) продували аргоном в течение 5 мин. Трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (40 мг) затем добавляли в атмосфере аргона, и реакционную смесь нагревали при 100°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (градиент EtOAc в гексанах) с получением трет-бутил 4-(3-ацетил-1-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (89 мг).

Стадия 4: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(пиперазин-1-ил)-1H-индол-1-ил)ацетат, TFA соль (S5)

трет-Бутил 4-(3-ацетил-1-(2-(*трет*-бутокси)-оксоэтил-1*H*-индол-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат (65 мг) переносили в 5% TFA (0.5 мл) в DCM (10 мл) при 0–5°C, и полученную в результате смесь перемешивали при 0–5°C в течение 24 ч. Растворитель затем удаляли под пониженным давлением, и оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 5: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-1H-индол-1-ил)ацетат (S6)

TFA соль трет-бутил 2-(3-ацетил-5-(пиперазин-1-ил)-1H-индол-1-ил)ацетата со стадии 4 растворяли в DCM (4 мл) и добавляли DIEA (0.14 мл, избыток), затем с последующим добавлением AcCl (0.02 мл, 1 экв.) при 0–5°C. После перемешивания в течение 10 мин реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и водой (4 мл). Слой EtOAc отделяли, промывали рассолом (15 мл), высушивали (Na_2SO_4), и выпаривали досуха под пониженным давлением. Оставшийся материал сразу использовали на следующей стадии.

Стадия 6: 2-(3-Ацетил-5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-1H-индол-1-ил)уксусная кислота (S7)

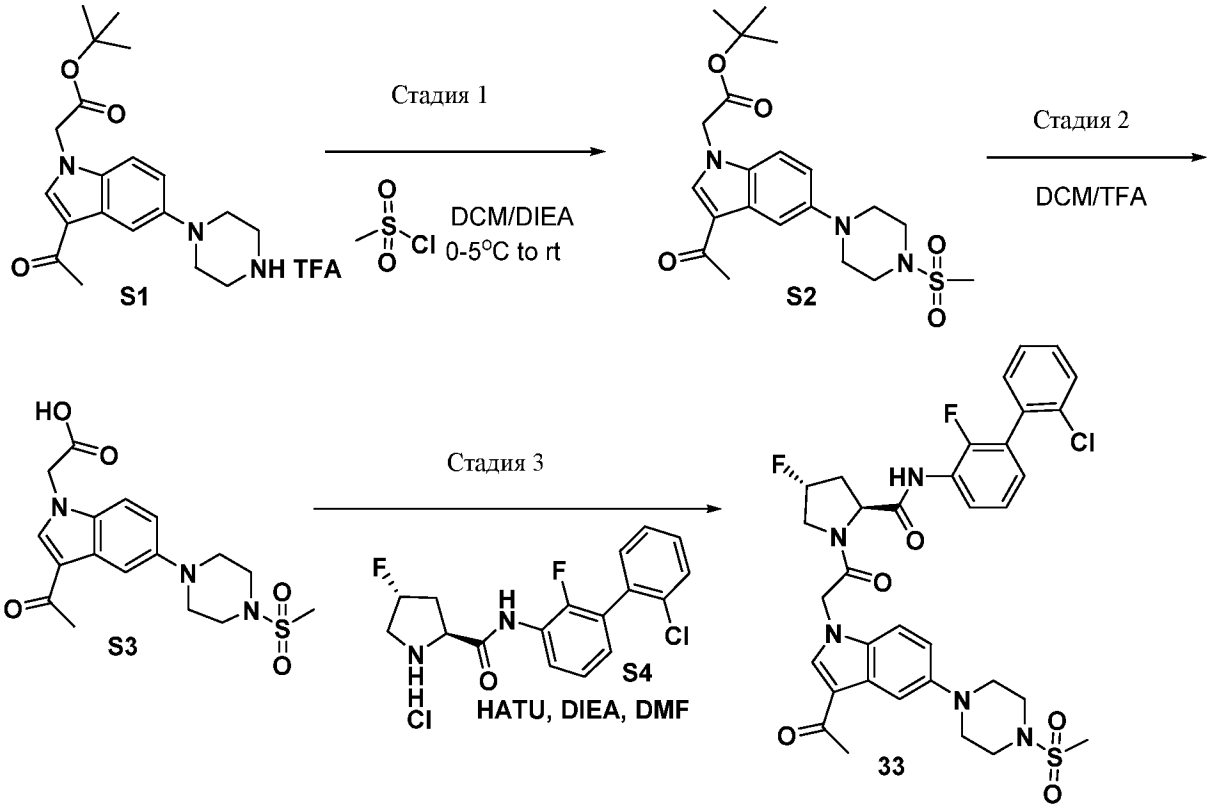
трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-1H-индол-1-ил)ацетат с предыдущей стадии растворяли в DCM (5 мл) и добавляли TFA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Растворитель затем удаляли под пониженным давлением, и оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 7: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S8)

К раствору 2-(3-ацетил-5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты со стадии 6 в DMF (5 мл) добавляли DIEA (0.13 мл, 3 экв.) с последующим добавлением (2S,4R)-N-(3-хлор-(2S,4R)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида (108 мг, 1.1 экв.). Затем медленно добавляли HATU (120 мг, 1.2 экв.), и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь затем добавляли в воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 15 мл). Отделенный органический слой промывали последовательно водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл), водой (10 мл) и рассолом (10 мл), затем высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюируя DCM/CH_3OH) с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.18 (s, 3H), 2.24-2.41 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.64-2.78 (m, 1H), 3.08-3.19 (m, 4H), 3.69-3.80 (m, 4H), 3.91-4.09 (m, 1H), 4.16-4.27 (m, 1 H), 4.78 (t, J = 8 Гц, 1H), 5.16 (d, J = 17 Гц, 1H), 5.26 (d, J = 17 Гц, 1H), 5.45-5.61 (m, 1H), 7.04-7.08 (m, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.38-7.47 (m, 4H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.86-7.90 (s, 1H), 7.93-7.98 (m, 1H), 8.12 (s, 1H),; ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ -128.56, -178.51. ЖХ (метод A): t_R = 2.30 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 664.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (33)

Схема 19.



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)-1H-индол-1-ил)ацетат (S2)

TFA соль трет-бутил 2-(3-ацетил-5-(пиперазин-1-ил)-1H-индол-1-ил)ацетата (90 мг) растворяли в DCM (4 мл). К этому раствору добавляли DIEA (0.14 мл) с последующим добавлением метилсульфонилхлорида (0.06 мл) при 0–5°C. После перемешивания в течение 10 мин реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и водой (4 мл). Отделенный органический слой промывали рассолом (15 мл), высушивали (Na_2SO_4), и выпаривали досуха под пониженным давлением. Оставшийся материал сразу использовали на следующей стадии.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)-1H-индол-1-ил)уксусная кислота (S3)

трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)-1H-индол-1-ил)ацетат растворяли в DCM (5 мл) и добавляли TFA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре, и затем растворитель удаляли при

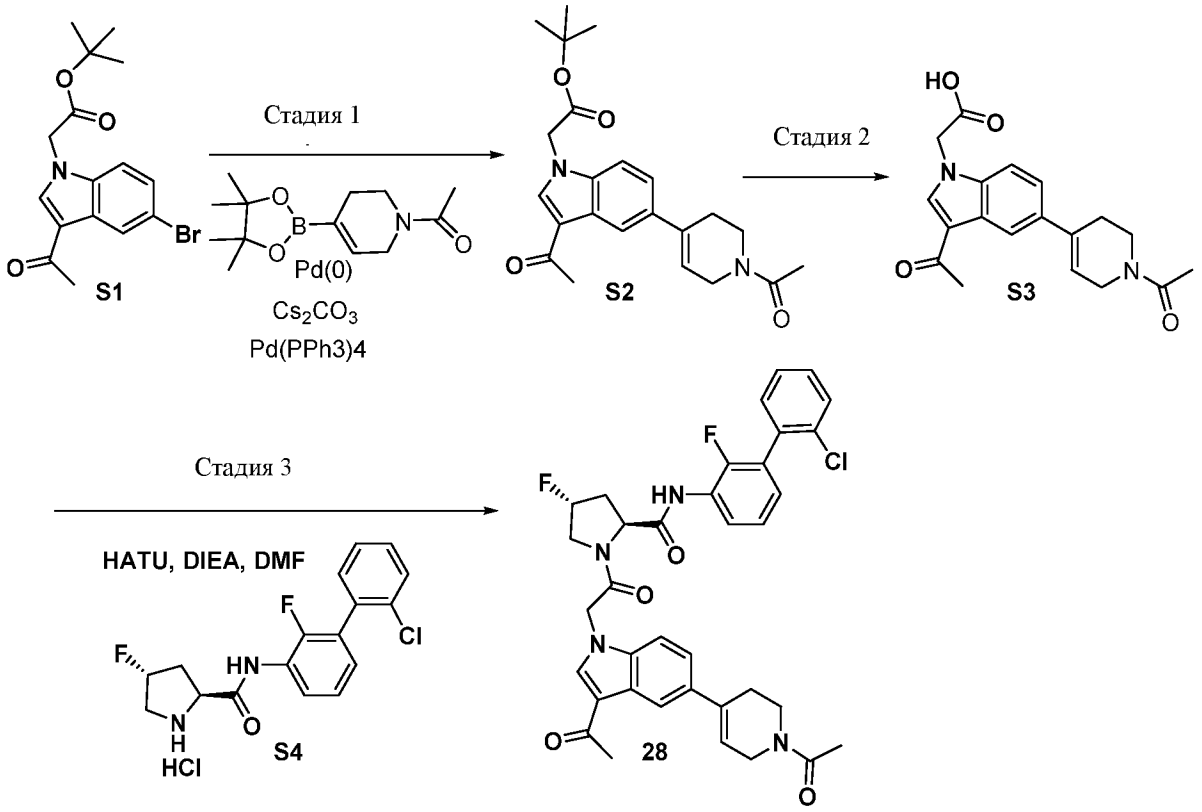
пониженном давлении. Указанное в заголовке соединение сразу использовали на следующей стадии.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (33)

DIEA (0.17 мл, 4 экв.) с последующим добавлением (2S,4R)-N-(3-хлор-(2S,4R)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида (102 мг, 1.1 экв.) добавляли к раствору 2-(3-ацетил-5-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты в DMF (5 мл). Затем медленно добавляли HATU (120 мг, 1.2 экв.), и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь затем добавляли в воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 15 мл). Органический слой промывали последовательно водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл), водой (10 мл) и рассолом (10 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.18 (s, 3H), 2.27-2.42 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.67-2.80 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 3.52 (m, 8H), 3.95-4.29 (m, 2H), 4.78 (t, J = 8 Гц, 1H), 5.21 (d, J = 18 Гц, 1H), 5.35 (d, J = 18 Гц, 1H), 5.42-5.63 (m, 1H), 7.04-7.08 (m, 1H), 7.14-7.20 (m, 1H), 7.22-7.29 (m, 1H), 7.30-7.42 (m, 3H), 7.43-7.51 (m, 3H), 7.93-7.96 (m, 1H), 8.15 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ -128.49, -178.41. ЖХ (метод А): t_R = 2.09 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 698.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (28)

Схема 20.



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетат (S2)

Смесь *трет*-бутил 2-(3-ацетил-5-бром-1*H*-индол-1-ил)ацетата (113 мг, 0.32 ммоль), 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)этанона (80 мг, 0.32 ммоль), карбоната цезия (209 мг, 0.64 ммоль) и DMF (10 мл) продували аргоном в сосуде высокого давления в течение 5 мин. Тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (18 мг, 0.016 ммоль) затем добавляли в атмосфере аргона, и сосуд высокого давления герметично закрывали и нагревали при 90°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Оставшийся сырой продукт использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индол-1-ил)уксусная кислота (S3)

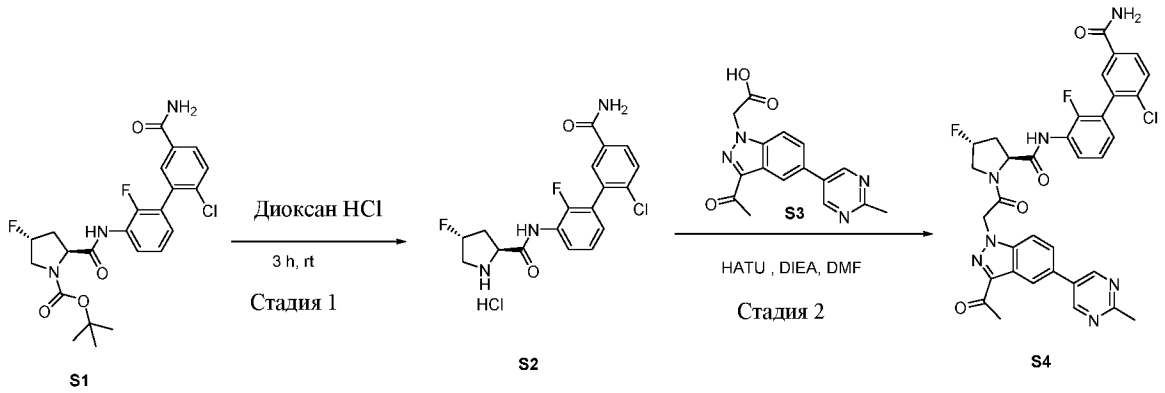
трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетат переносили в 4 н. HCl в диоксане (10 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Растворитель затем удаляли под пониженным давлением, и указанное в заголовке соединение использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (28)

Указанное в заголовке соединение получали из 2-(3-ацетил-5-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты (100 мг, 0.29 ммоль) и (2S,4R)-N-(3-хлор-(2S,4R)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида (110 мг, 0.29 ммоль) способом, аналогичным описанному выше для (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.05-2.07 (s, 3H), δ 2.31-2.38 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.50-2.70 (m, 3H), 3.73-3.79 (m, 2H), 4.01-4.31 (m, 4H), 4.85 (t, J = 8.4 Гц, 1H), 5.28-5.50 (m, 2H), 5.64 (d, J = 52.8 Гц, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.16 (t, J = 6.8 Гц, 1H), 7.31 (t, J = 7.6 Гц, 1H),7.41-7.68 (m, 6H), 8.04 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 8.30 (d, J = 8 Гц, 1H), 8.35 (s, 1H), 10.05 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ -126.64, -175.81. ЖХ (метод A): t_R = 2.07 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 659.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(5'-карбамоил-2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид

Схема 21



Стадия 1: (2S,4R)-N-(5'-Карбамоил-2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (S2)

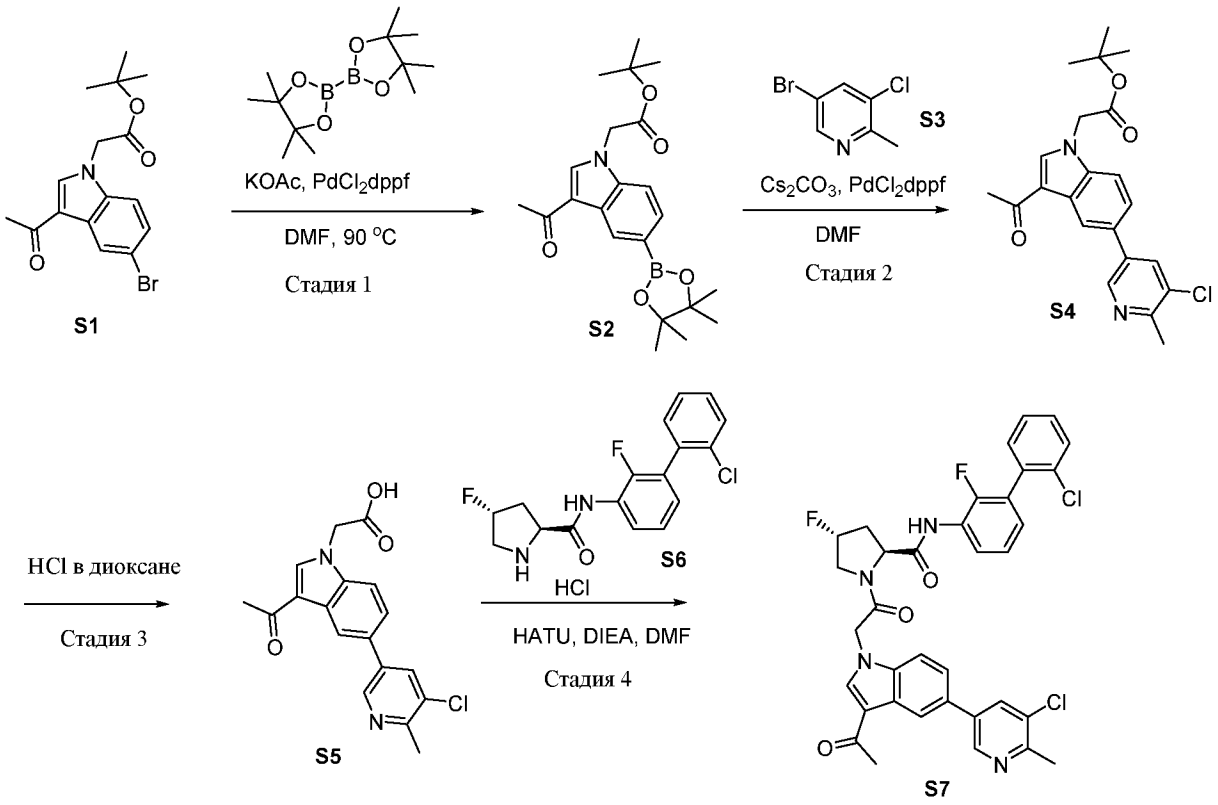
К раствору соединения **S1** (1 экв.) в 1,4-диоксане (3 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли 4 н. HCl в 1,4-диоксане (10 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое сразу использовали на следующей стадии.

Стадия 2: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(5'-карбамоил-2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S3)

К раствору соединения **S2** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусную кислоту (**S3**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь быстро охлаждали водой (30 об.), экстрагировали DCM, промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **S4**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10.01 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (t, J = 18.8 Гц, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.86 (m, 3H), 7.68 (d, J = 12.8 Гц, 1H), 7.45 (s,1H), 7.25 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.12 (t, J = 6.8 Гц, 1H), 5.85 (d, J = 17.20 Гц, 1H), 5.66-5.51 (m, 2H), 4.78 (t, J = 8.40 Гц, 1H), 4.30-4.21 (m, 1H), 4.09-3.97 (m, 1H), 2.7 (s, 3H), 2.6 (s, 3H), 2.56-2.51 (m, 1H), 2.30-2.14 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.67. ЖХ (метод A): t_R = 1.68 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 672.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)-1*H*-индол-1-ил)ацетил)-*N*-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид

Схема 22



Стадия 1: *трет*-Бутил 2-(3-ацетил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-индол-1-ил)ацетат (S2)

Смесь *трет*-бутил 2-(3-ацетил-5-бром-1*H*-индол-1-ил)ацетата (**S1**, 1.35 г, 1 экв.), 4,4,4’4’,5,5,5’,5’-октаметил-2,2’-би(1,3,2диоксаборолан) (1.2 г, 1.1 экв.) и ацетата калия (1.13 г, 3 экв.) в DMF (50 мл) продували аргоном в течение 5 мин. Затем добавляли 1,1’-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий (II) (188 мг, 0.06 экв.) в атмосфере аргона, и реакционную смесь нагревали при 90°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (70 мл) и водой (30 мл). Органический слой затем отделяли, промывали рассолом (3 × 35 мл), высушивали и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc в гексанах, градиент) с получением 975 мг (выход 64%) *трет*-бутил 2-(3-ацетил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-индол-1-ил)ацетата (**S2**).

Стадия 2: *трет*-Бутил 2-(3-ацетил-5-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)-1*H*-индол-1-ил)ацетат (S4)

Смесь *трет*-бутил 2-(3-ацетил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-индол-1-ил)ацетата (**S2**, 100 мг, 1 экв.), 5-бром-3-хлор-2-метилпиридина (**S3**, 62 мг, 1.2 экв.) и карбоната цезия (230 мг, 2.8 экв.) в DMF (8 мл) продували аргоном в течение 5 мин. Затем добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий (II) (14 мг, 0.06 экв.) в атмосфере аргона, и реакционную смесь нагревали до 90°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (20 мл) и водой (10 мл). Органический слой затем отделяли, промывали рассолом (3 × 15 мл), высушивали, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (5% MeOH в DCM) с получением 100 мг *трет*-бутил 2-(3-ацетил-5-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)-1*H*-индол-1-ил)ацетата (**S4**) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3: 2-(3-Ацетил-5-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)-1*H*-индол-1-ил)уксусная кислота (S5)

трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)-1*H*-индол-1-ил)ацетат (**S4**) с предыдущей стадии переносили в 4 н. HCl диоксан (10 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и указанное в заголовке соединение использовали сразу на следующей стадии синтеза.

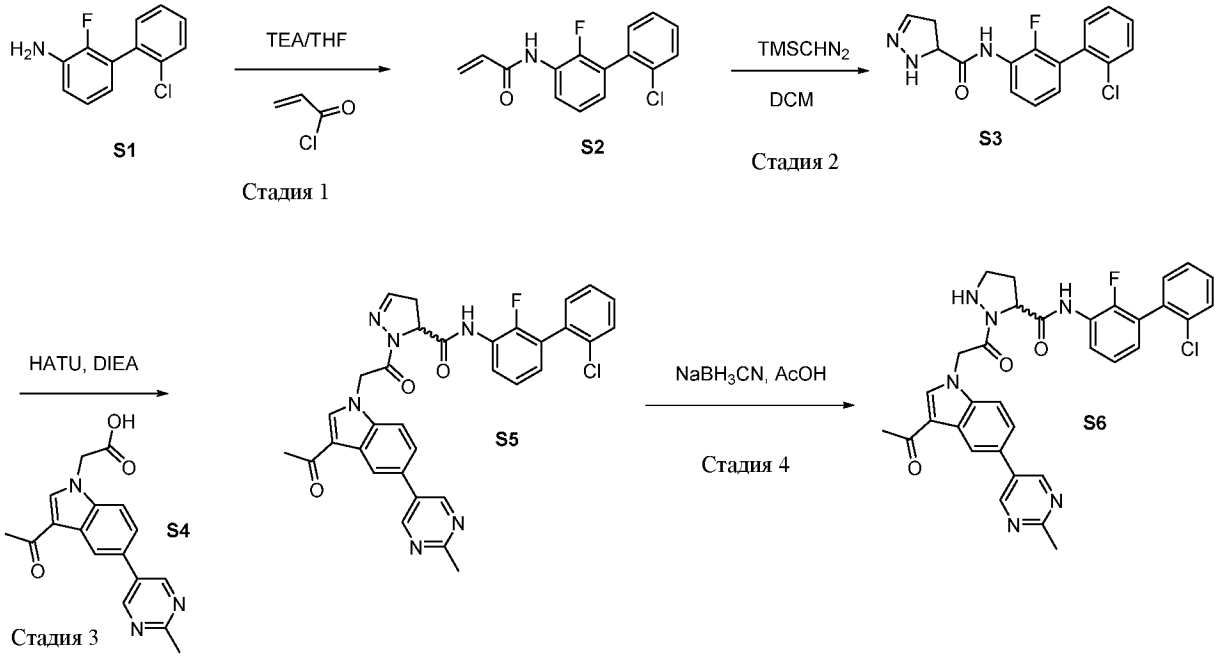
Стадия 4: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)-1*H*-индол-1-ил)ацетил)-*N*-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S7)

2-(3-Ацетил-5-(5-хлор-6-метил-3-ил)-1*H*-индол-1-ил)уксусную кислоту (**S5**, 100 мг, 1 экв.) с предыдущей стадии растворяли в DMF (10 мл) и добавляли iPr_2NEt (0.17 мл, 3 экв.) с последующим добавлением (2S,4R)-N-(3-хлор-(2S,4R)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида (**S6**, 110 мг, 0.95 экв.). Затем добавляли HATU (122 мг, 1 экв.), и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. После завершения реакции, которую контролировали с помощью ВЭЖХ, реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и водой (10 мл). Отделенный органический слой промывали рассолом (3 × 15 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения **S7** (81 мг, выход 40%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.13-

2.30 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.58-2.68 (m, 1H), 3.91-4.08 (m, 1H), 4.12-4.25 (m, 1 H), 4.73 (t, J = 8 Гц, 1H), 5.29 (d, J = 20 Гц, 1H), 5.46 (d, J = 20 Гц, 1H), 5.43-5.55 (m, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H),7.27-7.72 (m, 6H), 7.91-8.00 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.97 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ -126.65, -175.78. ЖХ (метод А): t_R = 2.61 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 661.

***rac*-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индол-1-ил)ацетил)-*N*-(2'-хлор-2-фтор--[1,1'бифенил]-3-ил)пиразолидин-3-карбоксамид**

Схема 23



Стадия 1: *N*-(2'-Хлор-2-фтор-[1,1'бифенил]-3-ил)акриламид (S2)

К раствору 2'хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-амина (328 мг) и TEA (0.53 мл, 1.2 экв.) в THF (5 мл) добавляли акрилоилхлорид (0.12 мл, 1.2 экв.) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл), промывали HCl (1 н., 1 мл), экстрагировали EtOAc (10 мл), и объединенные органические слои высушивали, фильтровали и выпаривали досуха. Сырой остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (EtOAc в гексанах, градиент) с получением *N*-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'бифенил]-3-ил)акриламида в виде белого твердого вещества (299 мг, 86%).

Стадия 2: *N*-(2'-Хлор-2-фтор-[1,1'бифенил]-3-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксамид (S3)

К раствору *N*-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'бифенил]-3-ил)акриламида (299 мг) в смеси толуола (15 мл) и гексанов (10 мл) добавляли триметилсилилдиазометан (1.1 мл, 2 М в гексанах, 2 экв.).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Летучие вещества удаляли под пониженным давлением и затем добавляли DCM (15 мл) с последующим добавлением TFA (0.1 мл, 1.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, быстро охлаждали 5% водн. $NaHCO_3$ и экстрагировали DCM (15 мл). Органический слой высушивали и выпаривали досуха. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc в гексанах, градиент) с получением *N*-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'бифенил]-3-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксамида (100 мг, 31%) в виде прозрачного масла.

Стадия 3: *rac*-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индол-1-ил)ацетил)-*N*-(2'-хлор-2-фтор--[1,1'бифенил]-3-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксамид (S5)

2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индол-1-ил)уксусную кислоту (93 мг) растворяли в DMF (10 мл) и iPr_2NEt (0.15 мл, 3 экв.). После этого добавляли *N*-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'бифенил]-3-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксамид (**250**, 100 мг, 1.03 экв.). Затем медленно добавляли HATU (130 мг, 1.2 экв.), и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь добавляли в воду (20 мл), экстрагировали DCM (2 × 25 мл). Органический слой промывали водой (20 мл) и рассолом (2 × 20 мл), затем высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (MeOH/DCM) с получением 1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2фтор--[1,1'бифенил]-3-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксамида (35 мг, 19%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.49 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 3.15-3.21 (m, 1H), 3.65-3.79 (m, 2H), 5.11-5.16 (m, 1H), 5.61 (br, 2H), 7.08-7.12 (m, 1H), 7.41-7.52 (m, 4H), 7.62 (br, 3H), 7.99-8.03 (m, 1H), 8.45 (d, J = 7.8 Гц, 2H), 9.00 (s, 2H) 10.2 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ -128.78. ЖХ (метод A): t_R = 2.09 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 609.

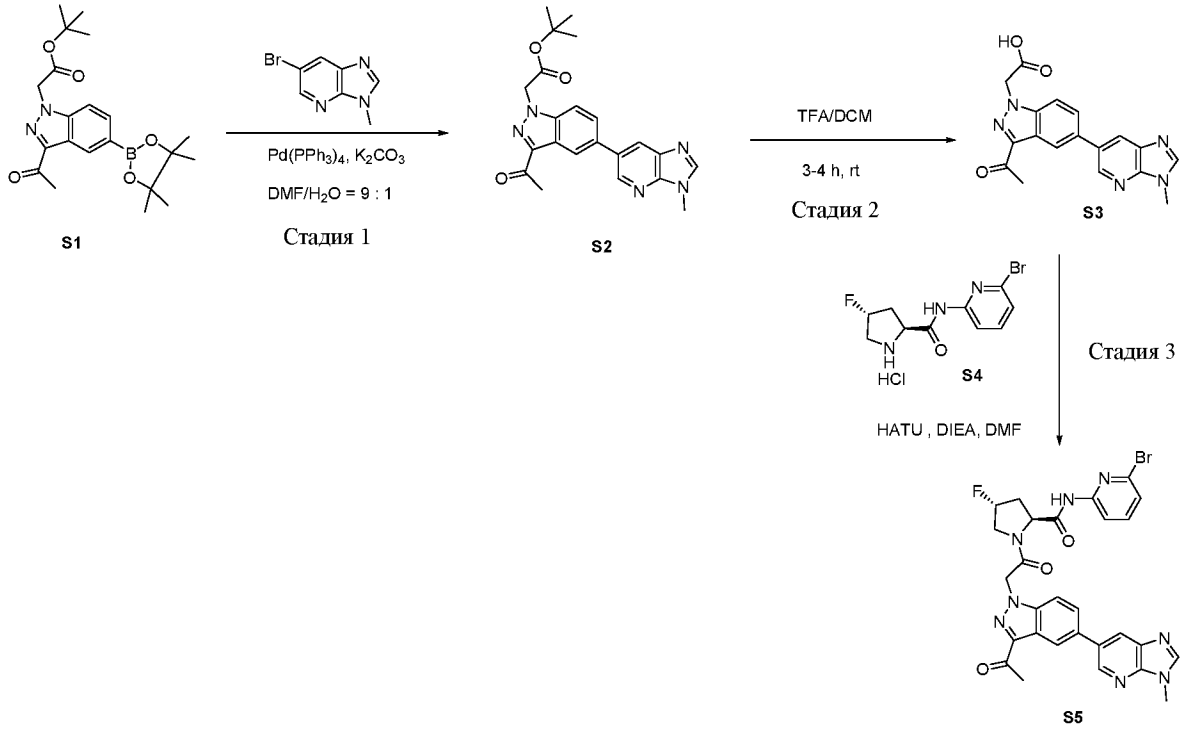
Стадия 4: *rac*-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индол-1-ил)ацетил)-*N*-(2'-хлор-2-фтор--[1,1'бифенил]-3-ил)пиразолидин-3-карбоксамид (S6)

К раствору *rac*-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индол-1-ил)ацетил)-*N*-(2'-хлор-2-фтор--[1,1'бифенил]-3-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоксамида (30 мг) в ледяной уксусной кислоте (5 мл) добавляли $NaCNBH_3$ (6 мг, 2 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и летучие вещества удаляли под вакуумом. Оставшийся материал обрабатывали EtOAc (8 мл) и насыщенным водным K_2CO_3 (5 мл).

Органический слой отделяли, высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ (MeCN в воде, градиент) с получением TFA соли *rac*-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индол-1-ил)ацетил)-*N*-(2'-хлор-2-фтор--[1,1'бифенил]-3-ил)пиразолидин-3-карбоксамида (5.3 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.22 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.05-3.12 (m, 1H), 3.45-3.51 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 5.02-5.11 (m, 1H), 5.55 (br, 2H), 6.89 (m, 1H), 7.08-7.12 (m, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.38-7.49 (m, 6H), 7.61 (br, 1H), 7.94-8.01 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.39 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ -126

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид

Схема 24



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S2)

К раствору 6-бром-3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (**S1**, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S2**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S3)

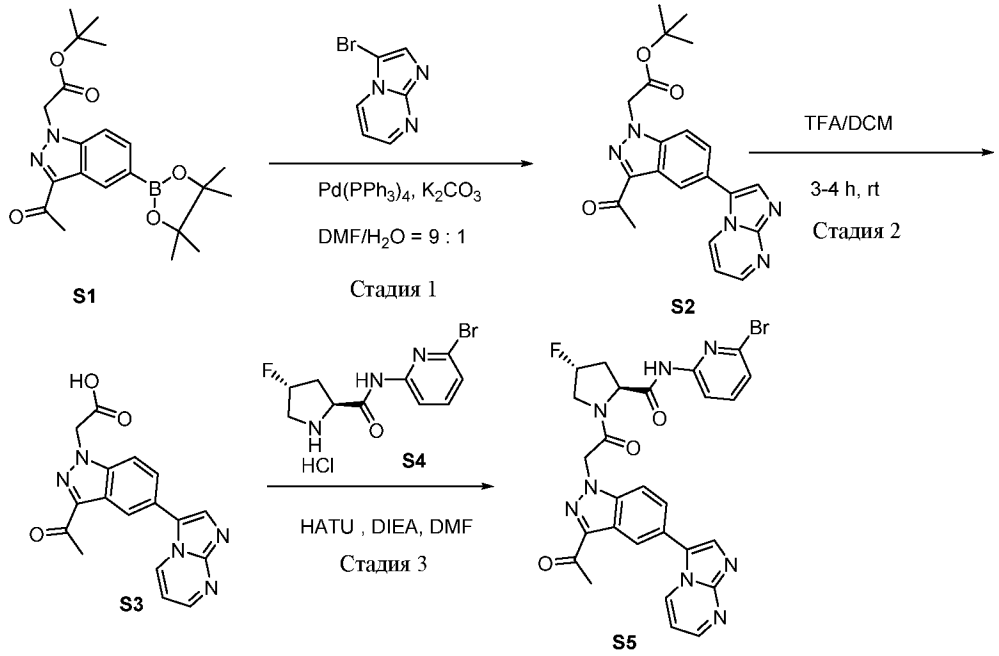
К раствору соединения **S2** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S5)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **S5**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 11.00 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.71 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.32 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 5.84 (d, J = 17.20 Гц, 1H), 5.65 (d, J = 17.20 Гц, 1H), 5.62-5.50 (m, 1H), 4.68 (t, J = 8.4 Гц, 1H), 4.25 (dd, J = 22.40, 12.40 Гц, 1H), 4.0 (dd, J =43.1, 23.8 Гц, 1H), 3.9 (s, 3H), 2.7 (s, 3H), 2.61-2.58 (m, 1H), 2.26-2.10 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.67. ЖХ (метод A): t_R = 1.95 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 619.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(имидазо[1,2-a]пиримидин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (259)

Схема 25



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(имидазо[1,2-a]пиримидин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S2)

К раствору 3-бромимидазо[1,2-a]пиримидина (**2**, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S2**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(имидазо[1,2-a]пиримидин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S3)

К раствору соединения **S2** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (10 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

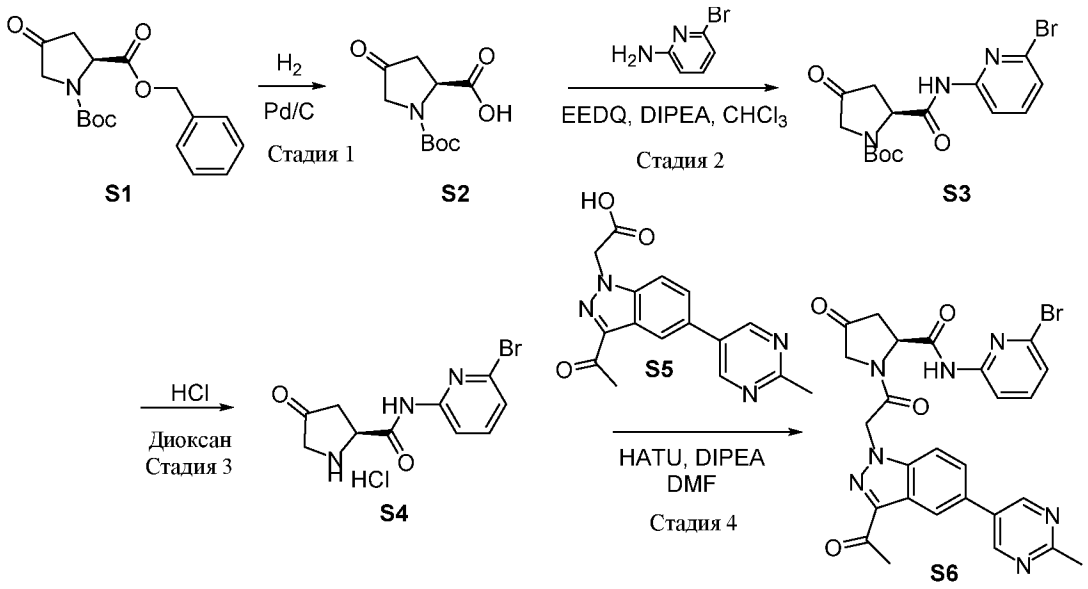
Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(имидазо[1,2-a]пиримидин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S5)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток

очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **S5**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 11.00 (s, 1H), 8.96 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 8.61-8.60 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.71 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 5.87 (d, J = 17.20 Гц, 1H), 5.67 (d, J = 17.20 Гц, 1H), 5.63-5.50 (m, 1H), 4.69 (t, J = 8.40 Гц, 1H), 4.3 (dd, J = 22.6, 12.4 Гц, 1H), 4.0 (dd, J = 37.5, 12.4 Гц, 1H), 2.7 (s, 3H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.26-2.12 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.66. ЖХ (метод А): t_R = 2.47 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 605.

(S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-оксопирролидин-2-карбоксамид

Схема 26



Стадия 1: (S)-1-(трет-Бутоксикарбонил)-4-оксопирролидин-2-карбоновая кислота (S2)

К раствору соединения **S1** (0.16 г, 0.5 ммоль) в безводном EtOH (10 мл) добавляли 10% Pd/C (0.05 г). Полученную в результате смесь дегазировали дважды и перемешивали в атмосфере H_2 (балонный) в течение 2 ч. После фильтрования фильтрат концентрировали с получением соединения **S2** (0.10 г, выход 87%). ЖХ/МС: m/z 230 $(M+H)^+$.

Стадия 2: (S)-трет-Бутил 2-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-4-оксопирролидин-1-карбоксилат (S3)

К смеси соединения **S2** (0.10 г, 0.43 ммоль), 6-бромпиридин-2-амина (0.076 г, 0.43 ммоль) и DIPEA (0.15 мл, 0.87 ммоль) в $CHCl_3$ (5 мл) добавляли EEDQ (0.22 г, 0.87 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 80°C на протяжении ночи. Реакционную

смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя петролейным эфиром/этилацетатом = 10:1) с получением соединения **S3** (0.08 г, выход 48%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС: m/z 384 $(M+H)^+$.

Стадия 3: (S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-оксопирролидин-2-карбоксамид (S4)

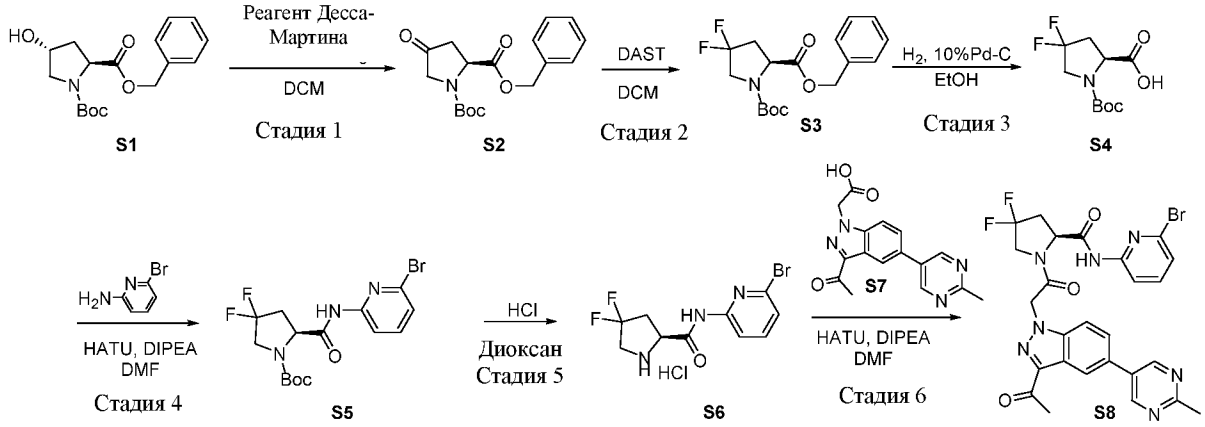
К раствору соединения **S3** (0.08 г, 0.2 ммоль) в диоксане (2 мл) при комнатной температуре добавляли насыщенный раствор HCl/диоксан (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем концентрировали с получением соединения **S4** (0.06 г, выход 95%). ЖХ/МС: m/z 284 $(M+H)^+$.

Стадия 4: (S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-оксопирролидин-2-карбоксамид (S6)

К раствору соединения **S5** (60 мг, 0.19 ммоль), соединения **S4** (58 мг, 0.19 ммоль) и DIPEA (0.06 мл, 0.38 ммоль) в DMF (2 мл) при комнатной температуре добавляли HATU (0.14 г, 0.38 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (элюируя CH_3CN/вода) с получением соединения **S6** (20 мг, выход 19%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР: 8.99 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 5.23 (dd, J = 24 Гц, 16 Гц, 2H), 5.11 (d, J = 8 Гц, 1H), 4.14 (d, J = 16 Гц, 1H), 3.99 (d, J = 16 Гц, 1H), 2.84 (d, J = 16 Гц, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.70–2.65 (m, 1H), 2.62 (s, 3H). ЖХ/МС: m/z 576$(M+H)^+$.

(S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4,4-дифторпирролидин-2-карбоксамид

Схема 27



Стадия 1: (S)-2-бензил 1-трет-бутил 4-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилат (S2)

К раствору соединения **S1** (3.2 г, 10 ммоль) в безводном DCM (100 мл) при 0°C добавляли периодинан Десса-Мартина (6.6 г, 15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 16 ч и затем быстро охлаждали насыщенным водным $NaHCO_3$ (100 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM (150 мл x 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S2** (2.5 г, выход 78%). ЖХ/МС: m/z 320 $(M+H)^+$.

Стадия 2: (S)-2-бензил 1-трет-бутил 4,4-дифторпирролидин-1,2-дикарбоксилат (S3)

К раствору соединения **S2** (0.25 г, 0.8 ммоль) в безводном DCM (10 мл) при -78°C добавляли DAST (0.64 г, 4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи и затем быстро охлаждали насыщенным водным $NaHCO_3$ (50 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM (50 мл x 2). Органический слой отделяли, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S3** (0.19 г, выход 70%). ЖХ/МС: m/z 342 $(M+H)^+$.

Стадия 3: (S)-1-(трет-Бутоксикарбонил)-4,4-дифторпирролидин-2-карбоновая кислота (S4)

К раствору соединения **S3** (0.19 г, 0.56 ммоль) в безводном EtOH (10 мл) добавляли 10% Pd/C (0.05 г). Полученную в результате смесь дегазировали дважды и перемешивали в атмосфере H_2 (балонный) в течение 2 ч. После фильтрования фильтрат концентрировали с получением соединения **S4** (0.13 г, выход 95%). ЖХ/МС: m/z 252 $(M+H)^+$.

Стадия 4: (S)-трет-Бутил 2-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-илкарбамоил)-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилат (S5)

К раствору соединения **S4** (0.13 г, 0.53 ммоль), соединения **S5** (0.12 г, 0.53 ммоль) и DIPEA (0.1 мл, 0.60 ммоль) в DMF (2 мл) при комнатной температуре добавляли HATU (0.2 г, 0.53 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S5** (0.15 г, выход 60%) в виде желтого масла. ЖХ/МС: m/z 406 $(M+H)^+$.

Стадия 5: (S)-N-(2'-Хлор-2-фторбифенил-3-ил)-4,4-дифторпирролидин-2-карбоксамид (S6)

К раствору соединения **S5** (0.15 г, 0.33 ммоль) в диоксане (5 мл) при комнатной температуре добавляли насыщенный раствор HCl/диоксан (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при

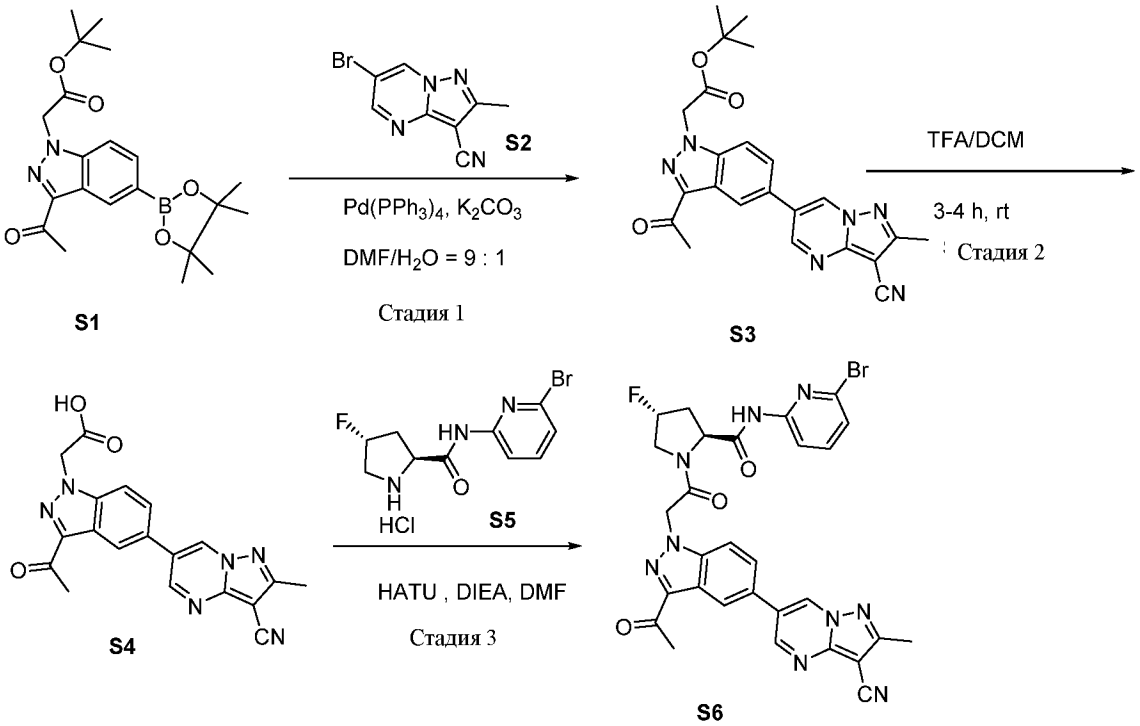
комнатной температуре в течение 2 ч и затем концентрировали с получением соединения **S6** (0.11 г, выход 95%). ЖХ/МС: m/z 306 $(M+H)^+$.

Стадия 6: (S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4,4-дифторпирролидин-2-карбоксамид (S8)

К раствору соединения **S7** (110 мг, 0.3 ммоль), соединения **S6** (120 мг, 0.3 ммоль) и DIPEA (0.2 мл, 1.2 ммоль) в DMF (2 мл) при комнатной температуре добавляли HATU (0.2 г, 0.6 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (элюируя CH_3CN/вода) с получением соединения **S8** (20 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР: 8.98 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.92 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.72–7.64 (m, 2H), 7.50 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.15 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 5.48 (dd, J = 24 Гц, 16 Гц, 2H), 5.41–5.25 (m, 1H), 4.32–4.19 (m, 2H), 2.85–2.79 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.51–2.43 (s, 1H). ЖХ/МС: m/z 598$(M+H)^+$.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(3-циано-2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид

Схема 28



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(3-циано-2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S3)

К раствору 6-бром-2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила (1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S2.**

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(3-циано-2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)

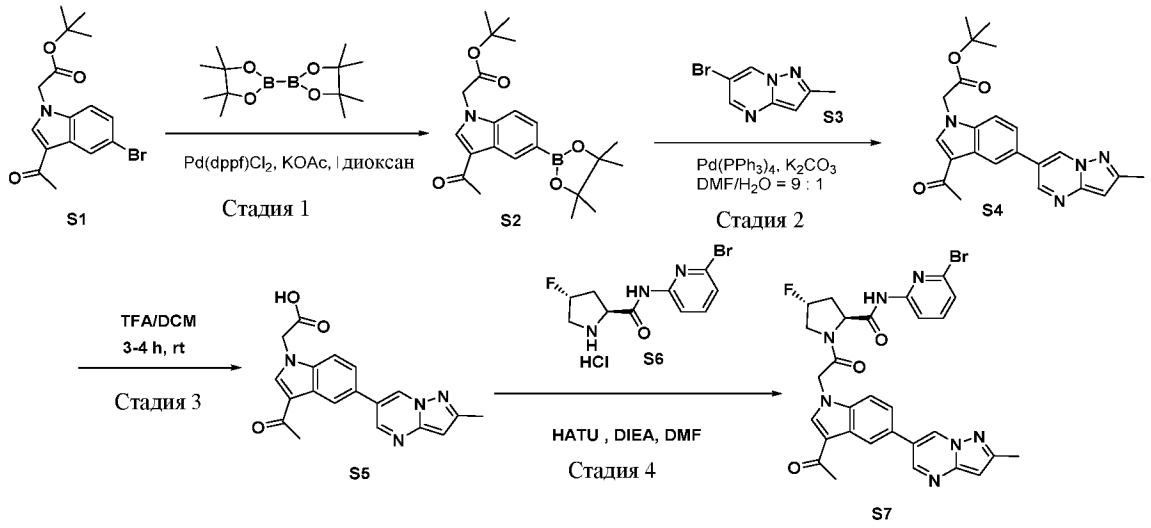
К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (10 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(3-циано-2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S5)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **S6**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10.99 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.95-7.87 (m, 2H), 7.71 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 5.86 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.66 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.63-5.50 (m, 1H), 4.69 (t, J = 8.40 Гц, 1H), 4.25 (dd, J = 22.20, 12.80 Гц, 1H), 4.04 (dd, J =33.80, 12.80 Гц, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.63-2.61 (m, 1H), 2.6 (s, 3H), 2.25-2.12 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.65. ЖХ (метод A): t_R = 2.07 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 644.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид

Схема 29



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-ил)ацетат (S2)

К смеси соединения **S1** (26 г, 74.1 ммоль), AcOK (21.8 г, 222.1 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (22.6 г, 88.9 ммоль) в диоксане (200 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (2.71 г, 3.7 ммоль) одной порцией. Полученную в результате смесь перемешивали при 90°C в атмосфере азота в течение 3 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры, смесь фильтровали через целит и промывали диоксаном (30 мл). Фильтрат концентрировали под высоким вакуумом, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 5:1) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индол-1-ил)ацетат (S4)

K_2CO_3 (0.138 г, 1 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (0.029 г, 0.025 ммоль) добавляли к раствору соединения **S3** (0.200 г, 0.5 ммоль) и соединения **S2** (0.105 г, 0.5 ммоль) в DMF (20 мл)/воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 95°C в атмосфере аргона в течение 3 ч. Реакционную смесь затем добавляли в воду (100 мл + 10 г твердого NaCl) и экстрагировали DCM (2 × 15 мл). Органический слой промывали последовательно водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл), водой (10 мл) и рассолом (10 мл), затем высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, DCM/MeOH) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: 2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индол-1-ил)уксусная кислота (S5)

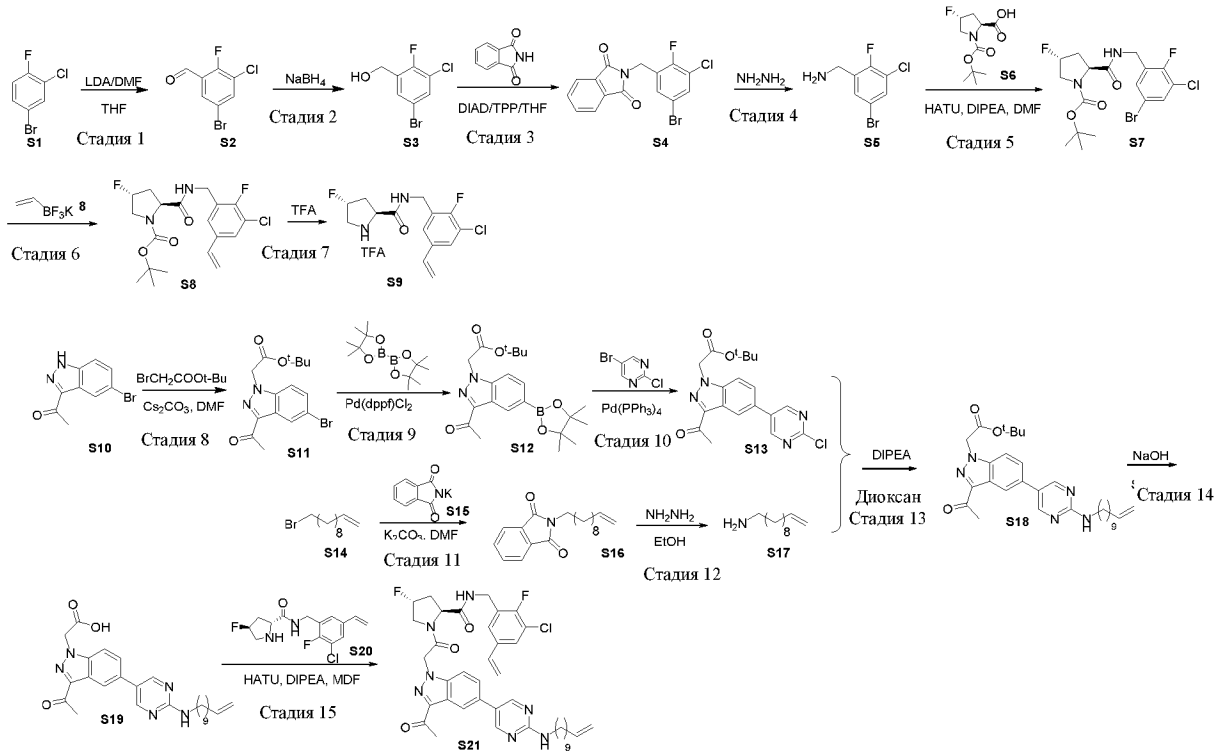
К раствору соединения **S4** (200 мг) в DCM (5 мл) добавляли TFA (5 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и затем концентрировали с получением сырого продукта **S5**, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S7)

Соединение **S5** (105 мг) растворяли в DMF (5 мл) и добавляли DIPEA (0.260 мл). После этого добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (0.096 г) при 5°C. Затем медленно добавляли HATU (240 мг), и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь затем добавляли в воду (25 мл + 5 г твердого NaCl) и экстрагировали DCM (2 × 15 мл). Органический слой промывали последовательно водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл), водой (10 мл) и рассолом (10 мл), высушивали над Na_2SO_4, и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, DCM/MeOH) с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.08-2.25 (m, 1H), 2.47 (S, 3H), 2.48 (S, 3H), 2.58-2.63 (m, 1H), 3.94-4.06 (m, 1H), 4.16-4.24 (m, 1H), 4.70 (t, J = 12 Гц, 1H), 5.3 (d, J = 16, 1H), 5.45 (d, J = 16 Гц, 1H), 5.50-5.63 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8 Гц, 1H), 7.61-7.67 (m, 2H), 7.71 (t, J = 8 Гц, 1H), 8.04 (d, J = 8 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.81(d, 1H), 9.23 (d, 1H), 11.01 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$): δ -175.61. ЖХ (метод A): t_R = 1.82 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M + H]+ 618.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-(ундек-10-ениламино)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фтор-5-винилбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид

Схема 30



Стадия 1: 5-Бром-3-хлор-2-фторбензальдегид (S2)

К охлажденному сухим льдом/этанолом раствору соединения **S1** (20.0 г, 0.95 моль) в THF (200 мл) добавляли 2 M LDA (52 мл, 1.05 моль) по каплям на протяжении 30 мин. После добавления реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин с последующим добавлением DMF (10.5 г, 1.43 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и медленно нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь затем быстро охлаждали водным NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (500 мл). Органическую фазу промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя петролейным эфиром/этилацетатом = 1:0 до 50:1) с получением соединения **S2** (10 г, выход 40%) в виде желтого масла.

Стадия 2: (5-Бром-3-хлор-2-фторфенил)метанол (S3)

К охлажденному ледяной водой раствору соединения **S2** (18.0 г, 0.076 моль) в THF (150 мл) добавляли $NaBH_4$ (4.3 г, 0.114 моль). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч, затем реакционную смесь медленно гасили водным NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом (500 мл). Органическую фазу промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток

очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя петролейным эфиром/этилацетатом = 100:1 до 20:1) с получением соединения **S3** (10 г, выход 55%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: 2-(5-Бром-3-хлор-2-фторбензил)изоиндолин-1,3-дион (S4)

К охлажденному ледяной водой раствору соединения **S3** (17.0 г, 0.071 моль), изоиндолин-1,3-диону (15.7 г, 0.106 моль) и трифенилфосфину (22.4 г, 0.085 моль) в THF (100 мл) добавляли DIAD (28.7 г, 0.142 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя петролейным эфиром/этилацетатом = 100:1 до 10:1) с получением соединения **S4** (10 г, выход 55%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 4. (5-Бром-3-хлор-2-фторфенил)метанамин (S5)

Смесь соединения **S4** (14 г, 37.98 ммоль) и $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (2.28 г, 45.58 ммоль) в EtOH (70 мл) перемешивали при 80°C в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь фильтровали. После концентрирования остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соединения **S5** (6 г, выход 67%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 5: (2S,4R)-трет-Бутил 2-(5-бром-3-хлор-2-фторбензилкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S6)

К раствору соединения **S5** (3.5 г, 15.0 ммоль), соединения **S6** (3.94 г, 16.5 ммоль) и DIPEA (5.82 г, 45.02 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли HATU (12.55 г, 33 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (элюируя CH_3CN/водой) с получением соединения **S7** (1.2 г, выход 18%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 6: (2S,4R)-трет-Бутил 2-(3-хлор-2-фтор-5-винилбензилкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S8)

$Pd(dppf)Cl_2$ (0.18 г, 0.242 ммоль) добавляли к раствору соединения **S7** (1.1 г, 2.42 ммоль), винилтрифторборной кислоты калиевой соли (0.65 г, 4.85 ммоль) и TEA (0.49 г, 4.85 ммоль) в EtOH (5 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную в результате смесь перемешивали в атмосфере азота при 80°C в течение 3 ч и затем концентрировали. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органическую фазу промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле

(элюируя петролейным эфиром/этилацетатом = 1:0 до 20:1) с получением соединения **S8** (0.9 г, выход 87%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 7: (2S,4R)-N-(3-Хлор-2-фтор-5-винилбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S9)

К раствору соединения **S8** (0.8 г, 2 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (5 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем концентрировали с получением сырого продукта **S9** (0.8 г) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 8: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индазол-1-ил)ацетат (S11)

К раствору соединения **S10** (11.0 г, 0.046 моль) и *трет*-бутил 2-бромацетата (10.8 г, 0.055 моль) в DMF (50 мл) при комнатной температуре добавляли Cs_2CO_3 (12.7 г, 0.092 моль). После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи и затем быстро охлаждали водой (500 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (500 мл). Органическую фазу промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя петролейным эфиром/этилацетатом = 1:0 до 20:1) с получением соединения **S11** (11.6 г, выход 71%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 9: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S12)

$Pd(dppf)Cl_2$ (1.1 г, 0.0014 моль) добавляли к раствору соединения **S11** (5.0 г, 0.014 моль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (4.3 г, 0.017 моль) и KOAc (4.2 г, 0.042 моль) в 1,4-диоксане (100 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в защитной атмосфере азота при 120°C в течение 2 ч и затем концентрировали. Добавляли воду (100 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органическую фазу промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя петролейным эфиром/этилацетатом = 100:1 до 7:1) с получением соединения **S12** (5.0 г, выход 89%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 10: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-хлорпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S13)

$Pd(PPh_3)_4$ (0.145 г, 0.125 ммоль) добавляли к раствору соединения **S12** (0.5 г, 1.25 ммоль), 5-бром-2-хлорпиримидина (0.265 г, 1.38 ммоль) и K_2CO_3 (0.52 г, 3.75 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл)/воде (2 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь

перемешивали в защитной атмосфере азота при 120°C в течение 2 ч и затем концентрировали. Добавляли воду (50 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органическую фазу промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя петролейным эфиром/этилацетатом = 100:1 до 2:1) с получением соединения **S13** (0.2 г, выход 65%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 11: 2-(Ундек-10-енил)изоиндолин-1,3-дион (S16)

Смесь соединения **S14** (5 г, 21.44 ммоль) и калиевой соли (4.4 г, 22.0 ммоль) в DMF (50 мл) перемешивали при 80°C на протяжении ночи и затем быстро охлаждали водой (100 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (200 мл). Органическую фазу промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя петролейным эфиром/этилацетатом = 100:1 до 10:1) с получением соединения **S16** (5 г, выход 78%) в виде желтого масла.

Стадия 12: Ундек-10-ен-1-амин (S17)

Смесь соединения **S16** (5 г, 16.7 ммоль) и $NH_2NH_2.\cdot H_2O$ (0.92 г, 18.4 ммоль) в EtOH (50 мл) перемешивали при 80°C в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением сырого соединения **S17** (2 г, выход 70%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 13: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-(ундек-10-ениламино)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S18)

Смесь соединения **S13** (75 мг, 0.194 ммоль) и соединения **S17** (33 мг, 0.194 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали при 80°C на протяжении ночи и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя петролейным эфиром/этилацетатом = 5:1 до 1:1) с получением соединения **S18** (70 мг, выход 70%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 14: 2-(3-Ацетил-5-(2-(ундек-10-ениламино)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S19)

К раствору соединения **S18** (0.2 г, 0.384 ммоль) в THF (5 мл)/H_2O (1 мл) добавляли NaOH (0.015 г, 0.384 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи и затем подкисляли водной лимонной кислотой до pH = 5. Полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали с

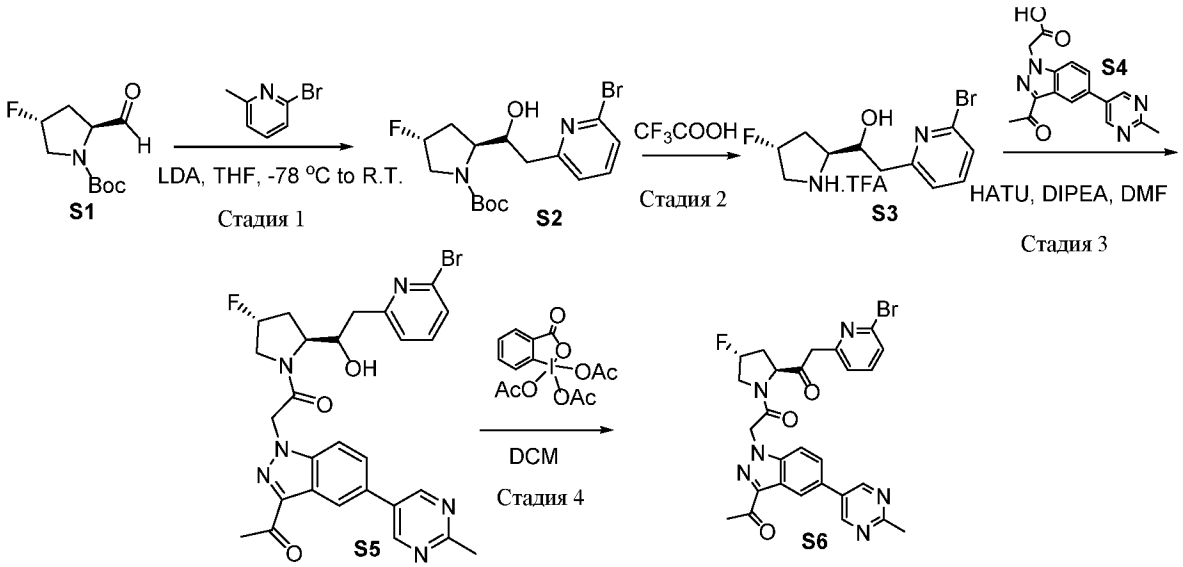
получением соединения **S19** (0.15 г выход 88%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

Стадия 15: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-(ундек-10-ениламино)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фтор-5-винилбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S21)

HATU (776 мг, 2.043 ммоль) добавляли к раствору соединения **S19** (430 мг, 0.929 ммоль), соединения **S18** (446 мг, 1.11 ммоль) и DIPEA (599 мг, 4.644 ммоль) в DMF (10 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (элюируя CH_3CN/водой) с получением соединения **S20** (500 мг, выход 72%) в виде белого твердого вещества.

(R)-2-(6-бромпиридин-2-ил)-1-((2S,4R)-4-фторпирролидин-2-ил)этанол

Схема 31



Стадия 1: (2S,4R)-трет-Бутил 2-((R)-2-(6-бромпиридин-2-ил)-1-гидроксиэтил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S2)

К охлажденному сухим льдом/этанолом раствору 2-бром-6-метилпиридина (80 мг, 0.46 ммоль) в THF (2 мл) добавляли LDA (0.5 мл, 0.5 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и охлаждали до -70°C. После этого добавляли соединение **S1** (100 мг, 0.46 ммоль). После перемешивания при этой температуре в течение 30 мин, реакционную смесь быстро охлаждали водным $NaHCO_3$ (10 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органическую фазу промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем

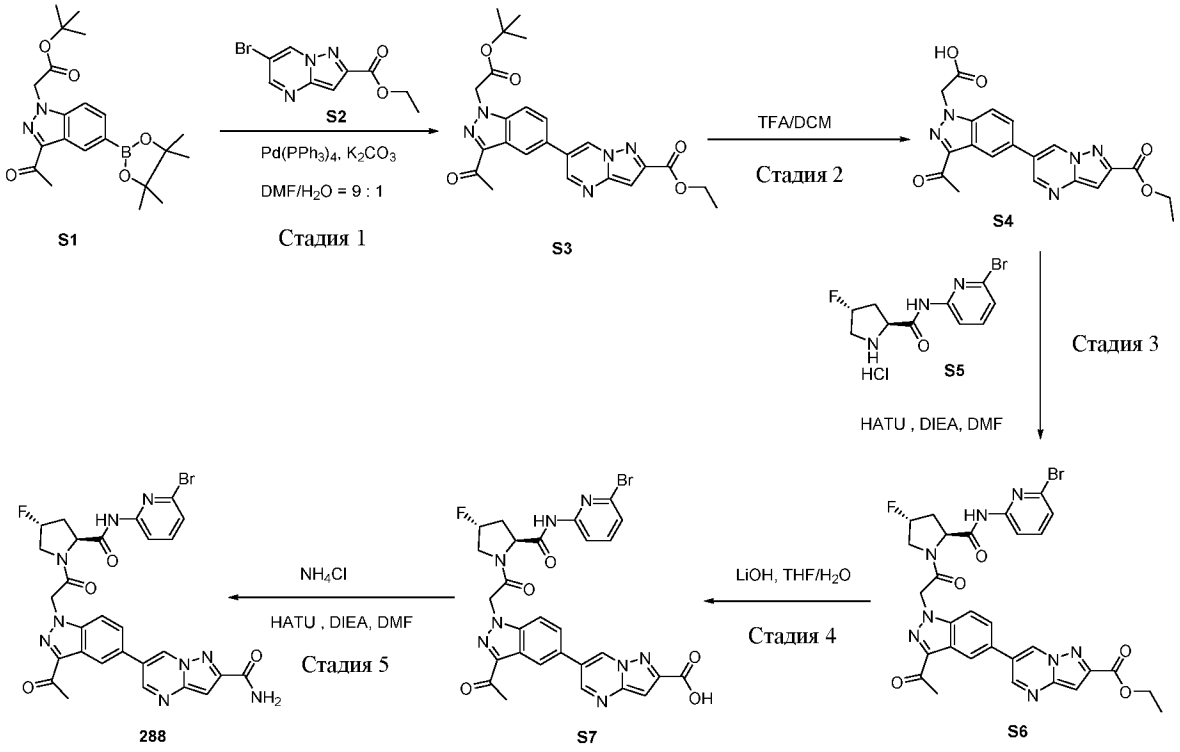
концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя петролейным эфиром/этилацетатом = 100:1 до 4:1) с получением соединения **S2** (60 мг, выход 35%) в виде желтого масла.

Стадия 2: (R)-2-(6-бромпиридин-2-ил)-1-((2S,4R)-4-фторпирролидин-2-ил)этанол (S3)

К раствору соединения **S2** (60 мг, 0.15 ммоль) в сухом DCM (1 мл) добавляли TFA (1 мл) порциями. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, реакционную смесь концентрировали с получением сырого соединения (50 мг, выход 95%) в виде желтого масла. Этот материал использовали на следующей стадии синтеза без очистки.

6-(3-Ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-карбоксамид (288)

Схема 32



Стадия 1: Этил-6-(3-ацетил-1-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-карбоксилат (S3)

К раствору этил 6-бромпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-карбоксилата (**2**, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 20 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S2**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(2-(этоксикарбонил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (10 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 3: Этил 6-(3-ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-карбоксилат (S6)

(2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.) добавляли к раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя (MeOH/DCM), с получением соединения **S6**.

Стадия 4: 6-(3-Ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-карбоновая кислота (S7)

К раствору соединения **S6** (1 экв.) в THF/H_2O (8:2, 10 об.) добавляли LiOH (3.3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и затем быстро охлаждали 4 н. HCl. Полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **S7**.

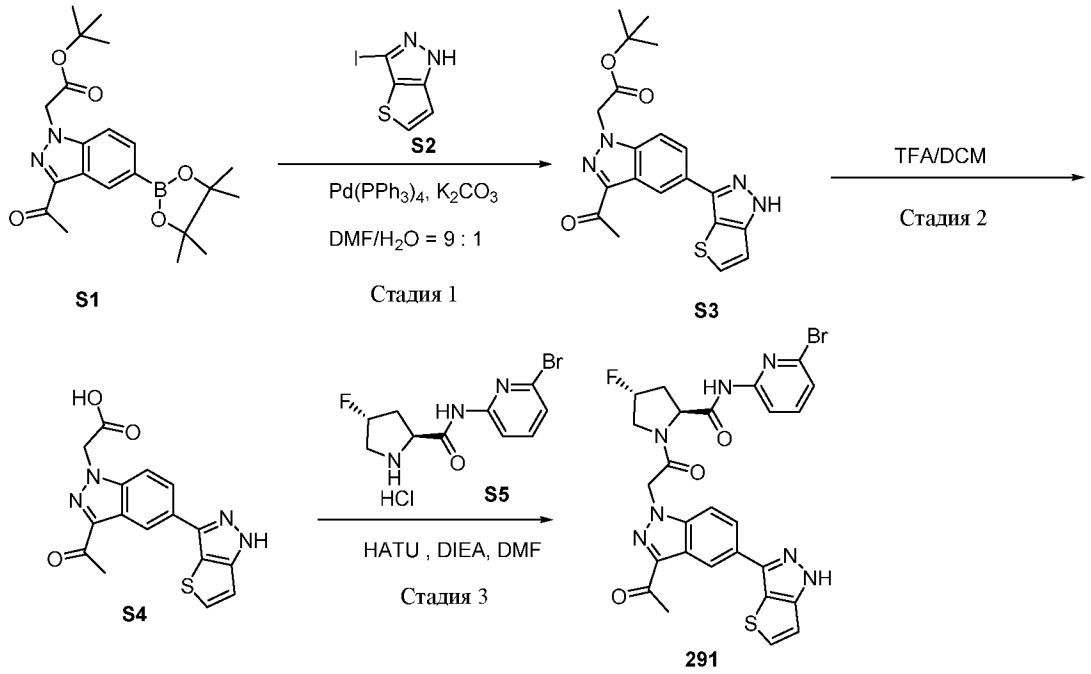
Стадия 5: 6-(3-Ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-карбоксамид (288)

К раствору соединения **S7** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C добавляли NH_4Cl (3 экв.), DIPEA (5 экв.) и HATU (2.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем разбавляли водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **288**. ^{1}H ЯМР (400

МГц, DMSO-d_6): δ 10.99 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.95 (d, J = 10.0 Гц, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.71 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.86 (d, J = 17.20 Гц, 1H), 5.75 (d, J = 17.20 Гц, 1H), 5.64-5.50 (m, 1H), 4.69 (t, J = 8.40 Гц, 1H), 4.2 (dd, J = 22.0, 12.0 Гц, 1H), 4.1 (dd, J = 28.1, 12.4 Гц, 1H), 2.7 (s, 3H), 2.60-2.58 (m, 1H), 2.26 - 2.09 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.66. ЖХ (метод А): t_R = 1.55 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 648.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(1H-тиено[3,2-c]пиразол-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (291)

Схема 33



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(1H-тиено[3,2-c]пиразол-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S2)

К раствору 3-иод-1H-тиено[3,2-c]пиразола (1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S2** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S3**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(1H-тиено[3,2-c]пиразол-3-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S3)

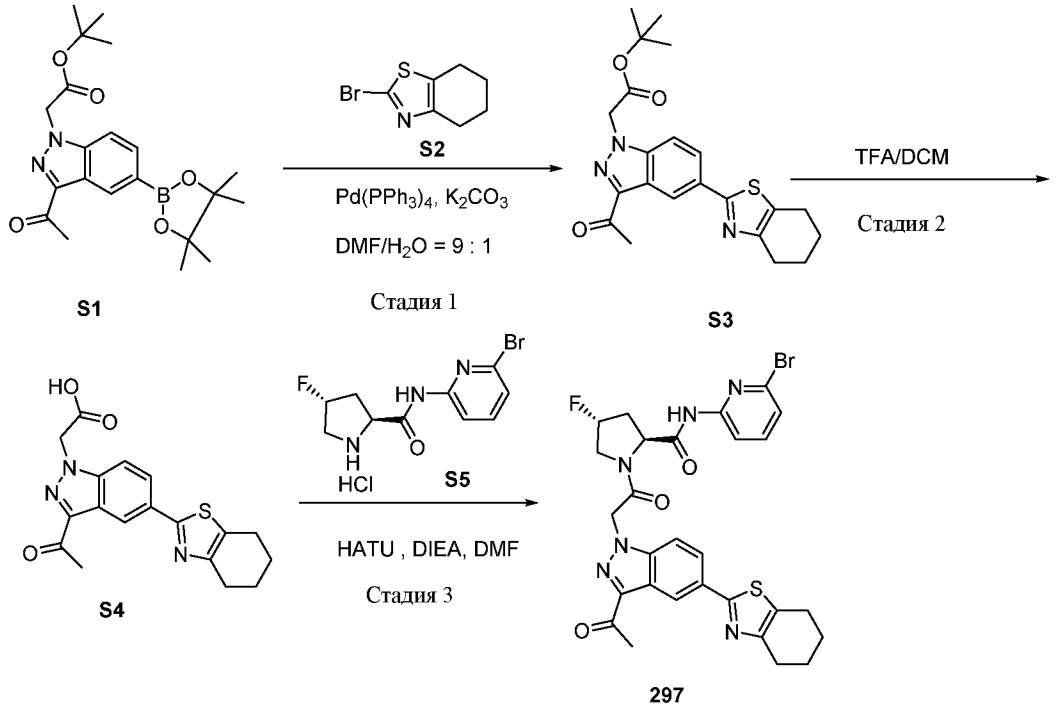
К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (10 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(1H-тиено[3,2-c]пиразол-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (291)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **291**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10.92 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Гц, 2H), 7.74 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.69 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 7.62 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.14 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 5.75 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.55 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.55-5.42 (m, 1H), 4.61 (t, J = 8.00 Гц, 1H), 4.16 (dd, J =21.60, 12.40 Гц, 1H), 3.97 (dd, J = 34.50, 11.00 Гц, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.55-2.43 (m, 1H), 2.18-2.00 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.68. ЖХ (метод A): t_R = 1.95 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 610.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(3a,4,5,6,7,7a-гексагидробензо[d]тиазол-2-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (297)

Схема 34



Стадия 1: трет-Бутил2-(3-ацетил-5-(3a,4,5,6,7,7a-гексагидробензо[d]тиазол-2-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S3)

К раствору 2-бром-3a,4,5,6,7,7a-гексагидробензо[d]тиазола (1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S2** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S3**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(3a,4,5,6,7,7a-гексагидробензо[d]тиазол-2-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (10 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

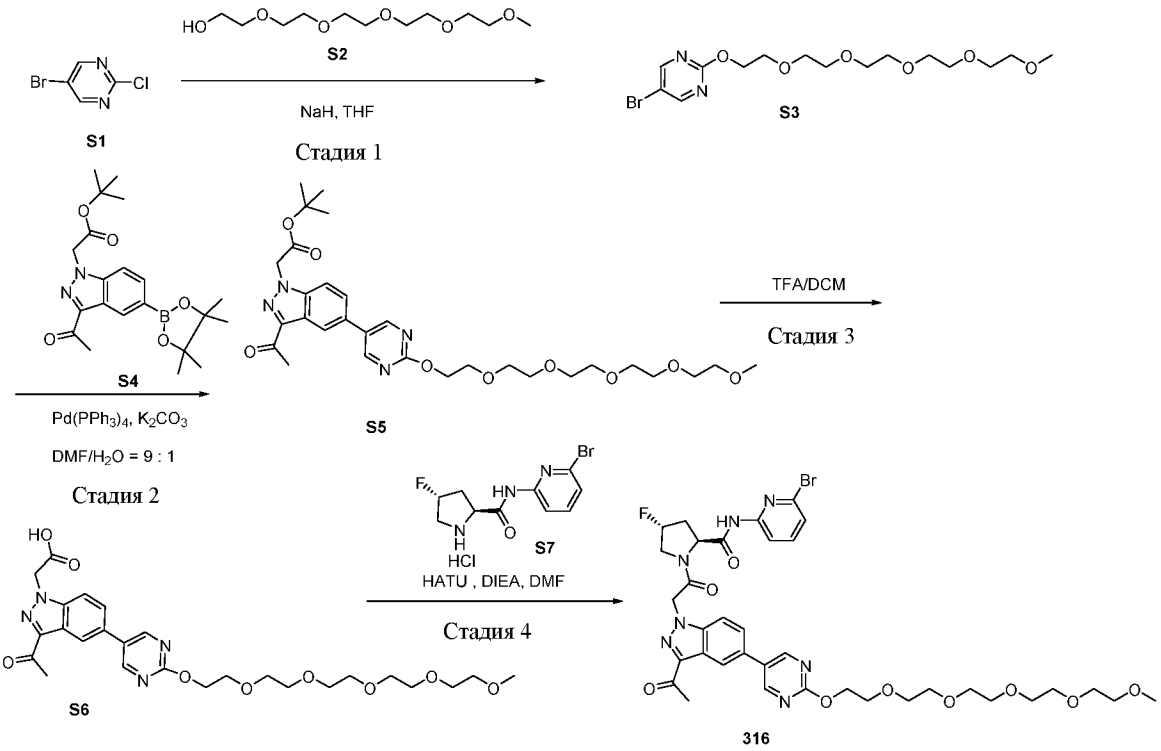
Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(3a,4,5,6,7,7a-гексагидробензо[d]тиазол-2-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (297)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в

результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **297**. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10.99 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.99 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 7.78 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.71 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.32 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 5.83 (d, J = 17.6 Гц, 1H), 5.62 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.62-5.49 (m, 1H), 4.67 (t, J = 8.40 Гц, 1H), 4.22 (dd, J = 22.0, 12.40 Гц, 1H), 4.04 (dd, J = 37.60, 12.40 Гц, 1H), 2.81-2.80 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.25-2.08 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.65. ЖХ (метод A): t_R = 2.57 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 625.

(2R,4R)-1-(2-(5-(2-((2,5,8,11,14-Пентаоксагексадекан-16-ил)окси)пиримидин-5-ил)-3-ацетил-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-бромфенил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (316)

Схема 35



Стадия 1: 2-(2,5,8,11,14-Пентаоксагексадекан-16-илокси)-5-бромпиримидин (S3)

К раствору 2,5,8,11,14-пентаоксагексадекан-16-ола (1.2 экв.) в THF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли NaH (1.3 экв.) и перемешивали при 0°C в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли соединение **S1** (1.2 экв.), и полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем концентрировали, и

оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S3**.

Стадия 2: трет-Бутил-2-(5-(2-((2,5,8,11,14-пентаоксагексадекан-16-ил)окси)пиримидин-5-ил)-3-ацетил-1H-индазол-1-ил)ацетат (S5)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S4** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S5**.

Стадия 3: 2-(5-(2-((2,5,8,11,14-Пентаоксагексадекан-16-ил)окси)пиримидин-5-ил)-3-ацетил-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S6)

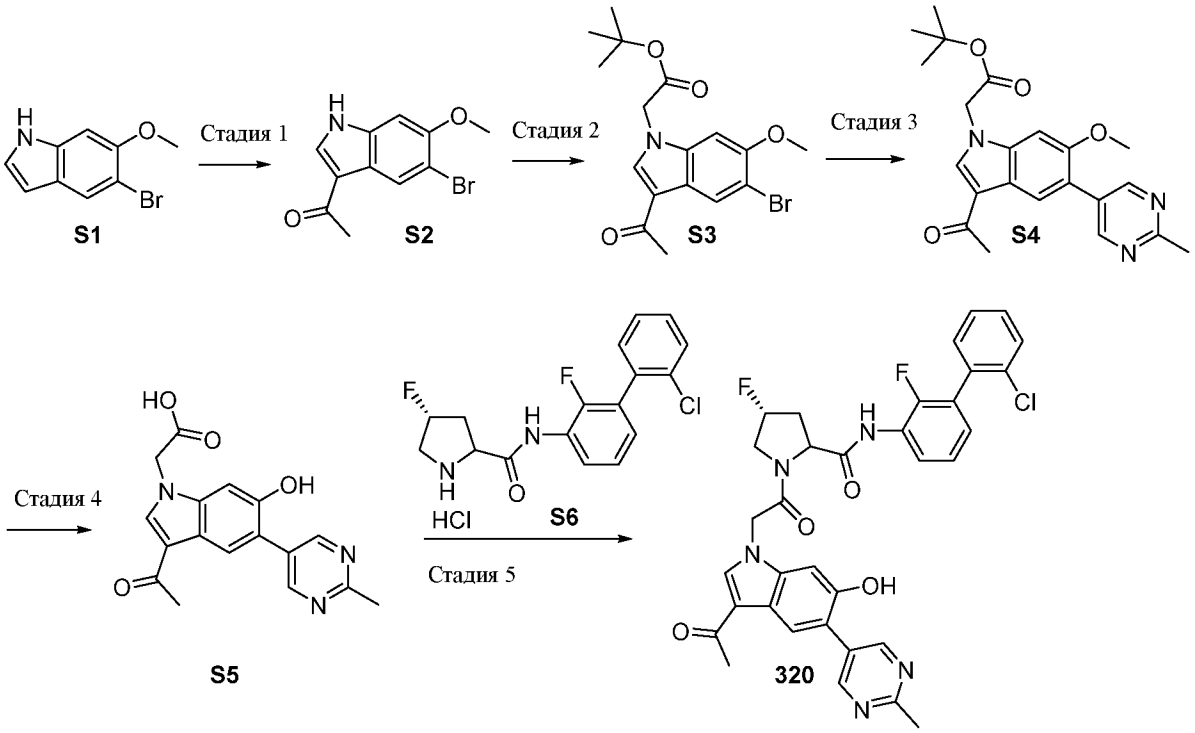
К раствору соединения **S5** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (10 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 4: (2R,4R)-1-(2-(5-(2-((2,5,8,11,14-Пентаоксагексадекан-16-ил)окси)пиримидин-5-ил)-3-ацетил-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-бромфенил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (316)

К раствору соединения **S6** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **S8**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10.99 (s, 1H), 8.94 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.71 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 7.32 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 5.83 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.64 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.58-5.49 (m, 1H), 4.68 (t, J = 8.40 Гц, 1H), 4.49 (t, J = 4.40 Гц, 2H), 4.24 (dd, J = 22.40, 12.40 Гц, 1H), 4.09 (dd, J =20.20, 18.00 Гц, 1H), 3.80 (t, J = 4.40 Гц, 2H), 3.63-3.62 (m, 2H), 3.57-3.56 (m, 2H), 3.52-3.50 (m, 10H), 3.43-3.41 (m, 2H), 3.2 (s, 3H), 2.6 (s, 3H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.25-2.08 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.67. ЖХ (метод A): t_R = 1.96 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 816.

(4R)-1-(2-(3-Ацетил-6-гидрокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (320)

Схема 36



Стадия 1: 1-(5-Бром-6-метокси-1H-индол-3-ил)этан-1-он (S2)

5-Бром-6-метокси-1H-индол (1.01 г, 4.47 ммоль) в DCM (20 мл) обрабатывали Et_2AlCl в гексане (1.0 M, 6.71 мл, 1.5 экв.) при 0°C в течение 1 ч. Добавляли AcCl (0.479 мл, 6.71 ммоль) в DCM (мл), и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч. К этой смеси добавляли 5% водную лимонную кислоту (100 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученное в результате твердое вещество кирпичного цвета собирали фильтрованием и высушивали с получением 1-(5-бром-6-метокси-1H-индол-3-ил)этан-1-она (0.62 г).

Стадия 2: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-бром-6-метокси-1H-индол-1-ил)ацетат (S3)

Смесь 1-(5-бром-6-метокси-1H-индол-3-ил)этан-1-она (0.62 г, 2.31 ммоль), трет-бутил 2-бромацетата (0.375 мл, 2.54 ммоль) и K_2CO_3 (0.35 г, 2.54 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил 2-(3-ацетил-5-бром-6-метокси-1H-индол-1-ил)ацетата (0.88 г).

Стадия 3: трет-Бутил 2-(3-ацетил-6-метокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетат (S4)

К смеси трет-бутил 2-(3-ацетил-5-бром-6-метокси-1H-индол-1-ил)ацетата (0.88 г, 2.3 ммоль) и 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (0.61 г, 2.76 ммоль) в DMF-воде (20 мл/2 мл) добавляли последовательно Cs_2CO_3 (1.5 г, 4.6 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$

(0.132 г, 0.115 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в атмосфере аргона в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (50% EtOAc в гексанах) с получением трет-бутил 2-(3-ацетил-6-метокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетата (0.85 г) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Стадия 4: 2-(3-Ацетил-6-гидрокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)уксусная кислота (S5)

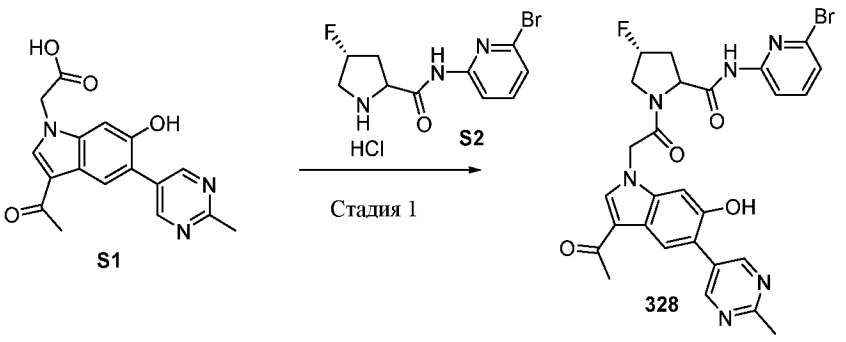
Смесь 2-(3-ацетил-6-гидрокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты (0.102 г, 0.258 ммоль) и безводного Na_2S (0.1 г, 1.29 ммоль) в NMP (2 мл) нагревали при 145°C в течение 5 ч. Смесь очищали с помощью ВЭЖХ с получением 2-(3-ацетил-6-гидрокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты (0.064 г) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 5: (4R)-1-(2-(3-Ацетил-6-гидрокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S7)

Смесь 2-(3-ацетил-6-гидрокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты (64 мг, 0.197 ммоль) и (2S,4R)-N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида (77 мг, 0.207 ммоль) в DMF (2 мл) обрабатывали TBTU (95 мг, 0.296 ммоль) с последующим добавлением DIEA (0.103 мл, 0.59 ммоль) при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли водный раствор $NaHCO_3$ (15 мл), и твердое вещество собирали фильтрованием. Это твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (10% MeOH в DCM) с получением (4R)-1-(2-(3-ацетил-6-гидрокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (81 мг).

(4R)-1-(2-(3-Ацетил-6-гидрокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (328)

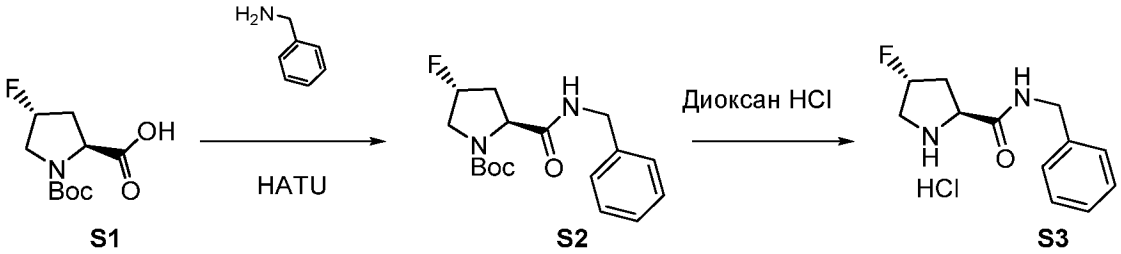
Схема 37



Смесь 2-(3-ацетил-6-гидрокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты (101 мг, 0.311 ммоль) и (4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида (101 мг, 0.311 ммоль) в DMF (3 мл) обрабатывали TBTU (0.15 г, 0.466 ммоль) с последующим добавлением DIEA (0.324 мл, 1.87 ммоль) при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли водный раствор $NaHCO_3$ (15 мл), и твердое вещество собирали фильтрованием. Это твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением (4R)-1-(2-(3-ацетил-6-гидрокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (0.099 г).

(2S,4R)-N-бензил-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид

Схема 38

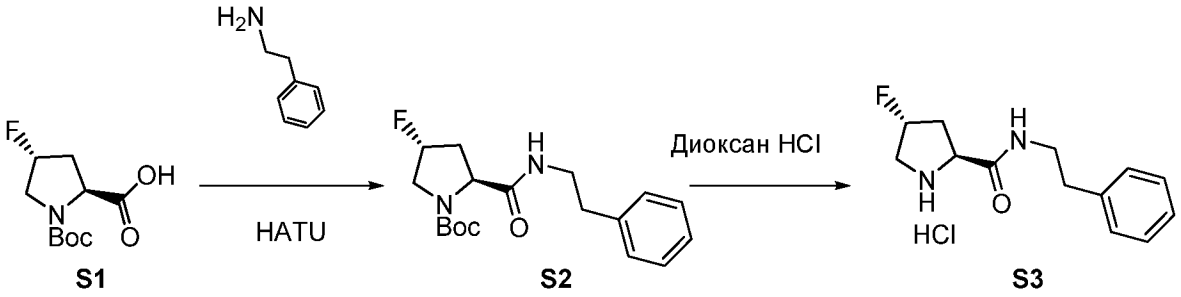


К раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (1 экв.) в DMF (10 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли бензиламин (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением трет-бутил (2S,4R)-2-(бензилкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата. К раствору трет-бутил (2S,4R)-2-(бензилкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (1 экв.) в 1,4-диоксане (3 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли 4 н. HCl в 1,4-диоксане (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч.

Реакционную смесь концентрировали с получением (2S,4R)-N-бензил-4-фторпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида.

(2S,4R)-4-Фтор-N-фенэтилпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид

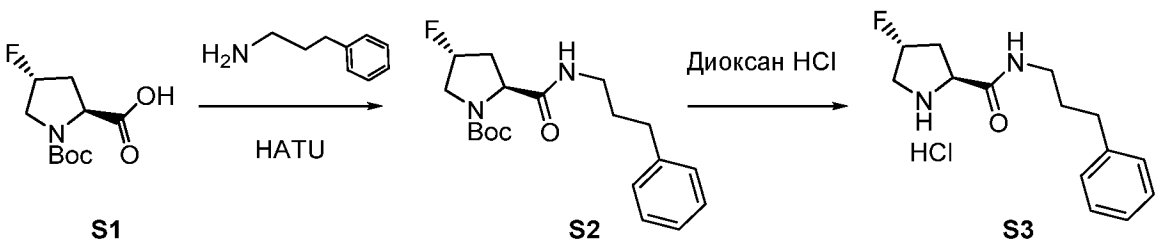
Схема 39



К раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли 2-фенилэтан-1-амин (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением трет-бутил (2S,4R)-4-фтор-2-(фенэтилкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилата. К раствору трет-бутил (2S,4R)-4-фтор-2-(фенэтилкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (1 экв.) в 1,4-диоксане (3 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли 4 н. HCl в 1,4-диоксане (10 об.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением (2S,4R)-4-фтор-N-фенэтилпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида.

(2S,4R)-4-Фтор-N-(3-фенилпропил)пирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид

Схема 40

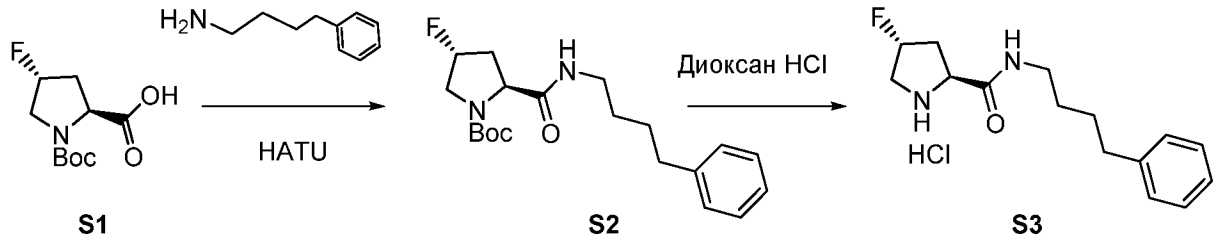


К раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (1 экв.) в DMF (10 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли 3-фенилпропан-1-амин (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением трет-бутил (2S,4R)-4-фтор-2-((3-фенилпропил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата. К раствору трет-бутил (2S,4R)-4-фтор-2-((3-фенилпропил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (1 экв.) в 1,4-диоксане (3 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли 4 н. HCl в 1,4-диоксане (10 об.), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением (2S,4R)-4-фтор-N-(3-фенилпропил)пирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида.

(2S,4R)-4-Фтор-N-(4-фенилбутил)пирролидин-2-карбоксамид

Схема 41.

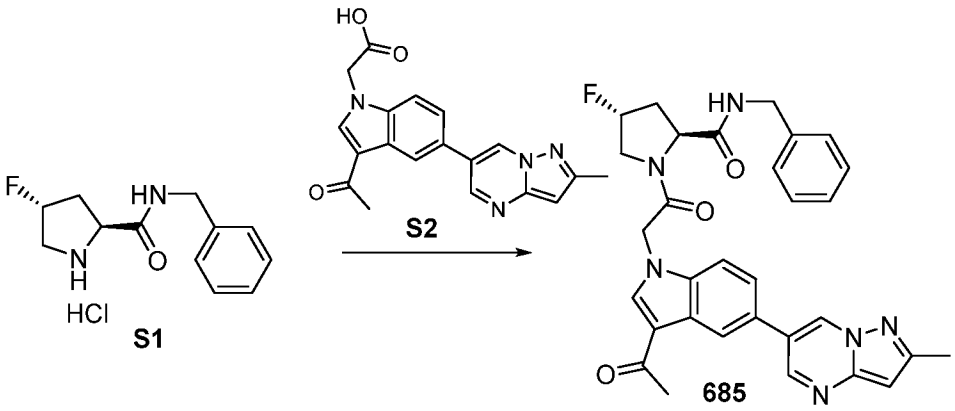


S1 **S2** **S3**

К раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (1 экв.) в DMF (10 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли 4-фенилбутан-1-амин (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой (30 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением трет-бутил (2S,4R)-4-фтор-2-((4-фенилбутил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата. К раствору трет-бутил (2S,4R)-4-фтор-2-((4-фенилбутил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (1 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли 4 н. HCl в 1,4-диоксане (10 об.), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением (2S,4R)-4-фтор-N-(4-фенилбутил)пирролидин-2-карбоксамида.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-бензил-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (685)

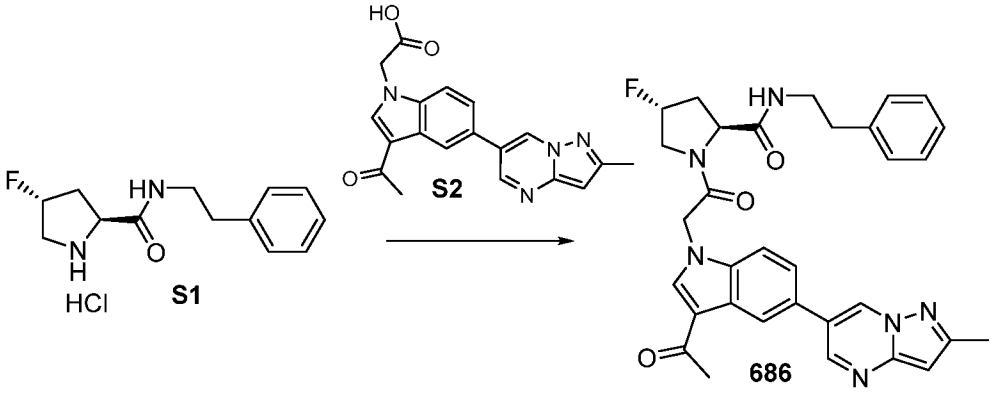
Схема 42.



К раствору **S1** (1 экв.) в DMF (10 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S2** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **685**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.24 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.53 - 8.47 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.38 - 7.28 (m, 5H), 6.56 (s, 1H), 5.57 - 5.41 (m, 2H), 5.26 - 5.21 (m, 1H), 4.45 (t, J = 8.8 Гц, 1H), 4.32 - 4.12 (m, 3H), 3.98 - 3.31 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.47 - 2.46 (m, 1H), 2.15 - 2.00 (m, 1H).

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-фенэтилпирролидин-2-карбоксамид (686)

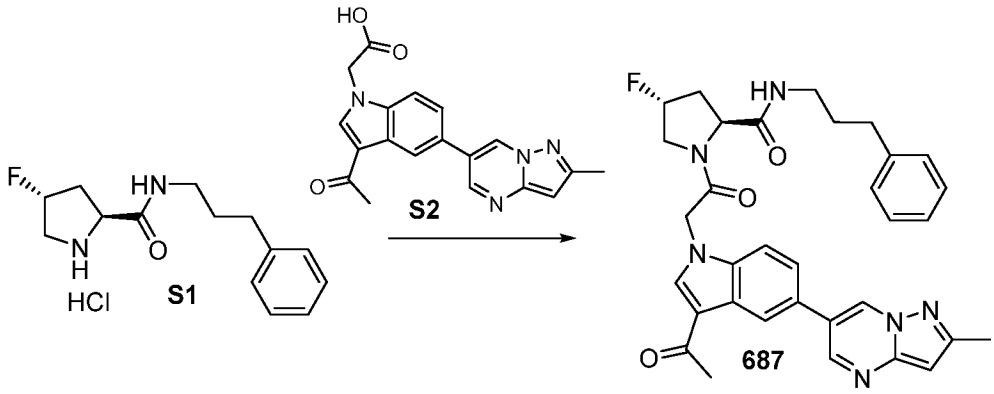
Схема 43.



К раствору **S2** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S1** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **686**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.18 - 8.15 (m, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.26 - 7.13 (m, 5H), 6.56 (s, 1H), 5.53 - 5.37 (m, 2H), 5.23 - 5.19 (m, 1H), 4.35 (t, J = 8.4 Гц, 1H), 4.15 - 4.13 (m, 1H), 3.94 - 3.92 (m, 1H), 3.39 - 3.38 (m, 1H), 3.31 - 3.16 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.46 - 2.45 (m, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 2H).

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(3-фенилпропил)пирролидин-2-карбоксамид (687)

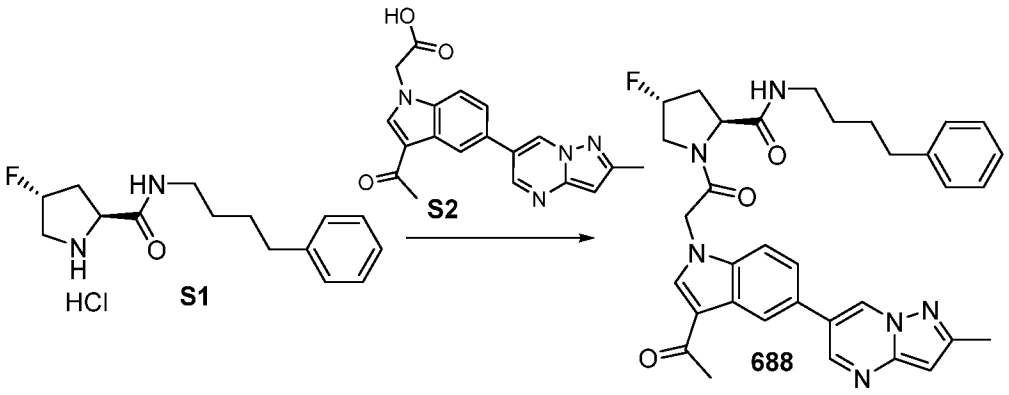
Схема 44.



К раствору **S2** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S1** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **687.** ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.20 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.07 - 8.04 (m, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.22 - 7.06 (m, 4H), 6.57 (s, 1H), 5.57 - 5.41 (m, 2H), 5.26 - 5.21 (m, 1H), 4.37 (t, J = 8.4 Гц, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 1H), 3.32 - 3.31 (m, 1H), 3.09 - 3.02 (m, 2H), 2.67 - 2.65 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.45 - 2.44 (m, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.64 - 1.61 (m, 2H).

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(4-фенилбутил)пирролидин-2-карбоксамид (688)

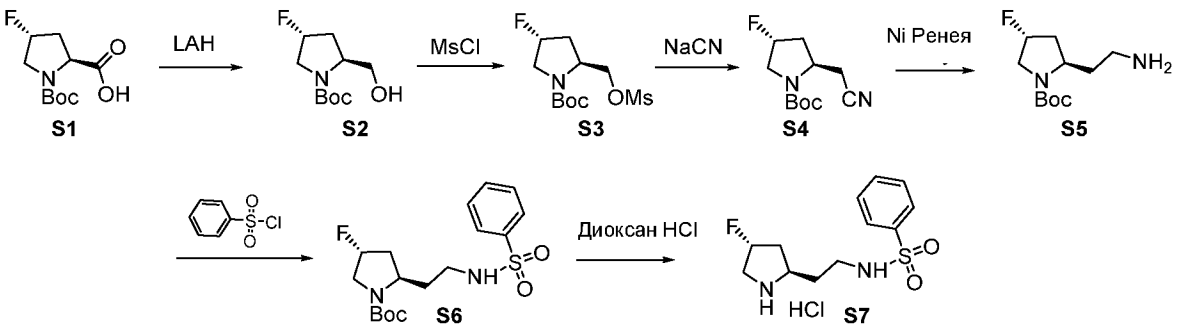
Схема 45.



К раствору **S2** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S1** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **688**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.24 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.53 - 8.47 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.62 - 7.45 (m, 2H), 7.17 - 7.09 (m, 5H), 6.56 (s, 1H), 5.56 - 5.21 (m, 3H), 4.35 - 4.33 (m, 1H), 4.12 - 4.10 (m, 2H), 3.61 - 3.59 (m, 1H), 3.13 - 3.11 (m, 2H), 2.52 - 2.51 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.47 - 2.46 (m, 2H), 1.76 - 1.75 (m, 2H), 1.50 - 1.45 (m, 2H).

N-(2-((2R,4R)-4-Фторпирролидин-2-ил)этил)бензолсульфонамид гидрохлорид

Схема 46.



трет-Бутил (2S,4R)-4-фтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (S2):

К раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (1 экв.) в THF (10 об.) при 0°C добавляли комплекс боргидрид-тетрагидрофуран (2.1 экв.).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем охлаждали при 0°C. Полученную в результате смесь быстро охлаждали насыщенным раствором K_2CO_3 и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением указанного в заголовке соединения.

трет-бутил (2R,4R)-2-(цианометил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S4)

К раствору трет-бутил (2S,4R)-4-фтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (1 экв.) в DCM (20 об.) при 0°C добавляли метансульфонилхлорид (1.5 экв.) и триэтиламин (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Полученную в результате смесь разбавляли этилацетатом, промывали 1 н. HCl и насыщенным раствором $NaHCO_3$. Органический слой отделяли, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Сырой трет-бутил (2S,4R)-4-фтор-2-(((метилсульфонил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат растворяли в DMSO (10 об.) и добавляли цианид натрия (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 15 ч. Полученную в результате смесь охлаждали до комнатной температуры и быстро охлаждали водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя гексан/EtOAc, с получением трет-бутил (2R,4R)-2-(цианометил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата.

трет-бутил (2R,4R)-2-(2-аминоэтил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S5)

К раствору трет-бутил (2R,4R)-2-(цианометил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (1 экв.) в метаноле (5 об.) добавляли Ni Ренея (1.2 экв.) и триэтиламин (2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре при давлении 3.5 миллибар в атмосфере водорода в течение 16 ч. Полученную в результате смесь фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением трет-бутил (2R,4R)-2-(2-аминоэтил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата.

трет-бутил (2R,4R)-4-фтор-2-(2-(фенилсульфонамидо)этил)пирролидин-1-карбоксилат (S6)

К раствору трет-бутил (2R,4R)-2-(2-аминоэтил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (1 экв.) в THF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли бензолсульфонилхлорид (1.5 экв.) и триэтиламин (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в

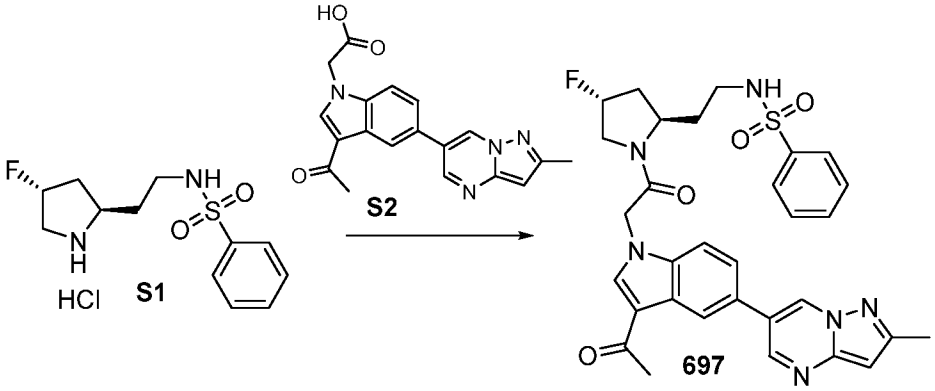
течение 16 ч и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя гексан/EtOAc, с получением трет-бутил (2R,4R)-4-фтор-2-(2-(фенилсульфонамидо)этил)пирролидин-1-карбоксилата.

N-(2-((2R,4R)-4-фторпирролидин-2-ил)этил)бензолсульфонамид (S7)

К раствору трет-бутил (2R,4R)-4-фтор-2-(2-(фенилсульфонамидо)этил)пирролидин-1-карбоксилата (1 экв.) в 1,4-диоксане (2 об.) при 0°C добавляли 4 н. HCl в диоксане (10 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и затем концентрировали. Остаток переносили в MTBE и перемешивали в течение 30 мин. Полученное в результате твердое вещество фильтровали и высушивали с получением N-(2-((2R,4R)-4-фторпирролидин-2-ил)этил)бензолсульфонамида гидрохлорида.

N-(2-((2R,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-ил)этил)бензолсульфонамид (697)

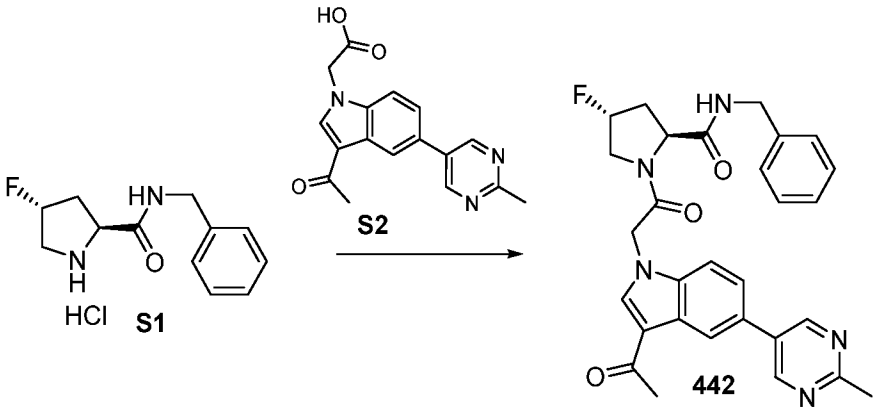
Схема 47.



К раствору **S2** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S1** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **697**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 6H), 6.57 (s, 1H), 5.46 - 5.32 (m, 2H), 5.20 - 5.16 (m, 1H), 4.10 - 4.02 (m, 2H), 3.80 - 3.68 (m, 1H), 2.75 - 2.67 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.34 - 2.32 (m, 1H), 2.19 - 1.99 (m, 2H), 1.52 - 1.47 (m, 1H).

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-бензил-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (442)

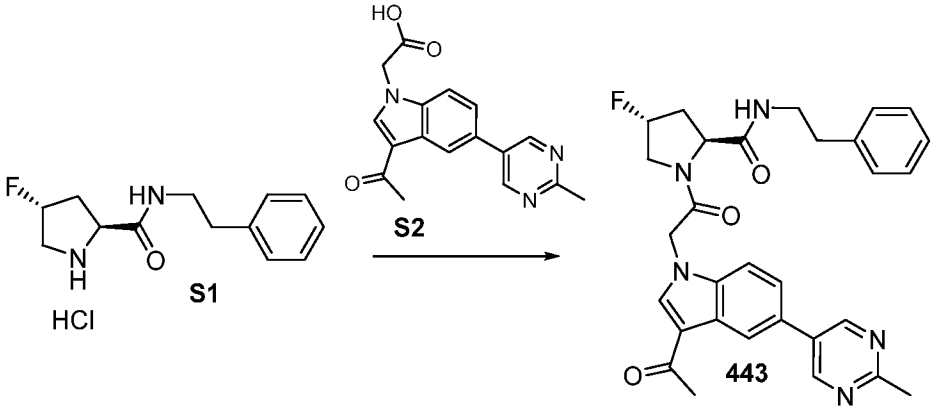
Схема 48.



К раствору **S2** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S1** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **442**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.98 - 8.97 (m, 2H), 8.53 - 8.25 (m, 2H), 7.60 - 7.57 (m, 2H), 7.37 - 7.18 (m, 5H), 5.57 - 5.20 (m, 3H), 4.88 - 4.70 (m, 1H), 4.45 - 4.41 (m, 1H), 4.27 - 4.10 (m, 2H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.44 - 2.42 (m, 1H), 2.15 - 2.00 (m, 1H).

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-фенэтилпирролидин-2-карбоксамид (443)

Схема 49.

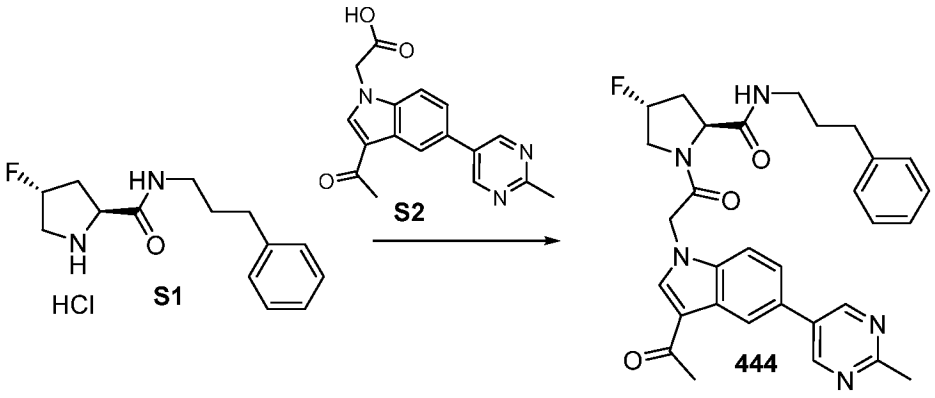


К раствору **S2** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S1** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали

водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **443**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.14 - 8.11 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.26 - 7.15 (m, 5H), 5.54 - 5.38 (m, 2H), 5.25 - 5.13 (m, 1H), 4.34 (t, J = 8.4 Гц, 1H), 4.14 - 4.09 (m, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.55 - 3.43 (m, 1H), 3.28 - 3.16 (m, 2H), 2.82 - 2.79 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.42 - 2.39 (m, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 1H).

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(3-фенилпропил)пирролидин-2-карбоксамид (444)

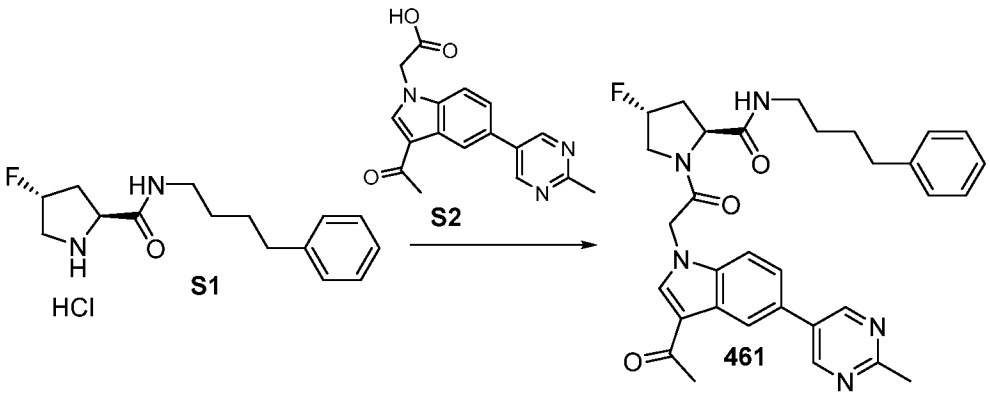
Схема 50.



К раствору **S2** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S1** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **444**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.94 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.06 - 8.04 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.21 - 7.05 (m, 5H), 5.57 - 5.40 (m, 2H), 5.26 - 5.21 (m, 1H), 4.36 (t, J = 8.4 Гц, 1H), 4.18 - 4.10 (m, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 3.29 - 3.28 (m, 1H), 3.10 - 2.99 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.67 - 2.65 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.43 - 2.42 (m, 1H), 2.15 - 1.98 (m, 1H), 1.64 - 1.60 (m, 2H).

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(4-фенилбутил)пирролидин-2-карбоксамид (461)

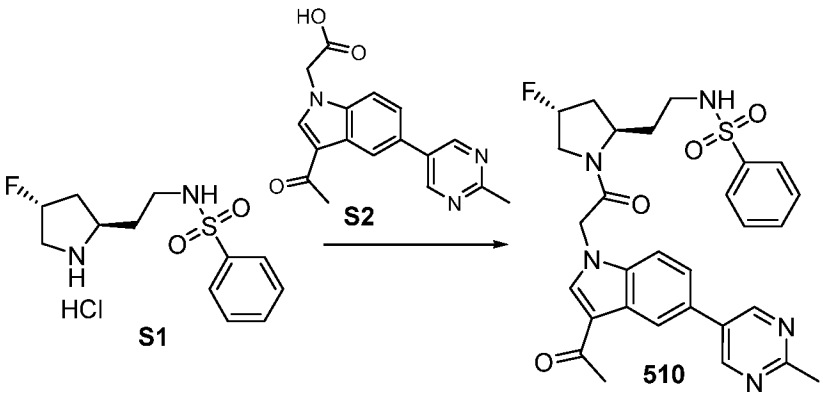
Схема 51.



К раствору **S2** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S1** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **461**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.97 - 7.95 (m, 1H), 7.62 - 7.60 (m, 1H), 7.19 - 7.06 (m, 5H), 5.55 - 5.37 (m, 2H), 5.24 - 5.20 (m, 1H), 4.33 (t, J = 8 Гц, 1H), 4.14 - 4.12 (m, 1H), 4.00 - 3.94 (m, 1H), 3.21 - 3.19 (m, 1H), 3.08 - 2.97 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.65 - 2.64 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.10 - 1.98 (m, 2H), 1.38 - 1.32 (m, 4H).

N-(2-((2R,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-ил)этил)бензолсульфонамид (510)

Схема 52.

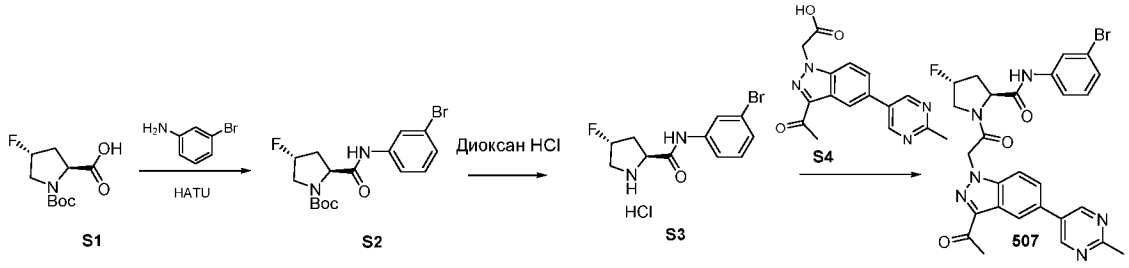


К раствору **S2** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S1** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали

водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **510**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.79 - 7.75 (m, 2H), 7.63 - 7.51 (m, 6H), 5.45 - 5.31 (m, 2H), 5.20 - 5.13 (m, 1H), 4.09 - 4.01 (m, 2H), 3.80 - 3.67 (m, 1H), 2.75 - 2.73 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.39 - 2.38 (m, 1H), 2.07 - 2.05 (m, 1H), 1.95 - 1.91 (m, 1H), 1.55 - 1.51 (m, 1H).

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-бромфенил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (507)

Схема 53.



Стадия 1: трет-Бутил (2S,4R)-2-((3-бромфенил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S2)

К раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли 3-броманилин (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **S2**.

Стадия 2: (2S,4R)-N-(3-Бромфенил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (S3)

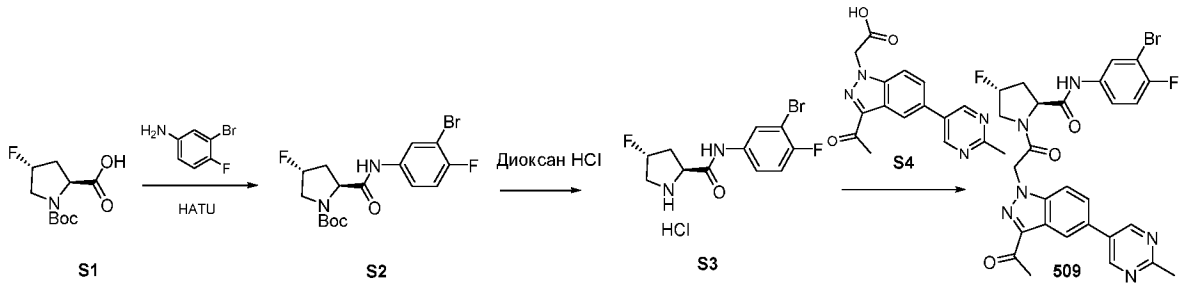
К раствору соединения **S2** (1 экв.) в 1,4-диоксане (3 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли 4 н. HCl в 1,4-диоксане (10 об.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением соединения **S3**.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-бромфенил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (507)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S4** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **507**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.31 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 3H), 7.41 (d, J = 7.32 Гц, 1H), 7.25 - 7.23 (m, 2H), 5.88 - 5.84 (m, 1H), 5.69 - 5.52 (m, 2H), 4.52 (t, J = 7.4 Гц, 1H), 4.29 - 4.20 (m, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.64 - 2.62 (m, 1H), 2.24 - 2.11 (m, 1H).

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-бром-4-фторфенил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (509)

Схема 54.



Стадия 1: трет-Бутил (2S,4R)-2-((3-бром-4-фторфенил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S2)

К раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли 3-бром-4-фторанилин (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **S2**.

Стадия 2: (2S,4R)-N-(3-Бром-4-фторфенил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (S3)

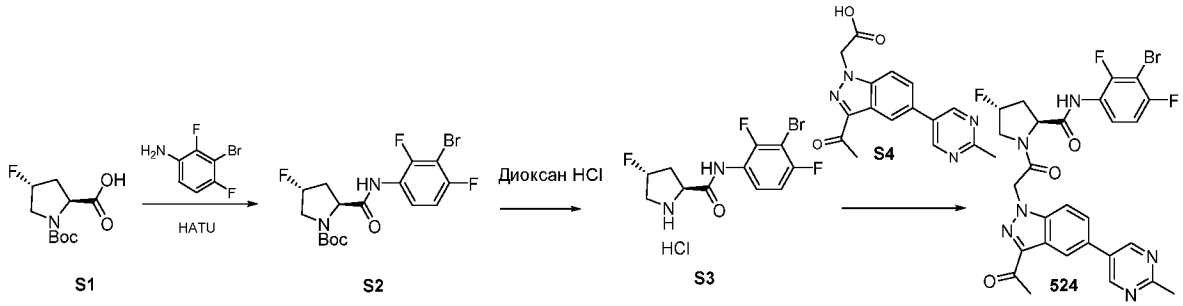
К раствору соединения **S2** (1 экв.) в 1,4-диоксане (3 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли 4 н. HCl в 1,4-диоксане (10 об.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением соединения **S3**.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-бром-4-фторфенил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (509)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S4** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **509**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.34 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.99 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 2H), 7.45 - 7.41 (m, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 5.88 - 5.77 (m, 1H), 5.69 - 5.52 (m, 2H), 4.50 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 4.29 - 4.20 (m, 1H), 4.08 - 3.96 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.64 - 2.63 (m, 1H), 2.25 - 2.00 (m, 1H).

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-бром-2,4-дифторфенил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (524)

Схема 55.



Стадия 1: трет-Бутил (2S,4R)-2-((3-бром-2,4-дифторфенил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S2)

К раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли 3-бром-2,4-дифторанилин (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали.

Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **S2**.

Стадия 2: (2S,4R)-N-(3-Бром-2,4-дифторфенил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (S3)

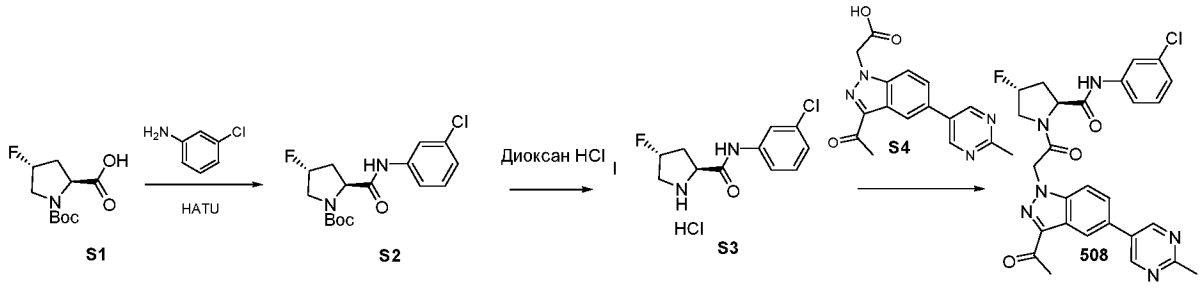
К раствору соединения **S2** (1 экв.) в 1,4-диоксане (3 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли 4 н. HCl в 1,4-диоксане (10 об.), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением соединения **S3**.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-бром-2,4-дифторфенил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (524)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S4** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **524**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.09 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.89 - 7.73 (m, 3H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 5.88 - 5.79 (m, 1H), 5.67 - 5.51 (m, 2H), 4.69 (t, J = 8.8 Гц, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 1H), 4.07 - 3.96 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.64 - 2.62 (m, 1H), 2.25 - 2.05 (m, 1H).

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-хлорфенил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (508)

Схема 56.



Стадия 1: трет-Бутил (2S,4R)-2-((3-хлорфенил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S2)

К раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли 3-хлоранилин (1.2 экв.), HATU (1.5

экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **S2**.

Стадия 2: (2S,4R)-N-(3-Хлорфенил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (S3)

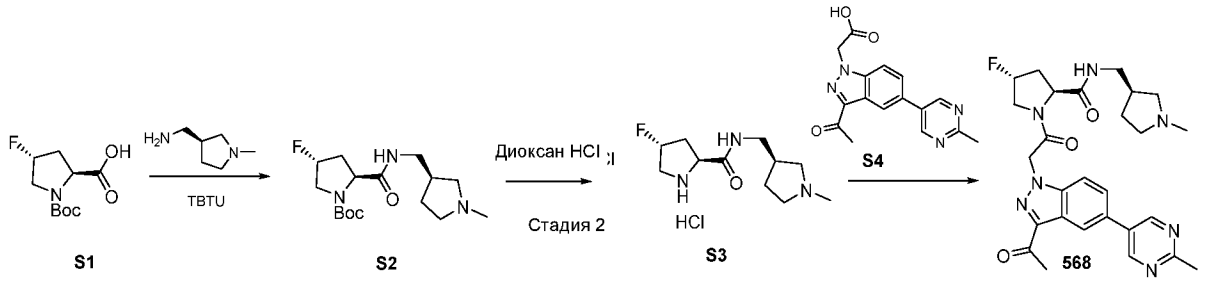
К раствору соединения **S2** (1 экв.) в 1,4-диоксане (3 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли 4 н. HCl в 1,4-диоксане (10 об.), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением соединения **S3**.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-хлорфенил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (508)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S4** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **508**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.37 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.10 - 7.08 (m, 1H), 5.88 - 5.76 (m, 1H), 5.69 - 5.52 (m, 2H), 4.52 (t, J = 7.4 Гц, 1H), 4.31 - 4.20 (m, 1H), 4.15 - 4.00 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.65 - 2.62 (m, 1H), 2.21 - 2.05 (m, 1H).

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(((S)-1-метилпирролидин-3-ил)метил)пирролидин-2-карбоксамид (568)

Схема 57.



Стадия 1: трет-Бутил (2S,4R)-4-фтор-2-((((S)-1-метилпирролидин-3-ил)метил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (S2)

К раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (S)-(1-метилпирролидин-3-ил)метанамин (1.2 экв.), TBTU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **S2**.

Стадия 2: (2S,4R)-4-Фтор-N-(((S)-1-метилпирролидин-3-ил)метил)пирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (S3)

К раствору соединения **S2** (1 экв.) в 1,4-диоксане (3 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли 4 н. HCl в 1,4-диоксане (10 об.), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением соединения **S3**.

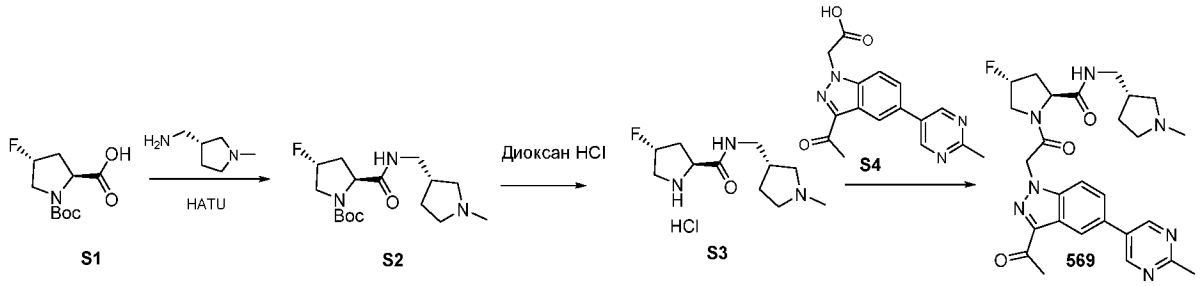
Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(((S)-1-метилпирролидин-3-ил)метил)пирролидин-2-карбоксамид (568)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S4** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **568**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.05 (s, 2H), 8.44 - 8.25 (m, 2H), 7.90 - 7.82 (m, 2H), 5.87 - 5.81 (m, 1H), 5.64 - 5.57 (m, 2H), 4.37 - 4.35 (m, 1H), 4.33 - 4.16 (m, 1H), 4.02 - 3.97 (m, 2H), 3.37 - 3.35 (m, 2H), 3.15 - 2.95 (m, 2H), 2.82 -

2.81 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.36 - 2.32 (m, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 2H), 1.79 - 1.77 (m, 1H).

(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(((R)-1-метилпирролидин-3-ил)метил)пирролидин-2-карбоксамид (569)

Схема 58.



Стадия 1: трет-бутил (2S,4R)-4-Фтор-2-((((R)-1-метилпирролидин-3-ил)метил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (S2)

К раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (R)-(1-метилпирролидин-3-ил)метанамин (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **S2**.

Стадия 2: (2S,4R)-4-Фтор-N-(((R)-1-метилпирролидин-3-ил)метил)пирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (S3)

К раствору соединения **S2** (1 экв.) в 1,4-диоксане (3 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли 4 н. HCl в 1,4-диоксане (10 об.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением соединения **S3**.

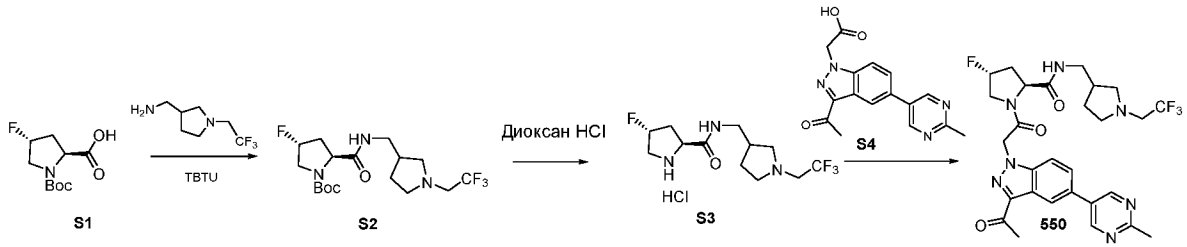
Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(((R)-1-метилпирролидин-3-ил)метил)пирролидин-2-карбоксамид (569)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S4** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем

концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **569**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.05 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.29 - 8.27 (m, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 2H), 5.85 - 5.73 (m, 2H), 5.62 - 5.46 (m, 1H), 4.33 - 4.25 (m, 1H), 4.22 - 4.16 (m, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 2H), 3.38 - 3.26 (m, 2H), 3.16 - 3.06 (m, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.45 - 2.43 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 1.84 - 1.82 (m, 1H), 1.75 - 1.45 (m, 1H).

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-((1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)метил)пирролидин-2-карбоксамид (550)

Схема 59.



Стадия 1: трет-Бутил (2S,4R)-4-фтор-2-(((1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)метил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (S2)

К раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)метанамин (1.2 экв.), TBTU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **S2**.

Стадия 2: (2S,4R)-4-Фтор-N-((1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)метил)пирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (S3)

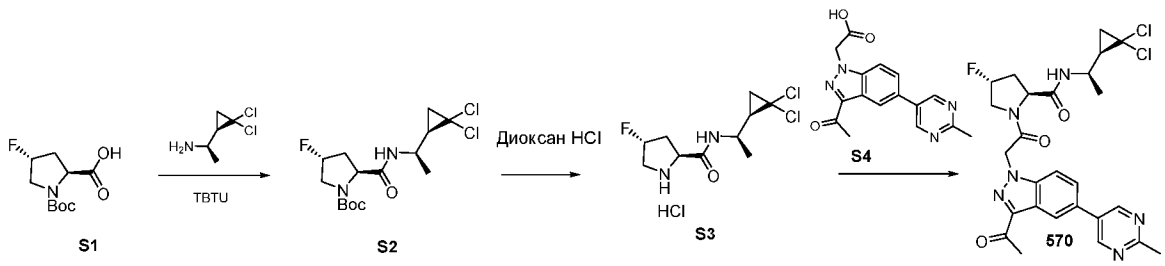
К раствору соединения **S2** (1 экв.) в 1,4-диоксане (3 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли 4 н. HCl в 1,4-диоксане (10 об.), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением соединения **S3**.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-((1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)метил)пирролидин-2-карбоксамид (S4)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S4** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **550**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.08 - 8.06 (m, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 2H), 5.82 - 5.60 (m, 1H), 5.56 - 5.44 (m, 2H), 4.35 (t, J = 8.4 Гц, 1H), 4.20 - 4.15 (m, 1H), 4.00 - 3.85 (m ,1H), 3.18 - 2.98 (m, 6H), 2.69 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.58 - 2.56 (m, 2H), 2.31 - 2.15 (m, 1H), 2.21 - 2.15 (m, 2H), 1.75 - 1.73 (m, 1H), 1.36 - 1.34 (m, 1H).

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((R)-1-((R)-2,2-дихлорциклопропил)этил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (570)

Схема 60.



Стадия 1: трет-Бутил (2S,4R)-2-(((R)-1-((R)-2,2-дихлорциклопропил)этил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S2)

К раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (R)-1-((R)-2,2-дихлорциклопропил)этан-1-амин (1.2 экв.), TBTU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **S2**.

Стадия 2: (2S,4R)-N-((R)-1-((R)-2,2-дихлорциклопропил)этил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (S3)

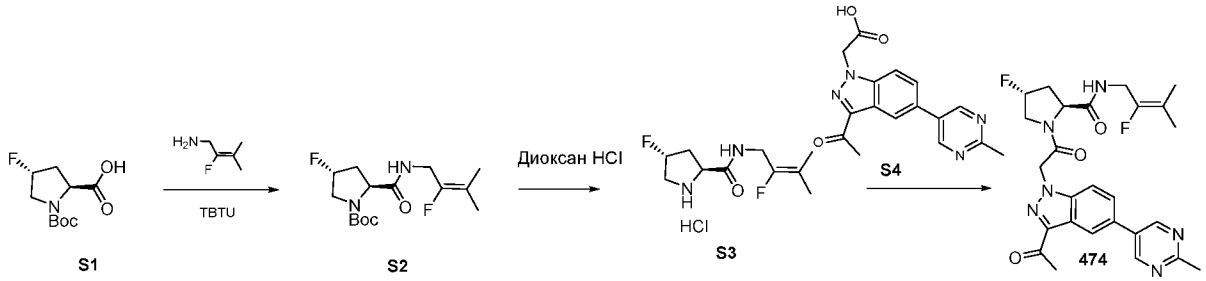
К раствору соединения **S2** (1 экв.) в 1,4-диоксане (3 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли 4 н. HCl в 1,4-диоксане (10 об.), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением соединения **S3**.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((R)-1-((R)-2,2-дихлорциклопропил)этил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (570)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S4** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **570**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.06 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 5.85 - 5.80 (m, 1H), 5.60 - 5.56 (m, 1H), 5.14 - 4.89 (m, 1H), 4.42 - 4.18 (m, 1H), 4.05 - 3.85 (m, 1H), 3.51 - 3.50 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.93 - 1.87 (m, 2H), 1.44 - 1.42 (m, 1H), 1.27 - 1.24 (m, 2H), 1.12 (d, J = 6.4 Гц, 3H).

(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(2-фтор-3-метилбут-2-ен-1-ил)пирролидин-2-карбоксамид (474)

Схема 61.



Стадия 1: трет-Бутил (2S,4R)-4-фтор-2-((2-фтор-3-метилбут-2-ен-1-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (S2)

К раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли 2-фтор-3-метилбут-2-ен-1-амин (1.2 экв.), TBTU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем

концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **S2**.

Стадия 2: (2S,4R)-4-Фтор-N-(2-фтор-3-метилбут-2-ен-1-ил)пирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (S3)

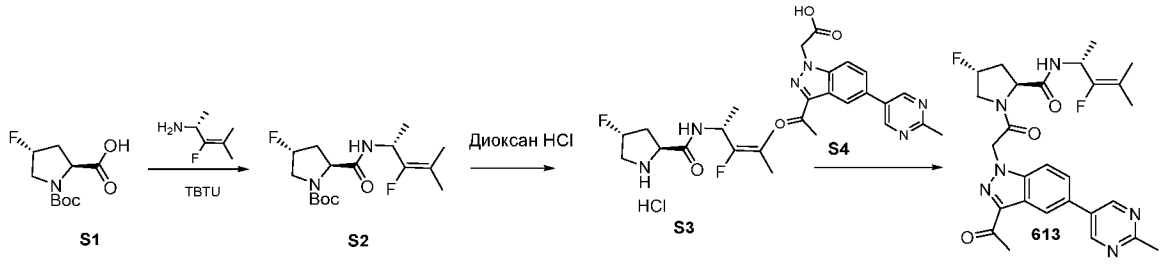
К раствору соединения **S2** (1 экв.) в 1,4-диоксане (3 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли 4 н. HCl в 1,4-диоксане (10 об.), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением соединения **S3**.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(2-фтор-3-метилбут-2-ен-1-ил)пирролидин-2-карбоксамид (S5)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S4** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **474**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.05 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.34 - 8.33 (m, 1H), 7.90 - 7.82 (m, 2H), 5.82 - 5.78 (m, 1H), 5.60 - 5.43 (m, 2H), 4.39 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 4.24 - 3.76 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.42 - 2.41 (m, 1H), 2.12 - 2.00 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.56 (s, 3H).

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-((R)-3-фтор-4-метилпент-3-ен-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (613)

Схема 62.



Стадия 1: трет-Бутил (2S,4R)-4-фтор-2-(((R)-3-фтор-4-метилпент-3-ен-2-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (S2)

К раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (R)-3-фтор-4-метилпент-3-ен-2-

амин (1.2 экв.), TBTU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **S2**.

Стадия 2: (2S,4R)-4-Фтор-N-((R)-3-фтор-4-метилпент-3-ен-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (S3)

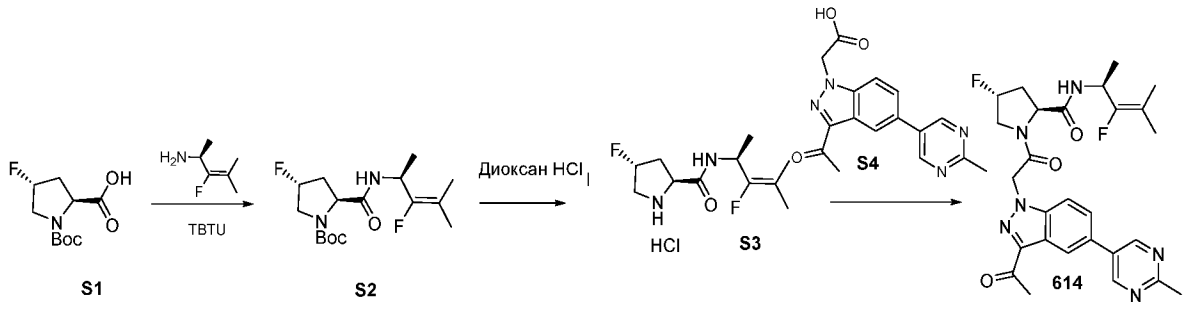
К раствору соединения **S2** (1 экв.) в 1,4-диоксане (3 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли 4 н. HCl в 1,4-диоксане (10 об.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением соединения **S3**.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-((R)-3-фтор-4-метилпент-3-ен-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (613)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S4** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **613**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.05 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.28 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 2H), 5.82 - 5.78 (m, 1H), 5.61 - 5.41 (m, 2H), 4.81 - 4.74 (m, 1H), 4.41 (t, J = 8.2 Гц, 1H), 4.24 - 4.14 (m, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.49 - 2.48 (m, 1H), 2.11 - 1.97 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.15 (d, J = 6.9 Гц, 3H).

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-((S)-3-фтор-4-метилпент-3-ен-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (614)

Схема 63.



Стадия 1: трет-Бутил (2S,4R)-4-фтор-2-(((S)-3-фтор-4-метилпент-3-ен-2-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (S2)

К раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (S)-3-фтор-4-метилпент-3-ен-2-амин (1.2 экв.), TBTU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **S2**.

Стадия 2: (2S,4R)-4-Фтор-N-((S)-3-фтор-4-метилпент-3-ен-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (S3)

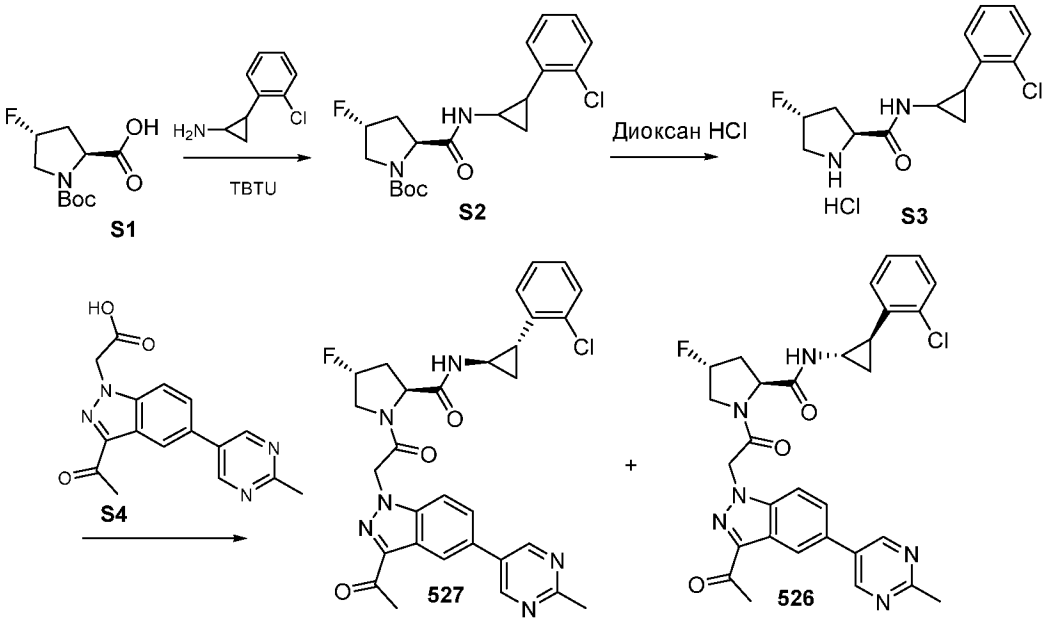
К раствору соединения **S2** (1 экв.) в 1,4-диоксане (3 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли 4 н. HCl в 1,4-диоксане (10 об.), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением соединения **S3**.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-((S)-3-фтор-4-метилпент-3-ен-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (614)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S4** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **614**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.05 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 2H), 5.83 - 5.43 (m, 3H), 4.81 - 4.74 (m, 1H), 4.39 (t, J = 8.2 Гц, 1H), 4.20 - 4.14 (m, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.49 - 2.48 (m, 1H), 2.11 - 1.97 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.15 (d, J = 6.9 Гц, 3H).

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((1R,2S)-2-(2-хлорфенил)циклопропил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (527) и (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((1S,2R)-2-(2-хлорфенил)циклопропил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (526)

Схема 64.



Стадия 1: трет-Бутил (2S,4R)-2-((2-(2-хлорфенил)циклопропил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S2)

К раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли 2-(2-хлорфенил)циклопропан-1-амин (1.2 экв.), TBTU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **S2**.

Стадия 2: (2S,4R)-N-(2-(2-Хлорфенил)циклопропил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (S3)

К раствору соединения **S2** (1 экв.) в 1,4-диоксане (3 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли 4 н. HCl в 1,4-диоксане (10 об.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением соединения **S3**.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((1R,2S)-2-(2-хлорфенил)циклопропил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (527) и (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((1S,2R)-2-(2-хлорфенил)циклопропил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (526)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S2** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при

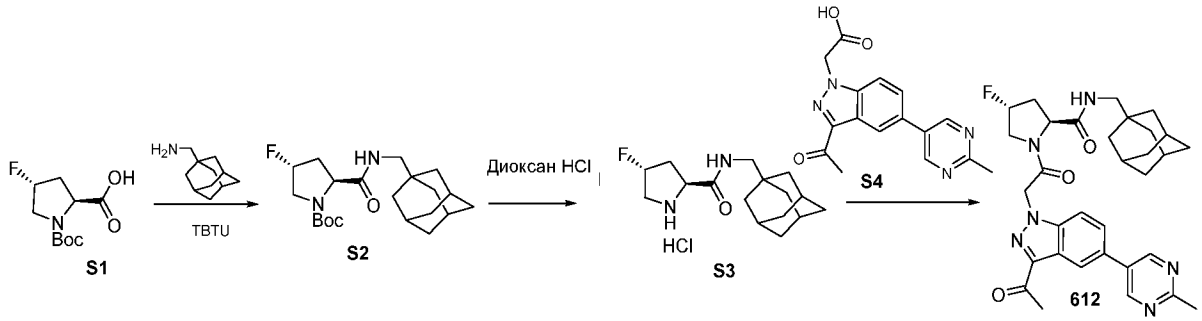
комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением рацемического продукта. Этот рацемический продукт очищали с помощью SFC с получением соединения **527** в виде одного изомера и соединение **526** в виде другого изомера.

527: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.37 (d, J = 4.4 Гц, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.41 - 7.37 (m ,1H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 7.06 - 7.04 (m, 1H), 5.82 - 5.78 (m, 1H), 5.71 - 5.44 (m, 2H), 4.31 (t, J = 8.8 Гц, 1H), 4.19 - 4.14 (m, 1H), 4.01 - 3.96 (m ,1H), 2.93 - 2.90 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.44 - 2.42 (m, 1H), 2.11 - 2.08 (m, 1H), 1.20 - 1.09 (m, 3H).

526: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 7.83 - 7.82 (m, 2H), 7.36 - 7.33 (m ,1H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 7.07 - 7.05 (m, 1H), 5.82 - 5.78 (m, 1H), 5.60 - 5.44 (m, 2H), 4.32 (t, J = 8.8 Гц, 1H), 4.25 - 4.12 (m, 1H), 4.00 - 3.96 (m ,1H), 2.94 - 2.91 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.35 - 2.32 (m, 1H), 2.16 - 2.12 (m, 1H), 1.35 - 1.31 (m, 1H), 1.23 - 1.22 (m, 1H), 1.16 - 1.10 (m, 1H).

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(((3S,5S,7S)-адамантан-1-ил)метил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (612)

Схема 65.



Стадия 1: трет-Бутил (2S,4R)-2-((((3S,5S,7S)-адамантан-1-ил)метил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S2)

К раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (S)-3-фтор-4-метилпент-3-ен-2-амин (1.2 экв.), TBTU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем

концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **S2**.

Стадия 2: (2S,4R)-N-(((3S,5S,7S)-Адамантан-1-ил)метил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (S3)

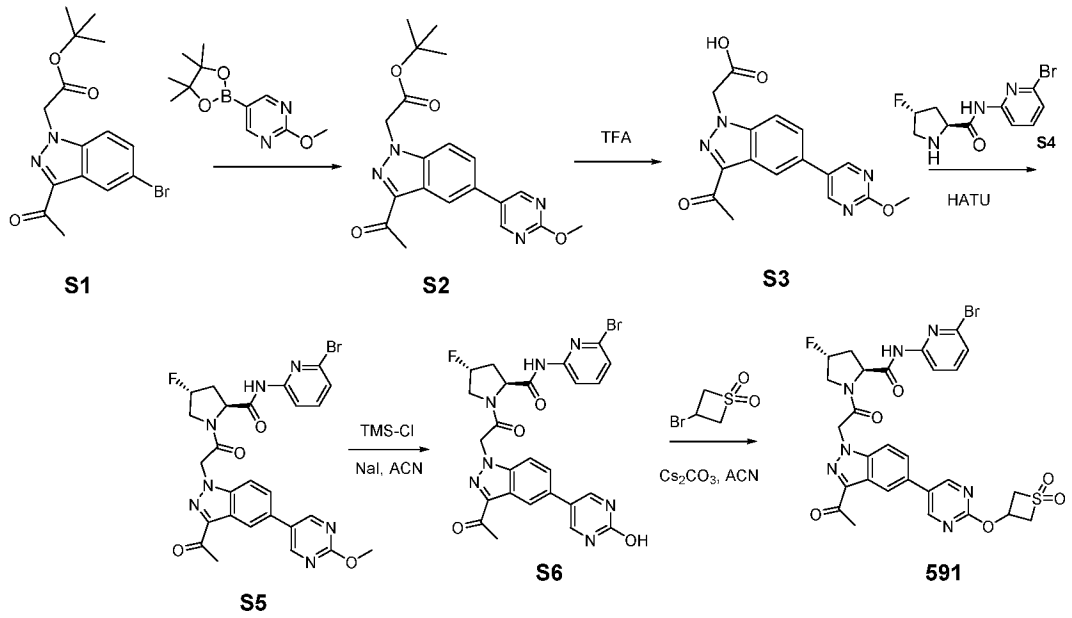
К раствору соединения **S2** (1 экв.) в 1,4-диоксане (3 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли 4 н. HCl в 1,4-диоксане (10 об.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением соединения **S3**.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(((3S,5S,7S)-адамантан-1-ил)метил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (612)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S4** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **612**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.06 - 9.04 (m, 2H), 8.44 (m, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 3H), 5.83 - 5.78 (m, 1H), 5.61 - 5.43 (m, 2H), 4.46 - 4.42 (m, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 1H), 4.00 - 3.88 (m, 3H), 2.90 - 2.85 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.63 - 2.62 (m, 1H), 2.13 - 1.98 (m, 1H), 1.91 - 1.92 (m, 1H), 1.83 - 1.82 (m, 2H), 1.63 - 1.24 (m, 12H).

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-((1,1-диоксидотиетан-3-ил)окси)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (591)

Схема 66.



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S2)

К раствору трет-бутил 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индазол-1-ил)ацетата (1 экв.) в диоксане (20 об.) добавляли 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (1.2 экв.) и 1 M Na_2CO_3 (3 экв.). После дегазации азотом к реакционной смеси добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (0.05 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли воду, и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя гексан/EtOAc, с получением соединения **S2**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S3)

К раствору соединения **S2** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (10 об.). Реакционную смесь нагревали до $50^{°C}$ в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали с получением соединения **S3**.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S5)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S4** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь

быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **S5**.

Стадия 4: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-гидроксипиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S6)

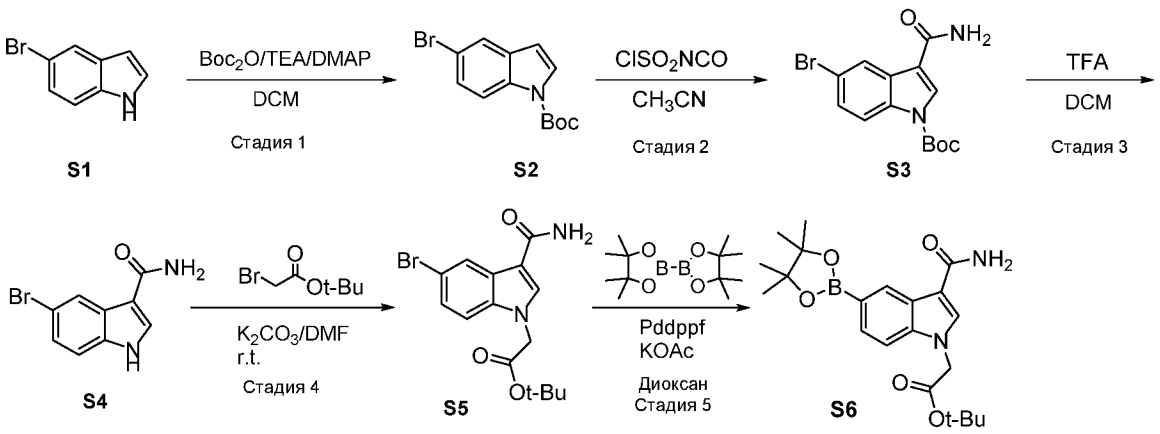
К раствору соединения **S5** (1 экв.) в ACN (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TMSCl (2.5 экв.) и NaI (2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и быстро охлаждали водой. Полученное в результате твердое вещество фильтровали, высушивали с получением соединения **S6**.

Стадия 5: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-((1,1-диоксидотиетан-3-ил)окси)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (591)

К раствору соединения **S6** (1 экв.) в ACN (10 об.) добавляли карбонат цезия (3 экв.) и 3-бромтиетан-1,1-диоксид (2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и быстро охлаждали водой. Полученное в результате твердое вещество фильтровали, высушивали, и затем очищали с помощью препаративной хроматографии с получением соединения **591**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 9.01 (s , 1H), 8.58 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.4 Гц, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 2H), 7.33 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 7.23 - 6.98 (m, 1H), 5.85 - 5.76 (m, 1H), 5.63 (d, J = 15.2 Гц, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.99 - 4.97 (m, 2H), 4.27 - 4.19 (m, 3H), 4.08 - 4.05 (m ,1H), 3.99 - 3.96 (m ,1H), 2.64 (s, 3H), 2.33 - 2.28 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 1H).

трет-Бутил 2-(3-карбамоил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-ил)ацетат

Схема 67.



Стадия 1: трет-Бутил 5-бром-1H-индол-1-карбоксилат (S2)

К раствору соединения **S1** (30 г, 0.15 моль) в DCM (300 мл) при 0°C добавляли Et_3N (64 мл, 0.46 моль), DMAP (5.6 г, 0.046 моль). Затем добавляли Boc_2O (50 г, 0.23 моль) порциями. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разбавляли DCM (200 мл) и промывали водой и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат = 50:1) с получением указанного в заголовке соединения (44 г, выход 97%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 240 $(M-56+H)^+$.

Стадия 2: трет-Бутил 5-бром-3-карбамоил-1H-индол-1-карбоксилат (S3)

К раствору соединения **S2** (10 г, 33.7 ммоль) в MeCN (100 мл) добавляли хлорсульфонил изоцианат (3.1 мл, 35.6 ммоль) по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Добавляли ацетон (200 мл) и H_2O (25 мл) по каплям при 0°C, с последующим добавлением по каплям водного раствора КОН (5 мл, 10% масс.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (7.4 г, выход 64.8%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 339 $(M+H)^+$.

Стадия 3: 5-Бром-1H-индол-3-карбоксамид (S4)

К раствору соединения **S3** (7.4 г, 21.8 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли по каплям TFA (15 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и выпаривали вместе с толуолом дважды с получением указанного в заголовке соединения (7.5 г, выход 100%) в виде желтого твердого вещества,

которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 239 $(M+H)^+$

Стадия 4: трет-Бутил 2-(5-бром-3-карбамоил-1H-индол-1-ил)ацетат (S5)

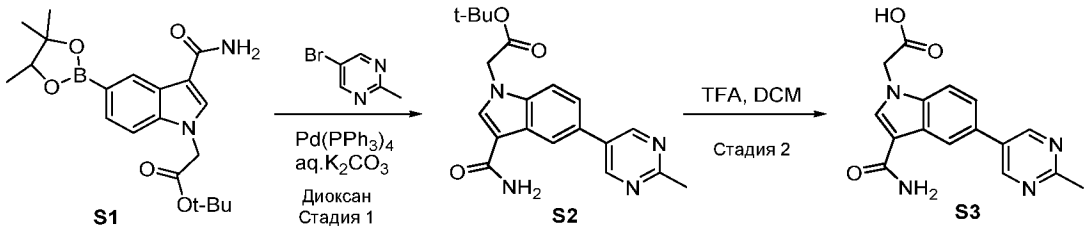
К смеси соединения **S4** (7.5 г, 21.8 ммоль) и K_2CO_3 (9.04 г, 65.45 ммоль) в DMF (100 мл) добавляли трет-бутил-2-бромацетат (6.2 мл, 43.5 ммоль) по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь разбавляли EtOAc и промывали водой и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который промывали петролейным эфиром и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (6.7 г, выход 87.0%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 353 $(M+H)^+$.

Стадия 5: трет-Бутил 2-(3-карбамоил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-ил)ацетат (S6)

К раствору соединения **S5** (4 г, 11.36 ммоль) в диоксане (40 мл) добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (4.4 г, 17.04 ммоль), KOAc (2.2 г, 22.72 ммоль) и $PdCl_2$ (dppf) (416 мг, 0.568 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в атмосфере N_2 на протяжении ночи. После фильтрования добавляли воду, и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Органическую фазу промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH =50:1 до 30:1) с получением **S6** (4.2 г, выход 92.3%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 401 $(M+H)^+$.

2-(3-Карбамоил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)уксусная кислота

Схема 68.



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-карбамоил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетат (S2)

К смеси **S1** (2 г, 4.99 ммоль) и 5-бром-2-метил пиримидина (1.04 г, 5.98 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли водный раствор K_2CO_3 (7.5 мл, 7.5 ммоль, 1 M). Смесь дегазировали в атмосфере N_2 три раза. Добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (289 мг, 0.25 ммоль) в атмосфере N_2 и

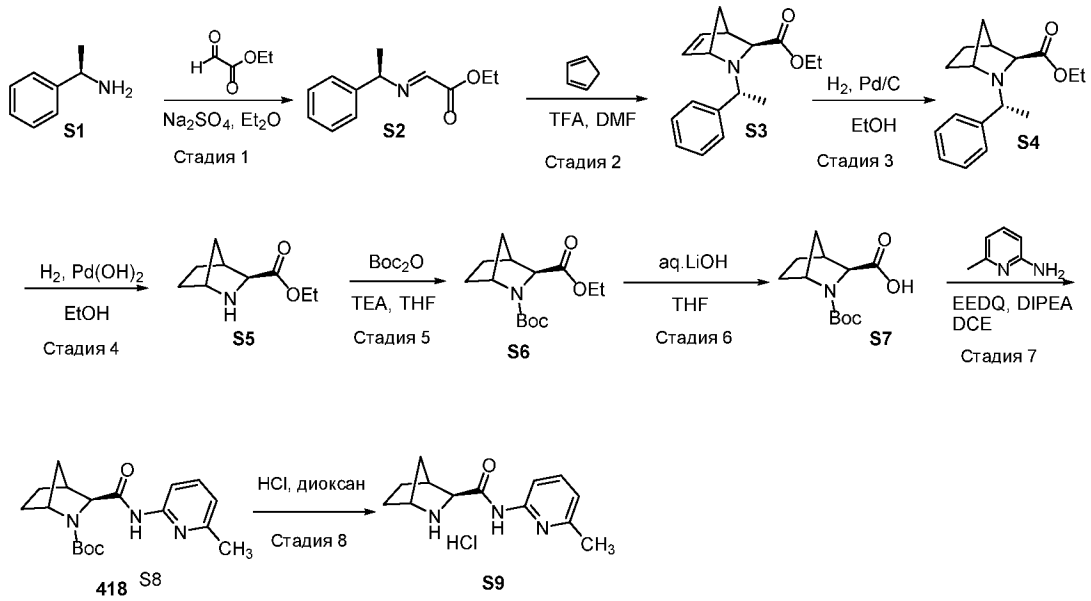
реакционную смесь перемешивали при 100°C в атмосфере N_2 в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли EtOAc, промывали водой и рассолом, высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (10:1 до 1:1), с получением указанного в заголовке соединения (1.49 г, выход 81.6%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 367 $(M+H)^+$.

Стадия 2: трет-Бутил 2-(3-карбамоил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетат (S3)

К раствору **S2** (1.49 г, 4.06 ммоль) в DCM добавляли TFA по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали досуха и промывали диэтиловым эфиром и высушивали под вакуумом с получением **S3** (1.1 г, 87.3% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 311 $(M+H)^+$.

(1R,3S,4S)-N-(6-Метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксамид гидрохлорид

Схема 69.



Стадия 1: (R,E)-Этил 2-((1-фенилэтил)имино)ацетат (S2)

К раствору соединения **S1** (15 г, 0.12 моль) в диэтиловом эфире (200 мл) добавляли Na_2SO_4 (42.6 г, 0.3 моль) и этилглиоксалат (18.36 г, 0.12 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением **2** (23 г, 90.6% выход) в виде бесцветного масла.

Стадия 2: (1S,3S,4R)-Этил-2-((R)-1-фенилэтил)-2-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-3-карбоксилат (S3)

К раствору соединения **S2** (23 г, 0.11 моль) в DMF (200 мл) добавляли 1,3-циклопентадиен (18.48 г, 0.24 ммоль) и трифторуксусную кислоту (16 г, 0.14 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч Смесь разбавляли EtOAc и промывали последовательно 10% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат = 60:1) с получением указанного в заголовке соединения (17 г, выход 57%) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 272 $[M+H]^+$.

Стадия 3: (1R,3S,4S)-Этил 2-((R)-1-фенилэтил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксилат (S4)

К раствору соединения **S3** (6 г, 22.1 ммоль) в EtOH (60 мл) добавляли Pd/C (5% масс., 0.3 г). Смесь дегазировали в атмосфере N_2 три раза и перемешивали в атмосфере баллонного H_2 при комнатной температуре в течение 1 ч. После фильтрования через целит твердое вещество промывали EtOH. К фильтрату добавляли концентрированный раствор HCl (7 мл), и затем полученную в результате смесь концентрировали досуха под пониженным давлением. Эту процедуру повторяли несколько раз пока не образовался полукристаллический остаток. Остаток осаждали в Et_2O/i-PrOH (50 мл, 5:1) при 0°C в течение 1 ч и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (5 г, 82.8% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 274 $[M+H]^+$.

Стадия 4: (1R,3S,4S)-Этил 2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксилат (S5)

Раствор соединения **S4** (5 г, 18.3 ммоль) в этаноле (10 мл) дегазировали в атмосфере N_2 три раза и добавляли $Pd(OH)_2$ (500 мг, 10% масс.). Смесь снова дегазировали и перемешивали в атмосфере баллонного H_2 при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (3.3 г, 98.5% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 170 $[M+H]^+$.

Стадия 5: (1R,3S,4S)-2-трет-Бутил 3-этил 2-азабицикло[2.2.1]гептан-2,3-дикарбоксилат (S6)

Триэтиламин (7.5 мл, 54 ммоль) и ди-трет-бутил дикарбонат (7.85 г, 36 ммоль) добавляли к раствору соединения **S5** (3.3 г,18 ммоль) в DCM (30 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и затем разбавляли DCM. Полученную в результате смесь промывали водой и рассолом, высушивали

над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат = 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (3.6 г, 71% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 214 $[M+H-56]^+$.

Стадия 6: (1R,3S,4S)-2-(трет-Бутоксикарбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоновая кислота (S7)

К раствору соединения **S6** (3.6 г, 0.18 ммоль) в THF (20 мл) добавляли водный раствор NaOH (2 М, 27 мл, 0.54 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и промывали этилацетатом (20 мл x 2). Водную фазу подкисляли до pH=3 водной HCl (1 М) и экстрагировали DCM дважды. Объединенные органические фазы высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (3.2 г, 99.2% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 186 $[M+H-56]^+$.

Стадия 7: (1R,3S,4S)-трет-Бутил-3-((6-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (S8)

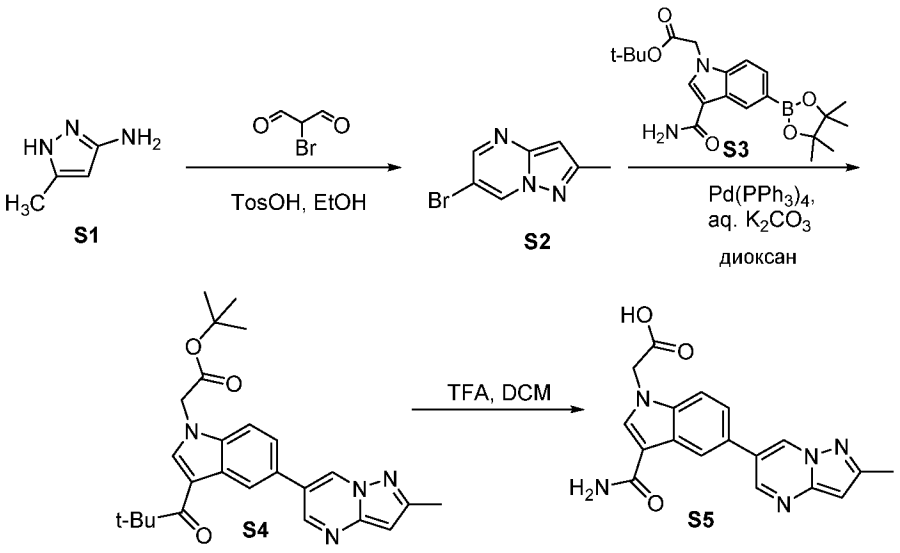
К раствору соединения **S7** (2 г, 8.3 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (20 мл) добавляли N-этоксикарбонил-2-этокси-1,2-дигидрохинолин (4.1 г, 16.6 ммоль) и 2-амино-6-метилпиридин (0.9 г, 8.3 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 16 ч и концентрировали досуха с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (2.1 г, 79% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 276 $[M+H-56]^+$.

Стадия 8: (1R,3S,4S)-N-(6-Метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксамид (S9)

К раствору соединения **S8** (2.1 г, 6.5 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли растворы HCl диоксан (15 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и концентрировали досуха с получением соединения **S9** (2.3 г, 99.7% выход) в виде желтого твердого вещества, которое сразу использовали в следующей реакции без очистки. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 232 $[M+H]^+$.

2-(3-Карбамоил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индол-1-ил)уксусная кислота

Схема 70.



Стадия 1: 6-Бром-2-метилпиразоло [1, 5-a] пиримидин (S2)

К раствору 5-метил-1H-пиразол-3-амина (1.0 г, 10.31 ммоль) в EtOH (2 мл) добавляли последовательно 2-бромmалональдегид (1.56 г, 10.31 ммоль) и 4-метилбензолсульфоновую кислоту (91 мг, 0.52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C на протяжении ночи и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (50:1 до 5:1), с получением указанного в заголовке соединения (540 мг, 25.0% выход); ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 212 $[M+H]^+$.

Стадия 2: трет-Бутил 2-(3-карбамоил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индол-1-ил)ацетат (S3)

К смеси **S2** (490 мг, 1.22 ммоль) и 6-бром-2-метилпиразоло [1, 5-a] пиримидина (286 мг, 1.35 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли водный раствор K_2CO_3 (2 мл, 2 ммоль, 1 M). Смесь дегазировали в атмосфере N_2 три раза. После добавления $Pd(PPh_3)_4$ (70 мг, 0.06 ммоль) в атмосфере N_2 реакционную смесь перемешивали при 100°C в атмосфере N_2 в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли EtOAc. Полученную в результате смесь промывали водой и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя DCM/MeOH (100:1 до 40:1), с получением указанного в заголовке соединения (290 мг, 58.6% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 406 $(M+H)^+$.

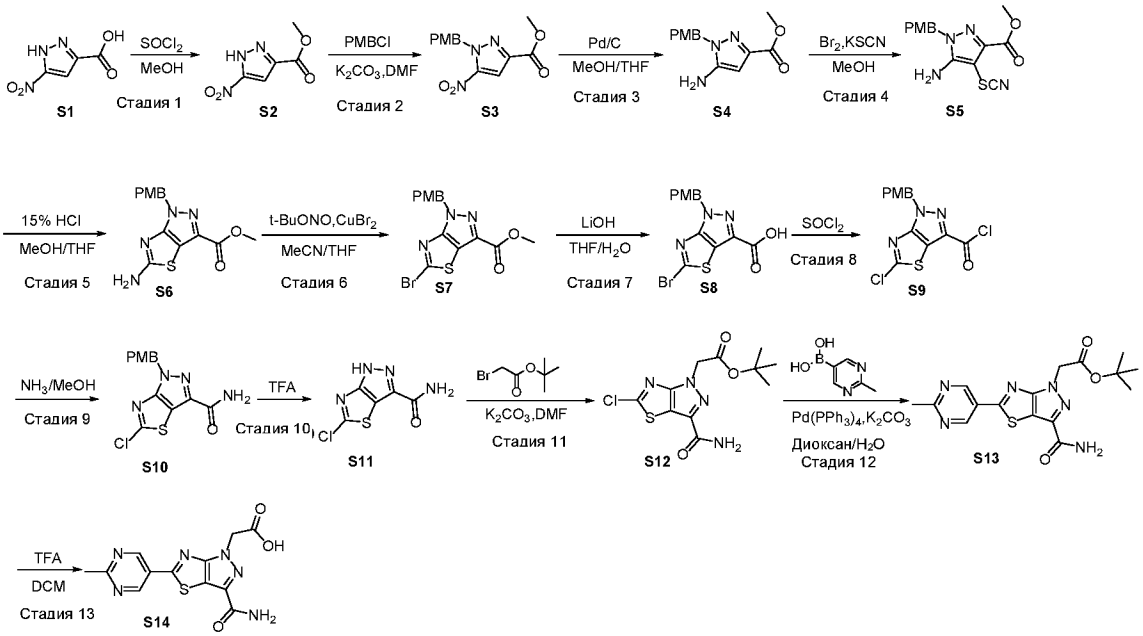
Стадия 3: 2-(3-Карбамоил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индол-1-ил)уксусная кислота (S4)

К раствору трет-бутил 2-(3-карбамоил-5-(2-метилпиразоло [1, 5-a] пиримидин-6-ил)-1H-индол-1-ил)ацетата (290 мг, 0.72 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (2 мл). Реакционную

смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали досуха с получением **S5** (240 мг, 96% выход) в виде желтого твердого вещества, которое сразу использовали на следующей стадии; ЖХ/МС: ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 350 $[M+H]^+$.

2-(3-Карбамоил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]тиазол-1-ил)уксусная кислота

Схема 71.



Стадия 1: Метил 5-нитро-1H-пиразол-3-карбоксилат (S2)

К смеси соединения **S1** (50 г, 0.318 моль) в MeOH (500 мл) добавляли $SOCl_2$ (190 г, 1.59 моль) по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 6 ч и затем концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (54.0 г, 98.2% выход) в виде белого твердого вещества, которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 170 $(M-H)^-$.

Стадия 2: Метил 1-(4-метоксибензил)-5-нитро-1H-пиразол-3-карбоксилат (S3)

К смеси соединения **S2** (54.0 г, 0.316 моль) и K_2CO_3 (87.1 г, 0.63 моль) в DMF (400 мл) добавляли PMBCl (59.2 г, 0.38 моль), затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. После охлаждения смесь разбавляли водным LiCl (500 мл, 10%) и экстрагировали EtOAc (400 мл x 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток

перекристаллизовывали с PE/EtOAc (2/1) с получением указанного в заголовке соединения (40.4 г, 43.9% выход) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3: Метил 5-амино-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-3-карбоксилат (S4)

К смеси соединения **S3** (40.4 г, 138.8 ммоль) в MeOH/THF (400 мл, 1:1) добавляли 10% Pd/C (4 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи в атмосфере баллонного H_2. После фильтрования фильтрат концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (33.7 г, выход 93.1%) в виде желтого масла, которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 262 $(M+H)^+$.

Стадия 4: Метил 5-амино-1-(4-метоксибензил)-4-тиоцианато-1H-пиразол-3-карбоксилат (S5)

К смеси соединения **S4** (33.7 г, 128.6 ммоль) и KSCN (37.4 г, 385.9 ммоль) в EtOH (300 мл) добавляли раствор Br_2 (41.1 г, 257.2 ммоль) в EtOH (200 мл) по каплям, затем реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 16 ч. Смесь подщелачивали водным раствором Na_2CO_3 до pH=9 при 0°C и экстрагировали EtOAc (400 мл x 2). Объединенные органические фазы высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали досуха. Остаток перекристаллизовывали с THF/PE (1/1) с получением указанного в заголовке соединения (23.0 г, 55.9% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 319 $(M+H)^+$.

Стадия 5: Метил 5-амино-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-d]тиазол-3-карбоксилат (S6)

К смеси соединения **S5** (23.0 г, 72.1 ммоль) в EtOH (160 мл) и H_2O (108 мл) добавляли концентрированную HCl (60 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч и концентрировали под пониженным давлением. Остаток перекристаллизовывали с EtOAc/PE (1/2) с получением указанного в заголовке соединения (12.2 г, выход 53.1%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 319 $(M+H)^+$.

Стадия 6: Метил 5-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-d]тиазол-3-карбоксилат (S7)

К смеси соединения **S5** (12.2 г, 38.3 ммоль) и $CuBr_2$ (17.2 г, 76.6 ммоль) в сухом MeCN/THF (175 мл, 1:4) добавляли t-BuONO (5.92 г, 57.45 ммоль) при 0°C в атмосфере N_2 по каплям. После перемешивания в течение 1 ч при 0°C, полученную в результате смесь быстро охлаждали водным $Na_2S_2O_3$ (150 мл, 5%) и экстрагировали DCM (80 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле

(элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат = 30:1 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (4.59 г, 31.4% выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 382 $(M+H)^+$.

Стадия 7: 5-Бром-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-d]тиазол-3-карбоновая кислота (S8)

К смеси соединения **S6** (4.59 г, 12.0 ммоль) в THF/H_2O (50 мл, 4:1, об./об.) добавляли $LiOH{\cdot}H_2O$ (1.01 г, 24.0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем подкисляли водным раствором HCl (1 M) до pH=5. Смесь экстрагировали DCM/MeOH (30 мл x 2, 20:1, об./об.). Объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (4.04 г, 91.5% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 368 $(M+H)^+$.

Стадия 8: 5-Хлор-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-d]тиазол-3-карбонилхлорид (S9)

Раствор соединения **S7** (4.04 г, 10.98 ммоль) в $SOCl_2$ (30 мл) перемешивали при 70°C в течение 4 ч. После охлаждения смесь концентрировали досуха, и остаток выпаривали вместе с толуолом дважды с получением указанного в заголовке соединения (3.75 г, выход 100%) в виде желтого масла, которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 9: 5-Хлор-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-d]тиазол-3-карбоксамид (S10)

К раствору соединения **S8** (3.75 г, 10.97 ммоль) в сухом THF (25 мл) при 0°C добавляли раствор NH_3/MeOH (2 M, 15 мл) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат = 15:1 до 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (3.25 г, выход 92.1%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 323 $(M+H)^+$.

Стадия 10: 5-Хлор-1H-пиразоло[3,4-d]тиазол-3-карбоксамид (S11)

Раствор соединения **S9** (3.25 г, 10.1 ммоль) в TFA (30 мл) перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Смесь концентрировали досуха, и остаток выпаривали вместе с толуолом дважды, высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (3.03 г, 94.9% выход) в виде коричневого твердого вещества. Указанное в заголовке соединение переносили далее без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 203 $(M+H)^+$.

Стадия 11: трет-Бутил 2-(3-карбамоил-5-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]тиазол-1-ил)ацетат (S12)

К смеси соединения **S10** (3.03 г, 9.59 ммоль) и K_2CO_3 (3.97 г, 28.77 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли трет-бутилбромацетат (2.62 г, 13.43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разбавляли EtOAc и последовательно промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат = 10:1 до 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (2.01 г, 66.2% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 317 $(M+H)^+$.

Стадия 12: трет-Бутил 2-(3-карбамоил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]тиазол-1-ил)ацетат (S13)

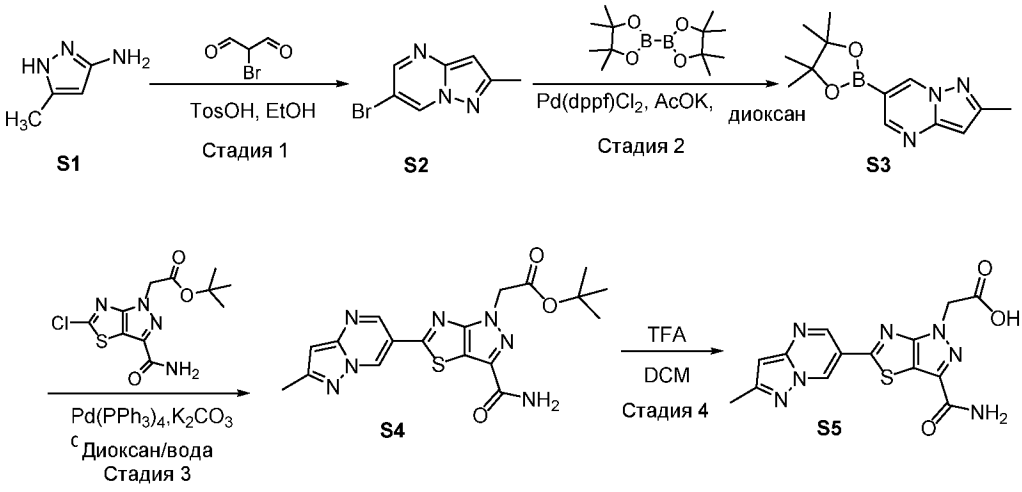
К смеси соединения **S11** (300 мг, 0.84 ммоль) и K_2CO_3 (292 мг, 2.1 ммоль) в диоксане/H_2O (10 мл, 9:1) добавляли 2-метилпиримидин-5-илбороновую кислоту (138 мг, 1 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (100 мг, 0.08 ммоль). Реакцию дегазировали в атмосфере N_2 три раза и перемешивали при 90°C в течение 4 ч в атмосфере N_2. После охлаждения смесь разбавляли насыщенным водным $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM:MeOH=50:1 до 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (121 мг, 38.4% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 375 $(M+H)^+$.

Стадия 13: 2-(3-Карбамоил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]тиазол-1-ил)уксусная кислота (S14)

К смеси соединения **S12** (121 мг, 0.32 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (1 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем концентрировали под пониженным давлением с получением соединения **S13** (130 мг, выход 100%) в виде коричневого твердого вещества. Указанное в заголовке соединение использовали без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 319 $(M+H)^+$.

2-(3-Карбамоил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]тиазол-1-ил)уксусная кислота

Схема 72.



Стадия 1: 6-Бром-2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин (S2)

К смеси 5-метил-1H-пиразол-3-амина (6.43 г, 0.066 моль) в EtOH (40 мл) в присутствии 4-метилбензолсульфоновой кислоты (0.63 г, 3.0 ммоль) добавляли 2-броммалональдегид (10.0 г, 0.066 моль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C на протяжении ночи в атмосфере N_2 и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc (100:1 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (3.0 г, 21.4% выход). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 212 $(M+H)^+$.

Стадия 2: 2-Метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин (S3)

В круглодонную колбу загружали 6-бром-2-метилпиразоло [1, 5-a] пиримидин (2.97 г, 14.08 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (4.29 г, 16.89 ммоль), AcOK (4.14 г, 42.23 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (0.52 г, 0.70 ммоль) и 1,4-диоксан (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 2 ч в атмосфере N_2. После разбавления EtOAc полученную в результате смесь промывали водой и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc=100:1 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (3.05 г, 83.7% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 260 $(M+H)^+$.

Стадия 3: трет-Бутил 2-(3-карбамоил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]тиазол-1-ил)ацетат (S4)

Трет-бутил 2-(3-карбамоил-5-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]тиазол-1-ил)ацетат (253 мг, 0.8 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (93 мг, 0.08 ммоль) добавляли к смеси соединения **S3** (230 мг, 0.88 ммоль) и K_2CO_3 (276 мг, 2 ммоль) в диоксане/H_2O (15 мл, 4:1). Смесь дегазировали в атмосфере N_2 три

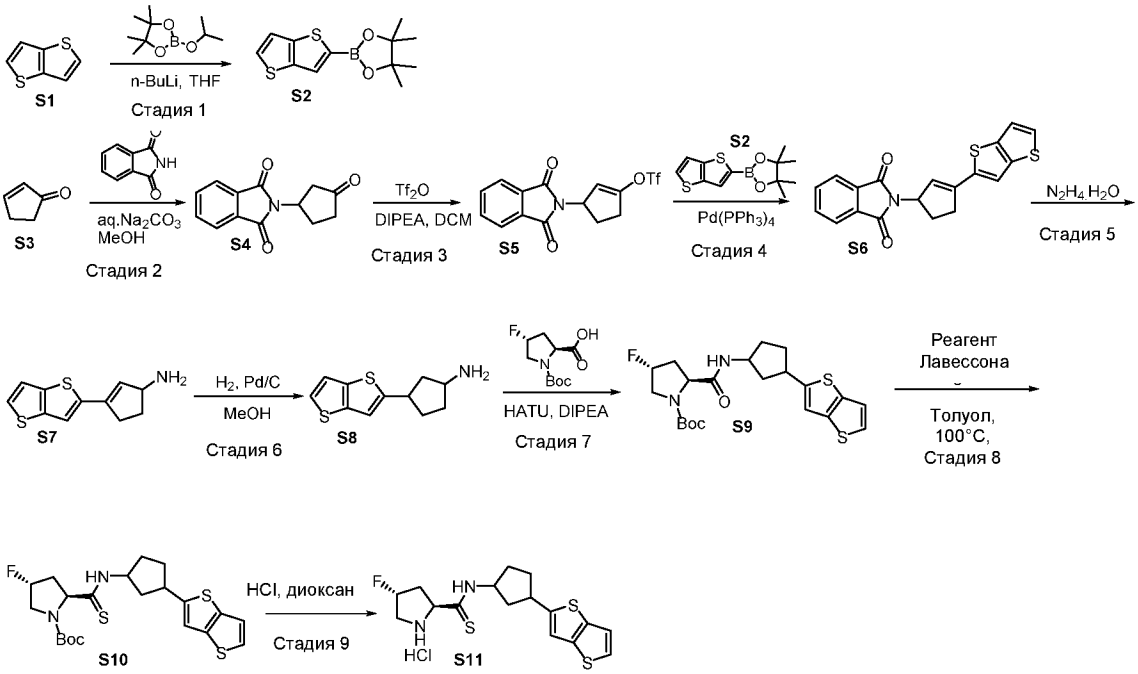
раза и перемешивали при 95°C в течение 5 ч в атмосфере N_2. После разбавления насыщенным водным $NaHCO_3$ (10 мл) смесь экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE:EtOAc = 20:1 до 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (211 мг, 63.7% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 414 $(M+H)^+$.

Стадия 4: 2-(3-Карбамоил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]тиазол-1-ил)уксусная кислота (S5)

К смеси соединения **S4** (140 мг, 0.34 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали под пониженным давлением с получением соединения **S5** (142 мг, выход 100%) в виде коричневого твердого вещества. Указанное в заголовке соединение использовали без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 358 $(M+H)^+$.

(2S,4R)-4-Фтор-N-(3-(тиено[3,2-b]тиофен-2-ил)циклопентил)пирролидин-2-карботиоамид

Схема 73.



Стадия 1: 4,4,5,5-тетраметил-2-(тиено[3,2-b]тиофен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (S2)

К раствору **S1** (5 г, 35.65 ммоль) в THF (70 мл) добавляли n-BuLi (1.6 M в гексанах, 23.4 мл, 37.4 ммоль) при -70°C по каплям в течение 30 мин с перемешиванием в атмосфере N_2. После добавления реакционную смесь перемешивали при этой же температуре в течение 30 мин и

добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (7.29 г, 39.2 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. После быстрого охлаждения насыщенным водным раствором NH_4Cl при 0°C, смесь дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 с получением указанного в заголовке соединения (8.1 г, 85.4% выход) в виде светло-зеленого твердого вещества.

Стадия 2: 2-(3-Оксоциклопентил)изоиндолин-1,3-дион (S4)

К суспензии циклопентенона (5 г, 60.9 ммоль) и фтальимида (9 г, 61.1 моль) в MeOH (440 мл) добавляли водный раствор Na_2CO_3 (2 M, 4 мл, 8 ммоль) по каплям при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После фильтрования осадок на фильтре промывали охлажденным MeOH и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (6.8 г, 48.7% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 230 $[M+H]^+$.

Стадия 3: 3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)циклопент-1-енил трифторметансульфонат (S5)

К смеси DIPEA (5.32 г, 41.17 ммоль) и **S4** (5.9 г, 25.73 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли Tf_2O (8.7 г, 30.9 ммоль) по каплям при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 16 ч. После разбавления DCM смесь последовательно промывали водным раствором NH_4Cl и водным раствором $NaHCO_3$. Органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат = 4:1) с получением указанного в заголовке соединения (6.3 г, 67.7% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

Стадия 4: 2-(3-(Тиено[3,2-b]тиофен-2-ил)циклопент-2-енил)изоиндолин-1,3-дион (S6)

К смеси **S5** (6.3 г, 17.4 ммоль) и **2** (4.8 г, 17.4 ммоль) в DME/воде (100 мл/30 мл) добавляли CsF (3.96 г, 26.1 ммоль). Смесь дегазировали в атмосфере N_2 три раза и затем $Pd(PPh_3)_4$ добавляли одной порцией в атмосфере N_2. Полученную в результате смесь снова дегазировали и перемешивали при 70°C в атмосфере N_2 в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой и охлаждали, промывали этанолом и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (5.9 г, 96.4% выход) в виде светлого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 352 $[M+H]^+$.

Стадия 5: 3-(Тиено[3,2-b]тиофен-2-ил)циклопент-2-енамин (S7)

К суспензии **S6** (5.9 г, 16.78 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли гидрат гидразина (4.94 г, 83.9 ммоль, 85%), и реакционную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 0°C и разбавляли EtOH (50 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали охлажденным EtOH, и фильтрат концентрировали досуха с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM:MeOH = 20:1) с получением **S7** (3.3 г, 88.85% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС: ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 222 $[M+H]^+$.

Стадия 6: 3-(Тиено[3,2-b]тиофен-2-ил)циклопентанамин (S8)

К раствору **S7** (3 г, 13.55 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли концентрированную HCl (3 мл). Смесь дегазировали в атмосфере N_2 три раза и добавляли Pd/C (300 мг, 10%). Полученную в результате смесь дегазировали в атмосфере N_2 и перемешивали в атмосфере баллонного H_2 при 45°C в течение 32 ч. После фильтрования осадок на фильтре дважды промывали EtOH. Объединенные фильтраты концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2.3 г, 75.99% выход) в виде пенообразного твердого вещества. ЖХ/МС: ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 224 $[M+H]^+$.

Стадия 7: (2S,4R)-трет-Бутил 4-фтор-2-(3-(тиено[3,2-b]тиофен-2-ил)циклопентилкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (S9)

К смеси **S8** (500 мг, 2.24 ммоль) и (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (522 мг, 2.24 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли HATU (1.1 г, 2.91 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (434 мг, 3.36 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После разбавления EtOAc, смесь промывали 10% водным раствором LiCl. Органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM:MeOH = 40:1) с получением указанного в заголовке соединения (580 мг, 59.04% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 383 $[M+H-56]^+$.

Стадия 8: (2S,4R)-трет-Бутил 4-фтор-2-((3-(тиено[3,2-b]тиофен-2-ил)циклопентил)карбамотиоил)пирролидин-1-карбоксилат (S10)

К раствору соединения **S9** (440 мг, 1 ммоль) в толуоле (6 л) добавляли реагент Лавессона (202 мг, 0.5 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле

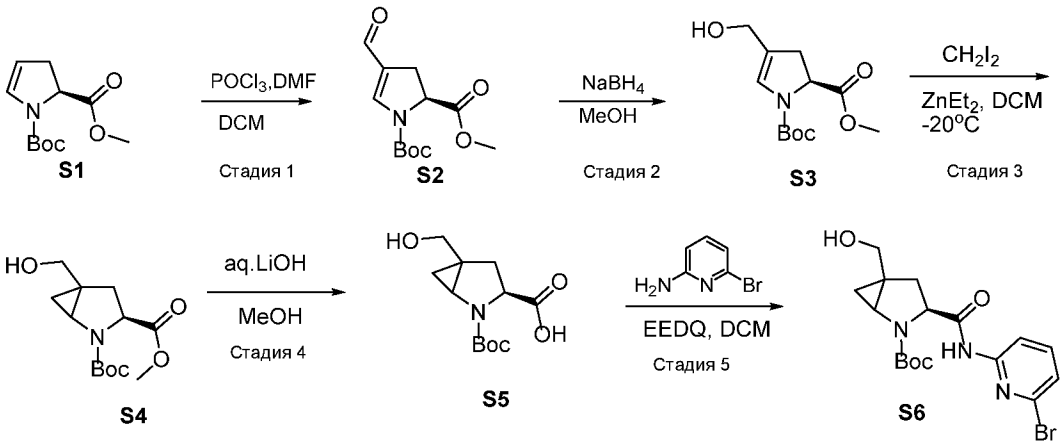
(петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, 48.5% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) найдено: 455 $[M+1]^+$.

Стадия 2: (2S,4R)-4-Фтор-N-(3-(тиено[3,2-b]тиофен-2-ил)циклопентил)пирролидин-2-карботиоамид гидрохлорид (S11)

Смесь соединения **S10** (220 мг, 0.48 ммоль) и HCl/1.4-диоксан (15 мл, 1 М) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом. Остаток промывали диэтиловым эфиром и высушивали под вакуумом с получением **S11** (170 мг, 90.6% выход) в виде желтого твердого вещества, которое сразу использовали в следующей реакции без очистки. ЖХ/МС (ИЭР) найдено: 355 $[M+1]^+$.

(3S)-трет-бутил 3-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-5-(гидроксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат

Схема 74.



Стадия 1: (S)-Метил 4-формил-2,3-дигидро-1H-пиррол-2-карбоксилат (S2)

$POCl_3$ (2.7 г, 17.6 ммоль) добавляли по каплям к ледяному DMF (2.6 г, 35.2 ммоль) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем разбавляли сухим DCM (50 мл). Раствор **S1** (2 г, 8.8 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли к смеси по каплям при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и медленно выливали на охлажденный льдом 2 М водный раствор NaOH. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали водой и рассолом, высушивали и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью колонки с силикагелем (элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат = 10:1 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (1.9 г, 84.6% выход) в виде светло-желтого масла.

Стадия 2: (S)-1-трет-Бутил 2-метил-4-(гидроксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиррол-1,2-дикарбоксилат (S3)

К раствору соединения **S2** (1.9 г, 7.44 ммоль) в DCM (20 мл) и MeOH (10 мл) добавляли $NaBH_4$ (23 мг, 1.44 ммоль) порциями при -70°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и быстро охлаждали насыщенным водным раствором NH_4Cl (10 мл). Полученную в результате смесь дважды экстрагировали DCM, и объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью колонки с силикагелем (элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат = 10:1 до 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (1.7 г, 88.8% выход) в виде бесцветного масла.

Стадия 3: (3S)-2-трет-Бутил 3-метил 5-(гидроксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилат (S4)

К раствору соединения **S3** (1.5 г, 5.83 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли раствор диэтилцинка в гексане (1 M, 17.5 мл, 17.5 ммоль) по каплям с последующим добавлением дииодметана (4.68 г, 17.5 ммоль) при -20°C в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 2 ч и быстро охлаждали водным раствором NH_4Cl. Полученную в результате смесь дважды экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали водой и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью колонки с силикагелем (элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат = 10:1 до 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (1.2 г, 75.8% выход) в виде бесцветного масла.

Стадия 4: (3S)-2-(трет-Бутоксикарбонил)-5-(гидроксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновая кислота (S5)

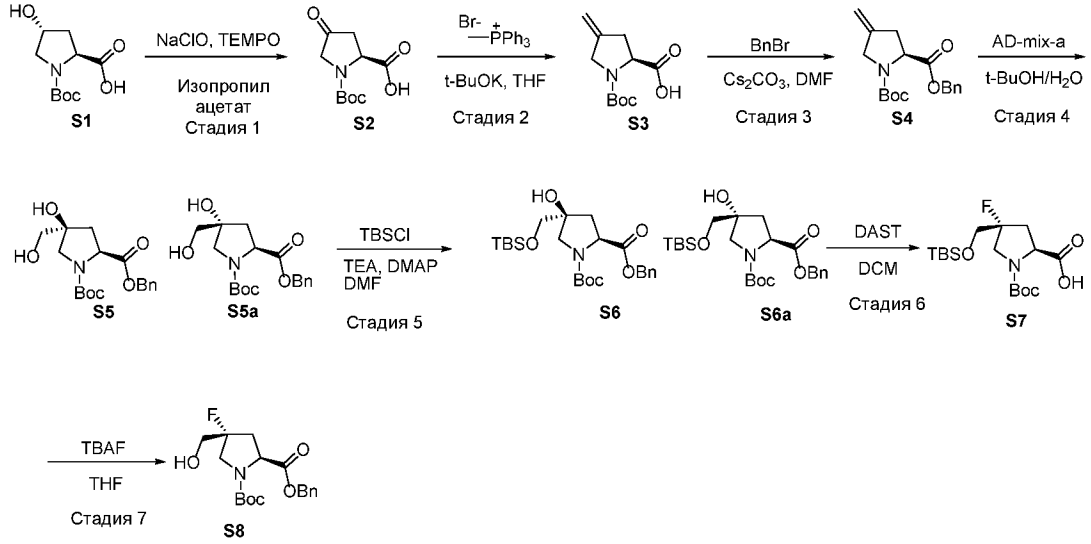
К раствору соединения **S4** (150 мг, 0.55 ммоль) в THF (5 мл) добавляли водный раствор LiOH (3 мл, 3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали. Остаток подкисляли 1 н. раствором HCl до pH = ~3. Полученную в результате смесь дважды экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 78.2% выход) в виде белого твердого вещества.

Стадия 5: (3S)-трет-Бутил 3-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-5-(гидроксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (S6)

К смеси соединения **S5** (110 мг, 0.43 ммоль), 6-бромпиридин-2-амина (74 мг, 0.43 ммоль) и EEDQ (210 мг, 0.85 ммоль) в 1,2-DCE (5 мл) добавляли DIPEA (165 мг, 1.29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч и концентрировали. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат = 10:1 до 2:1) с получением указанного в заголовке соединения **S6** (120 мг, 67.7% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 412 $(M+H)^+$.

(2S,4R)-2-бензил 1-трет-бутил 4-фтор-4-(гидроксиметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат

Схема 75.



Стадия 1: (S)-1-(трет-Бутоксикарбонил)-4-оксопирролидин-2-карбоновая кислота (S2)

К раствору (2R,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (20 г, 86.6 ммоль) в изопропилацетате (100 мл) добавляли TEMPO (675 мг, 4.3 ммоль) при 0°C. К реакционной смеси добавляли по каплям раствор водного NaClO (10 масс.%, 61.8 г, 104.0 ммоль) при 0-5°C. Реакцию оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Органический слой отделяли и водный слой обрабатывали 1 М водным раствором $KHSO_4$ и экстрагировали изопропилацетатом (2 х 30 мл). Объединенные органические слои промывали 5% $Na_2S_2O_3$ (100 мл), рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали. Остаток растирали с ацетонитрилом (20 мл), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (5.0 г, 25.3% выход) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: (S)-1-(трет-Бутоксикарбонил)-4-метиленпирролидин-2-карбоновая кислота (S3)

К смеси метилтрифенилфосфония бромида (11.7 г, 32.7 ммоль) в THF (150 мл) быстро добавляли трет-бутоксид калия (3.67 г, 32.7 ммоль), поддерживая температуру около 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли порциями (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-оксопирролидин-2-карбоновую кислоту (5 г, 21.8 ммоль). Реакцию оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После быстрого охлаждения добавлением насыщенного водного раствора $NaHCO_3$, смесь промывали простым эфиром (2 x 50 мл). Водную фазу подкисляли 2 н. HCl до pH = ~2 и экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (5.1 г) в виде желтого масла, которое переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

Стадия 3: (S)-4-Метиленпирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты 2-бензилэфир 1-трет-бутилэфир (S4)

К раствору (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метиленпирролидин-2-карбоновой кислоты (5 г, 22 ммоль) в DMF (100 мл) добавляли бензилбромид (4.9 г, 28.6 ммоль) и карбонат цезия 9.3 г, 28.6 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь разделяли между водой (100 мл) и EtOAc (100 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 50:1 до 40:1) с получением **S4** (5.1 г, 73.0% выход) в виде светло-желтого масла.

Стадия 4: (2S,4S)-4-Гидрокси-4-гидроксиметилпирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты 2-бензиловый эфир 1-трет-бутилэфир (s5) и (2S,4R)-4-Гидрокси-4-гидроксиметилпирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты 2-бензилоый эфир 1-трет-бутилэфир (S5a)

Раствор AD-микс-альфа (22.2 г, 18.7 ммоль) в t-BuOH (80 мл) и воде (80 мл) перемешивали пока обе фазы не стали прозрачными, и затем смесь охлаждали до 0°C. Добавляли (S)-4-метилен-пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты 2-бензилоый эфир 1-трет-бутилэфир (4.96 г, 15.6 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь гасили добавлением сульфита натрия при 0°C и затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. После экстракции DCM (3 x 50 мл), органический фазы объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4,

фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc=1:1) с получением смеси **S5 и S5a** (3.8 г, 69.2% выход) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 5: (2S,4S)-4-(трет-Бутилдиметилсиланилоксиметил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты 2-бензиловый эфир и 1-трет-бутиловый эфир (S6) и (2S,4R)-4-(трет-Бутилдиметилсиланилоксиметил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты 2-бензиловый эфир и 1-трет-бутиловый эфир (S6a)

К раствору (2S,4S)-4-гидрокси-4-гидроксиметилпирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты 2-бензилового эфира и 1-трет-бутилового эфира и (2S,4R)-4-гидрокси-4-гидроксиметилпирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты 2-бензилового эфира и 1-трет-бутилового эфира (3.8 г, 10.8 ммоль) в DMF (80 мл) добавляли трет-бутилдиметилхлорсилан (3.2 г, 21.6 ммоль), триэтиламин (3.0 мл, 21.6 ммоль) и DMAP (134 мг, 1.1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи и затем выливали в охлажденный льдом насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (50 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM (3 x 20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc=25:1 до 20:1) с получением **S6a** (800 мг, 16.0% выход) и **S6** (3.5 г, 70.0% выход) в виде желтого масла.

Стадия 6: (2S,4R)-4-(трет-Бутил-диметил-силанилоксиметил)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты 2-бензилоый эфир 1-трет-бутиловый эфир (S7)

К раствору (2S,4S)-4-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты 2-бензилового эфира 1-трет-бутилового эфира (2.0 г, 4.3 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли DAST (1.0 г, 6.55 ммоль) по каплям при -70°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи и выливали в охлажденный льдом насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (50 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM (3 x 20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc =25:1 до 20:1) с получением целевого продукта (1.4 г, 70% выход) в виде желтого масла.

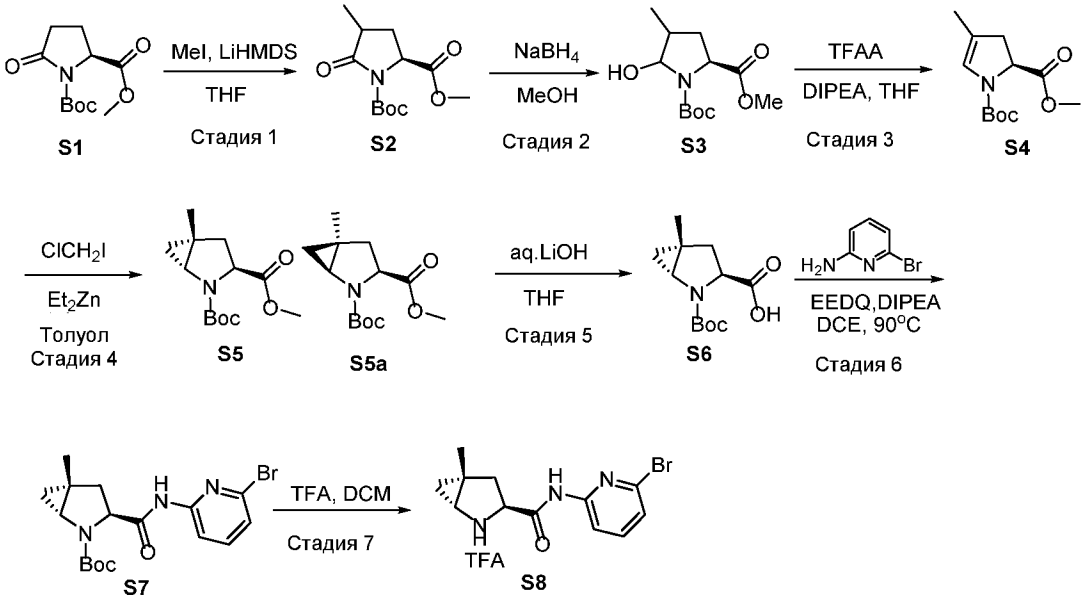
Стадия 7: (2S,4R)-4-Фтор-4-гидроксиметил-пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты 2-бензилоый эфир 1-трет-бутиловый эфир (S8)

К раствору (2S,4R)-4-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты 2-бензилового эфира 1-трет-бутилового эфира (1.4 г, 3.0 ммоль) в THF

(15 мл) добавляли 1 М TBAF в THF (6 мл, 6.0 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь выливали в смесь лед/вода и экстрагировали EtOAc. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 4:1 до 2:1) с получением **S8** (950 мг, 90.0% выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 354 $(M+H)^+$.

(1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид

Схема 76.



Стадия 1: (2S)-1-трет-Бутил 2-метил-4-метил-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилат (S2)

К раствору N-Boc-L-пироглутаминовой кислоты метилового эфира (86 г, 0.354 моль) в THF (500 мл) добавляли LiHMDS (354 мл, 1.0 М в THF) при -70°C по каплям в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали при -70°C в течение 45 мин и добавляли по каплям иодметан (100.5 г, 0.708 моль). Реакционную смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч и затем при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакцию быстро охлаждали уксусной кислотой (50 мл) и водой (500 мл). Летучие вещества удаляли под пониженным давлением, и смесь дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат = 5:1 до 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (53 г, 58.2% выход) в виде светло-желтого масла.

Стадия 2: (2S)-1-трет-Бутил 2-метил 5-гидрокси-4-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилат (S3)

К раствору соединения **S2** (53 г, 0.206 моль) в MeOH (500 мл) при -10°C до -15°C добавляли $NaBH_4$ (10.9 г, 0.29 моль) маленькими порциями. Реакционную смесь перемешивали при -15°C в течение 6 ч и гасили, добавляя по каплям воду (300 мл). Летучие вещества удаляли под пониженным давлением, и смесь дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (43 г, 80.5% выход), которое сразу использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 3: (S)-1-трет-Бутил 2-метил-4-метил-2,3-дигидро-1H-пиррол-1,2-дикарбоксилат (S4)

К раствору соединения **S3** (43 г, 166 ммоль) в THF (500 мл) добавляли DIPEA (118 г, 913 ммоль), и смесь охлаждали до -65°C. К смеси добавляли по каплям ангидрид трифторуксусной кислоты (56 г, 216 ммоль) при -65°C на протяжении 30 мин. Реакционную смесь перемешивали при -65°C в течение 1 ч и затем при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию быстро охлаждали водой (400 мл). Летучие вещества удаляли под пониженным давлением, и смесь дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 15/1) с получением указанного в заголовке соединения (23 г, 57.4% выход) в виде желтого масла.

Стадия 4: (1R,3S,5R)-2-трет-Бутил 3-метил-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилат (S5) & (1S,3S,5S)-2-трет-Бутил 3-метил-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилат (S5a)

Диэтилцинк (1 M в толуоле, 572 мл, 572 ммоль) добавляли по каплям на протяжении 20 мин к охлажденному (-23°C) толуольному (115 мл) раствору соединения **S4** (23 г, 95 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 30 мин. Хлориодметан (35 г, 286 ммоль) добавляли по каплям, и реакционную смесь перемешивали при -21°C в течение 30 ч. После добавления насыщенного водного $NaHCO_3$ (100 мл) при -20°C, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Полученную в результате смесь фильтровали, и осадок на фильтре промывали толуолом. Фильтрат экстрагировали EtOAc, и органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат =

60:1 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения **S5** (2.2 г, 9.1% выход) и **S5a** (5.9 г, 24.3% выход) в виде желтого масла. **S5** (Rf=0.2, PE/EtOAc= 3/1): ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDC1_3$): 4.0 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.32-3.16 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.35 (s, 3H), 0.76-0.66 (m, 2H). **S5a** (Rf=0.35, PE/EtOAc= 3/1): ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDC1_3$): 4.65-4.52 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.28-3.17 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 1H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.51-1.42 (two s, 9H), 1.24 (s, 3H), 1.07 (m, 1H), 0.69-0.60 (m, 1H).

Стадия 5: (1R,3S,5R)-2-(трет-Бутоксикарбонил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновая кислота (S6)

К раствору (1R, 3S, 5R)-2-трет-бутил 3-этил-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилата (0.32 г, 1.19 ммоль) в THF (5 мл) добавляли водный раствор LiOH (3 мл, 1 М), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Летучие вещества удаляли под пониженным давлением, и смесь дважды промывали диэтиловым эфиром. Водный слой подкисляли лимонной кислотой и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением соединения **S6** (150 мг, 52.4% выход) в виде желтого твердого вещества, которое сразу использовали на следующей стадии. ЖХ/МС: ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 242 $[M+H]^+$.

Стадия 6: (1R,3S,5R)-трет-Бутил 3-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (S7)

К раствору (1R,3S,5R)-2-(трет-бутоксикарбонил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (0.15 г, 0.62 ммоль) в 1,2-дихлорэтане добавляли этил 2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилат (0.31 г, 1.24 ммоль), DIPEA (0.24 г, 1.87 ммоль) и 6-бромпиридин-2-амин (0.11 г, 0.62 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 90°C в атмосфере N_2 на протяжении ночи. Смесь разбавляли EtOAc и промывали водой и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя PE/ацетон (PE/EtOAc=20:1 до 3:1) с получением соединения 7 (0.16 г, 65.1% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС: ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 396 $[M+H]^+$

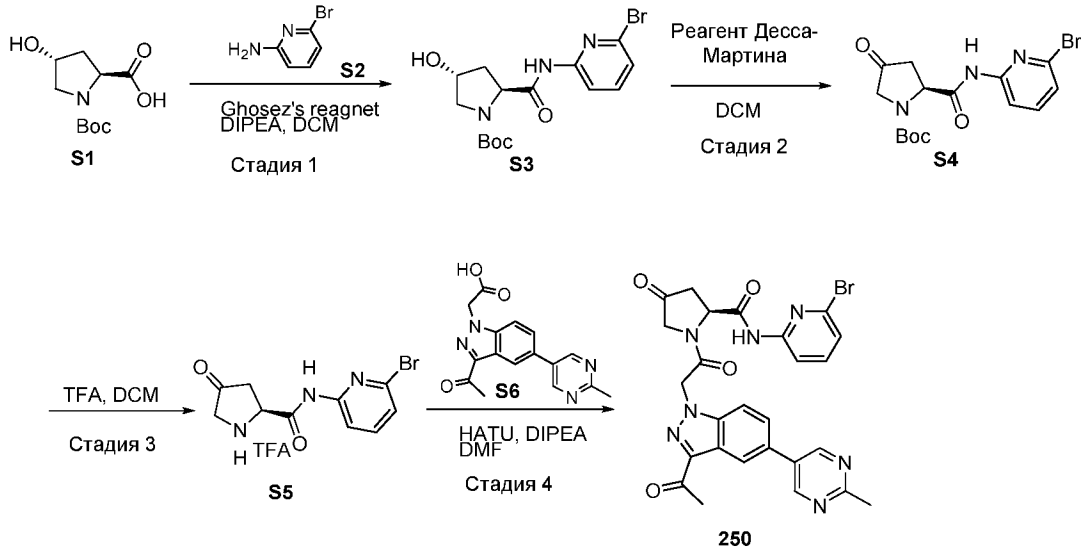
Стадия 7: (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид, TFA соль (S8)

К раствору (1R, 3S, 5R)-трет-бутил 3-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (160 мг, 0.4 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли TFA (3 мл), затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч.

Смесь концентрировали, и остаток промывали Et_2O с получением **S8** (170 мг, выход 100%) в виде желтого твердого вещества, которое сразу использовали в реакции. ЖХ/МС: ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 296 $[M+H]^+$.

(S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-оксопирролидин-2-карбоксамид (250)

Схема 77.



Стадия 1: (2S,4S)-трет-Бутил 2-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (S1)

К раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (400 мг, 1.73 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (346 мг, 2.6 ммоль) по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч, затем к смеси добавляли 6-бромпиридин-2-амин (300 мг, 1.74 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (670 мг, 5.2 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре на протяжении ночи, смесь последовательно промывали водным раствором $NaHCO_3$ и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (30:1 до 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (210 мг, 31.2% выход) в виде белого твердого вещества; ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 386 $(M+H)^+$.

Стадия 2: (R)-трет-Бутил 2-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-4-оксопирролидин-1-карбоксилат (S2)

К раствору **S3** (100 мг, 0.259 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли реагент Десса-Мартина (163 мг, 0.39 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в

течение 3 ч и затем разбавляли DCM. Полученную в результате смесь последовательно промывали водным раствором $NaHCO_3$ и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (20:1 до 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 45.2% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 384 $(M+H)^+$.

Стадия 3: (S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-оксопирролидин-2-карбоксамид (S3)

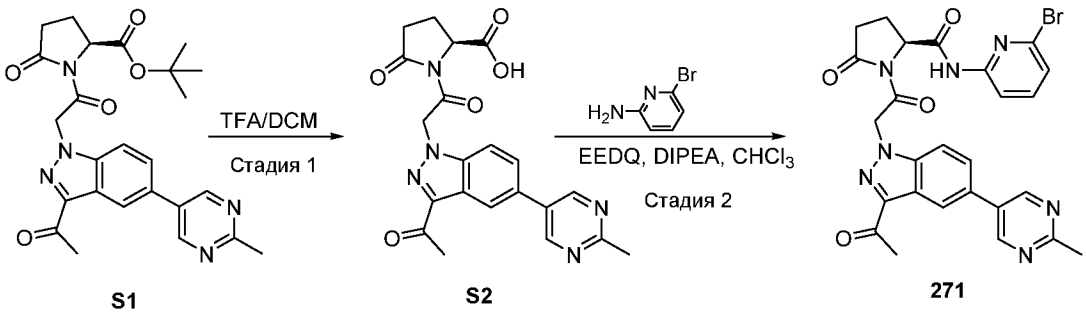
К раствору соединения **S4** (45 мг, 11.7 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и затем выпаривали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, выход 100%) в виде желтого твердого вещества, которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 284$(M+H)^+$.

Стадия 4: (S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-оксопирролидин-2-карбоксамид (S4)

К смеси соединения **S6** (30 мг, 0.095 ммоль), соединения **S5** (29 мг, 0.95 ммоль) и DIPEA (0.06 мл, 0.38 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли HATU (70 мг, 0.19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь разбавляли водой и рассолом, высушивали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (элюируя CH_3CN/водой) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 9.5% выход) в виде белого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 8.99 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.23 (dd, *J* = 24 Гц, 16 Гц, 2H), 5.11 (d, *J* = 8 Гц, 1H), 4.14 (d, *J* = 16 Гц, 1H), 3.99 (d, *J* = 16 Гц, 1H), 2.84 (d, *J* = 16 Гц, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.70 – 2.65 (m, 1H), 2.62 (s, 3H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 576$(M+H)^+$.

(S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (271)

Схема 78.



Стадия 1: (S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-оксопирролидин-2-карбоновая кислота (S1)

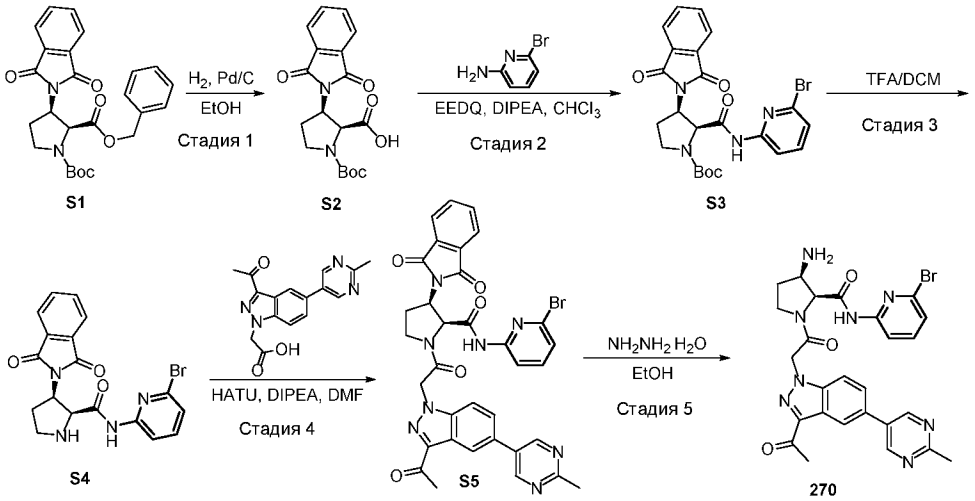
К раствору (S)-трет-бутил 1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-оксопирролидин-2-карбоксилата (150 мг, 0.31 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли TFA (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем концентрировали. Остаток промывали Et_2O с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 98.4% выход); ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 422 $[M+H]^+$.

Стадия 2: (S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (S2)

К раствору **S2** (130 мг, 0.31 ммоль) в $CHCl_3$ добавляли этил 2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилат (114 мг, 0.46 ммоль), DIPEA (120 мг, 0.93 ммоль) и 6-бромпиридин-2-амин (53 мг, 0.31 ммоль). Реакцию нагревали с обратным холодильником в атмосфере N_2 на протяжении ночи. Смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 5.6% выход); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 11.22 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.91 – 7.82 (m, 2H), 7.73 (t, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 6.01 (q, *J* = 18.4 Гц, 2H), 4.91 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Гц, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.48 – 2.39 (m, 1H), 2.11 (ddd, *J* = 17.2, 8.0, 4.0 Гц, 1H); ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 576 $[M+H]^+$.

(2S,3R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-3-амино-N-(6-бромпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (270)

Схема 79.



Стадия 1: (2S,3R)-1-(трет-Бутоксикарбонил)-3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пирролидин-2-карбоновая кислота (S2)

К раствору (2S,3R)-2-бензил 1-трет-бутил 3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (1.0 г, 2.22 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли Pd/C (350 мг, 10% масс.). Реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи в атмосфере баллонного H_2 при комнатной температуре. После фильтрования через целит фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (757 мг, 94.6% выход), которое сразу использовали на следующей стадии; ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 361 $[M+H]^+$.

Стадия 2: (2S,3R)-трет-бутил 2-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (S3)

К раствору (2S,3R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (300 мг, 0.83 ммоль) в $CHCl_3$ добавляли этил 2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилат (309 мг, 1.25 ммоль), DIPEA (322 мг, 2.50 ммоль) и 6-бромпиридин-2-амин (143 мг, 0.83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N_2 на протяжении ночи. Смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (30:1 до 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (135 мг, 31.5%); ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 515 $[M+H]^+$.

Стадия 3: (2S,3R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (S4)

К раствору (2S,3R)-трет-бутил 2-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (135 мг, 0.26 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (1 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали, и остаток промывали Et_2O с получением указанного в заголовке

соединения (105 мг, 96.6% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 415 $[M+H]^+$.

Стадия 4: (2S,3R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (S5)

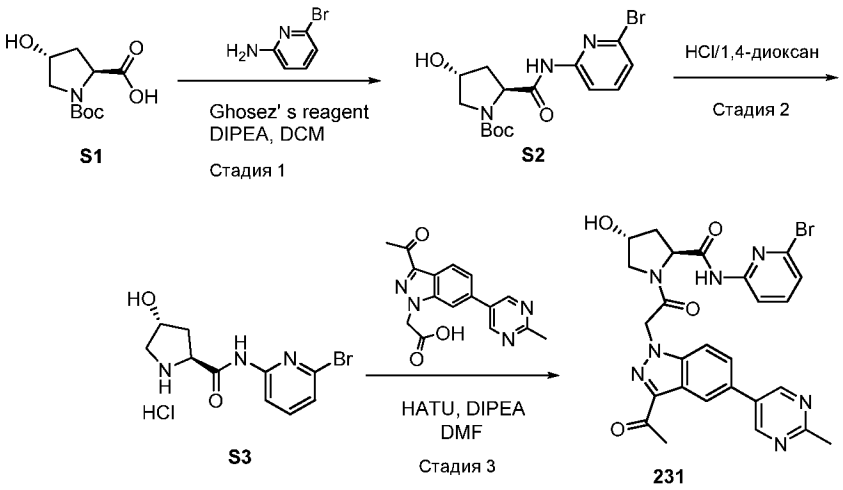
К смеси (2S,3R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (100 мг, 0.24 ммоль), 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (90 мг, 0.29 ммоль) и DIPEA (156 мг, 1.21 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли HATU (202 мг, 0.53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи и разбавляли H_2O. Полученную в результате смесь экстрагировали EtOAc, промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (75 мг, 44% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 707 $[M+H]^+$.

Стадия 5: (2S,3R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-3-амино-N-(6-бромпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (S6)

К раствору (2S,3R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (50 мг, 0.071 ммоль) в EtOH (2 мл) добавляли гидрат гидразина (20 мг, 0.4 ммоль). Реакцию нагревали с обратным холодильником на протяжении ночи и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (5 мг, 12.3% выход) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.90 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.52 (t, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.61 (dd, *J* = 9.2 Гц, 4.4 Гц, 1H), 4.04 (dd, *J* = 10.8, 5.6 Гц, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.79 (dd, *J* = 11.2, 4.0 Гц, 1H), 3.42 – 3.36, 3.05 – 3.02 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.13 – 1.88. (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 577 $[M+H]^+$.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамид (231)

Схема 80.



Стадия 1: (2S,4S)-трет-Бутил 2-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (S2)

К раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (400 мг, 1.73 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (346 мг, 2.6 ммоль) по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч, затем к смеси добавляли 6-бромпиридин-2-амин (300 мг, 1.74 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (670 мг, 5.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь последовательно промывали водным раствором $NaHCO_3$ и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (30:1 до 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (210 мг, 31.2% выход) в виде белого твердого вещества; ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 386 $(M+H)^+$.

Стадия 2: (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамид (S3)

В круглодонную колбу загружали (2S,4S)-трет-бутил 2-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (80 мг, 0.21 ммоль) и HCl/диоксан (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 84.7% выход) в виде желтого твердого вещества, которое сразу использовали на следующей стадии; ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 286 $[M+H]^+$.

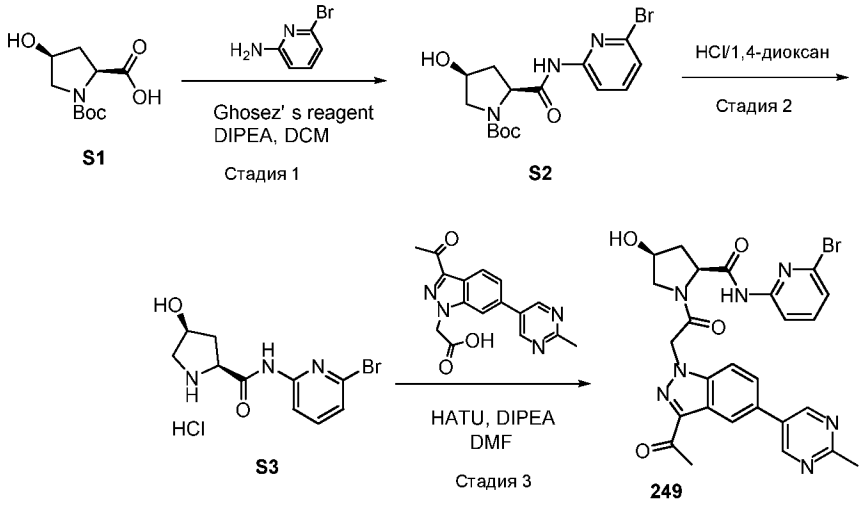
Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамид (S4)

К смеси (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамида (50 мг, 0.18 ммоль) и 2-(3-ацетил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (66 мг,

0.21 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (91 мг, 0.70 ммоль) и HATU (147 мг, 0.39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи и разбавляли водой. Полученную в результате смесь дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали досуха. Полученный сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 14.8% выход) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.88 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.73 – 7.60 (m, 2H), 7.48 (t, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.0, 0.4 Гц, 1H), 5.52 – 5.31 (m, 2H), 4.64 (t, *J* = 8.0 Гц, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.87 (dd, *J* = 10.8, 4.4 Гц, 1H), 3.72 (d, *J* = 10.8 Гц, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.36 – 2.20 (m, 1H), 2.13 – 2.02 (m, 1H); ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 578 $[M+H]^+$.

(2S,4S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамид (249)

Схема 81.



Стадия 1: (2S,4S)-трет-Бутил 2-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (S2)

К раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (400 мг, 1.73 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (346 мг, 2.6 ммоль) по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч, затем добавляли 6-бромпиридин-2-амин (300 мг, 1.74 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (670 мг, 5.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь последовательно промывали водным раствором $NaHCO_3$ и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный сырой

продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (30:1 до 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, 25.4% выход) в виде белого твердого вещества; ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 386 $(M+H)^+$.

Стадия 2: (2S,4S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (S3)

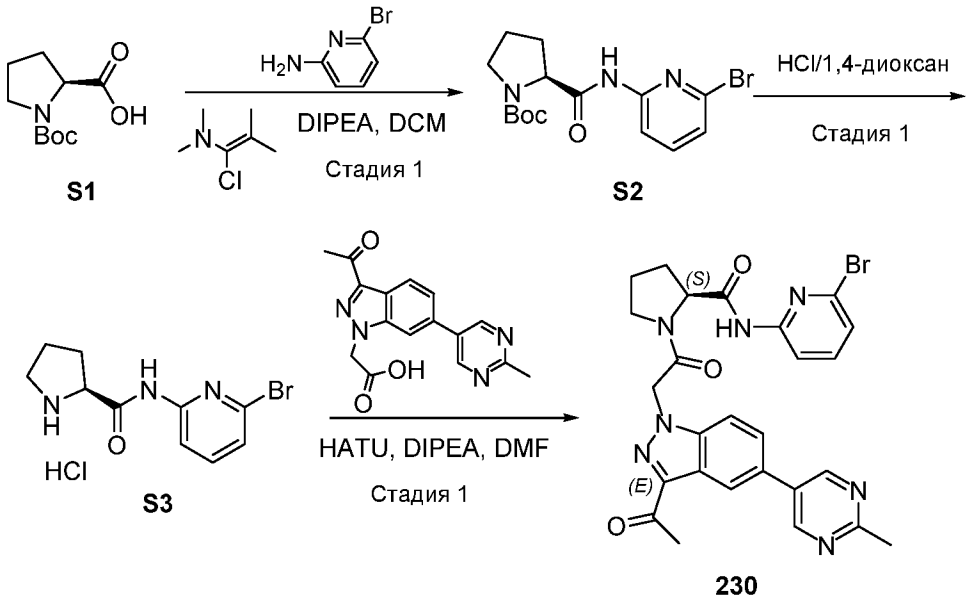
В круглодонную колбу загружали (2S,4S)-трет-бутил 2-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (80 мг, 0.21 ммоль) и HCl/диоксан (2 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (75 мг, 100 выход) в виде желтого твердого вещества, которое сразу использовали на следующей стадии; ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 286 $[M+H]^+$.

Стадия 3: (2S,4S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамид (249)

К смеси (2S,4S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамида (80 мг, 0.28 ммоль) и 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (105 мг, 0.38 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (145 мг, 1.12 ммоль) и HATU (235 мг, 0.62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь разбавляли водой, дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали досуха. Полученный сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 12.3% выход) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.22 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.55 – 7.41 (m, 3H), 7.14 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 5.36 – 5.20 (m, 2H), 4.72 (dd, J = 24.8, 9.2 Гц, 2H), 4.53 (s, 1H), 3.90 – 3.67 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.30 (d, J = 14.4 Гц, 1H), 2.23 – 2.11 (m, 1H); ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 578 $[M+H]^+$.

(S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (230)

Схема 82.



Стадия 1: (S)-трет-Бутил 2-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (S1)

К раствору (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (500 мг, 2.32 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (464 мг, 3.49 ммоль) по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч, затем добавляли 6-бромпиридин-2-амин (440 мг, 2.56 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (899 мг, 6.97 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь последовательно промывали водным раствором $NaHCO_3$ и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали досуха. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (30:1 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (790 мг, 92.1% выход) в виде белого твердого вещества; ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 370 $[M+H]^+$.

Стадия 2: (S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (S2)

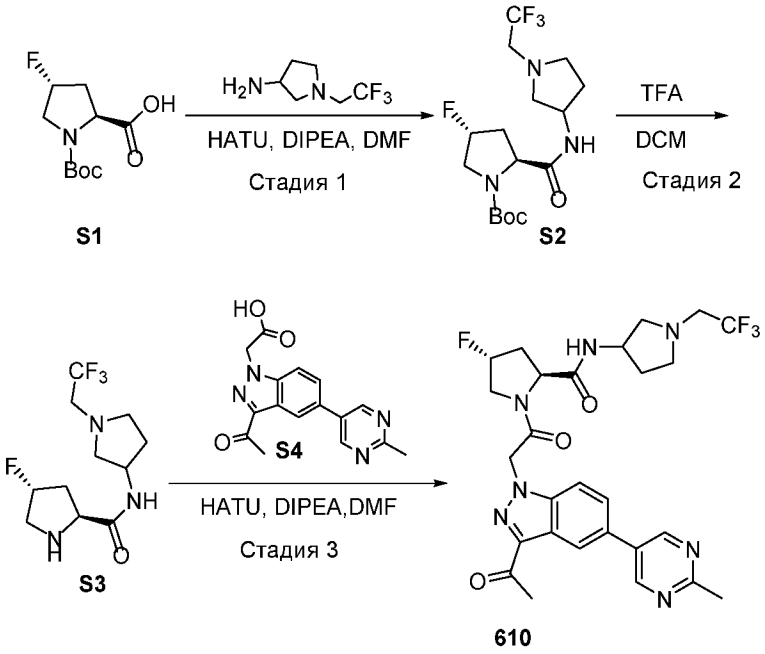
В круглодонную колбу загружали (S)-трет-бутил 2-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (790 мг, 2.14 ммоль) и HCl/диоксан (4 М, 10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (535 мг, 92.9% выход) в виде желтого твердого вещества, которое сразу использовали на следующей стадии; ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 270 $[M+H]^+$.

Стадия 3: (S)-1-(2-(3-Ацетил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (230)

Указанное в заголовке соединение получали согласно способу, например, со Схемы 81. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.92 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.63 – 7.51 (m, 2H), 7.42 (t, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.40 – 5.09 (m, 2H), 4.62 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Гц, 1H), 3.77 – 3.54 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.36 – 2.21 (m, 1H), 2.21 – 2.10 (m, 1H), 2.09 – 1.89 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 562 $[M+H]^+$.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид (610)

Схема 83.



Стадия 1: (2S,4R)-трет-Бутил-4-фтор-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-илкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (S2)

К смеси (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (69 мг, 0.30 ммоль) и 1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-амина (50 мг, 0.30 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (154 мг, 1.19 ммоль) и HATU (226 мг, 0.60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (30:1 до 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 96.4% выход) в виде белого твердого вещества; ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 384 $[M+H]^+$.

Стадия 2: (2S,4R)-4-Фтор-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид (S3)

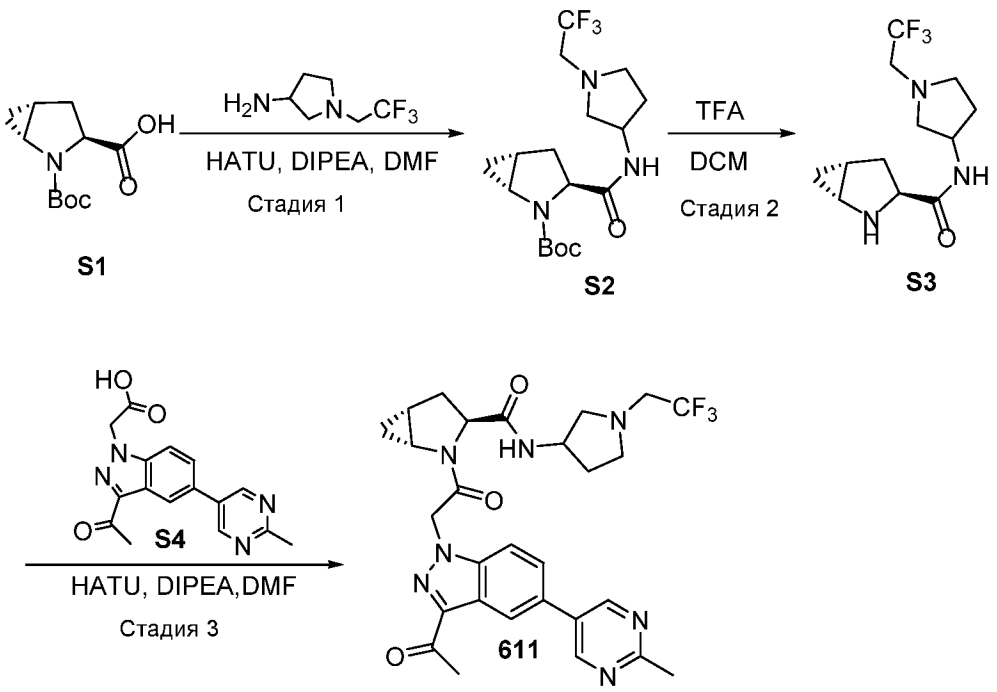
К раствору (2S,4R)-трет-бутил 4-фтор-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-илкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (110 мг, 0.29 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (2 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 98.4% выход) в виде желтого твердого вещества, которое сразу использовали на следующей стадии; ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 284 $[M+H]^+$.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид (610)

К смеси (2S,4R)-4-фтор-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)пирролидин-2-карбоксамида (80 мг, 0.28 ммоль) и **S4** (88 мг, 0.28 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (182 мг, 1.41 ммоль) и HATU (236 мг, 0.62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой последовательно промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 37.0% выход) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 9.04 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.18 (dd, *J* = 7.2, 2.8 Гц, 1H), 7.92 – 7.75 (m, 2H), 5.85 – 5.28 (m, 3H), 4.44 – 3.83 (m, 4H), 3.51 (dd, *J* = 37.2, 10.8 Гц, 1H), 3.25 – 3.11 (m, 2H), 2.89 – 2.73 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.59 (dd, *J* = 15.6, 7.6 Гц, 1H), 2.49 – 2.27 (m, 2H), 2.21 – 1.93 (m, 2H), 1.75 – 1.47 (m, 1H); ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 576 $[M+H]^+$.

(1R, 3S, 5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (611)

Схема 84.



Стадия 1: Синтез (1R, 3S, 5R)-трет-Бутил 3-(1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-илкарбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (S2)

К раствору (1R, 3S, 5R)-2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (68 мг, 0.30 ммоль) и 1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-амина (50 мг, 0.30 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (154 мг, 1.19 ммоль) и HATU (226 мг, 0.60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой последовательно промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (30:1 до 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (65 мг, 58.0% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 378 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Синтез (1R, 3S, 5R)-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (S3)

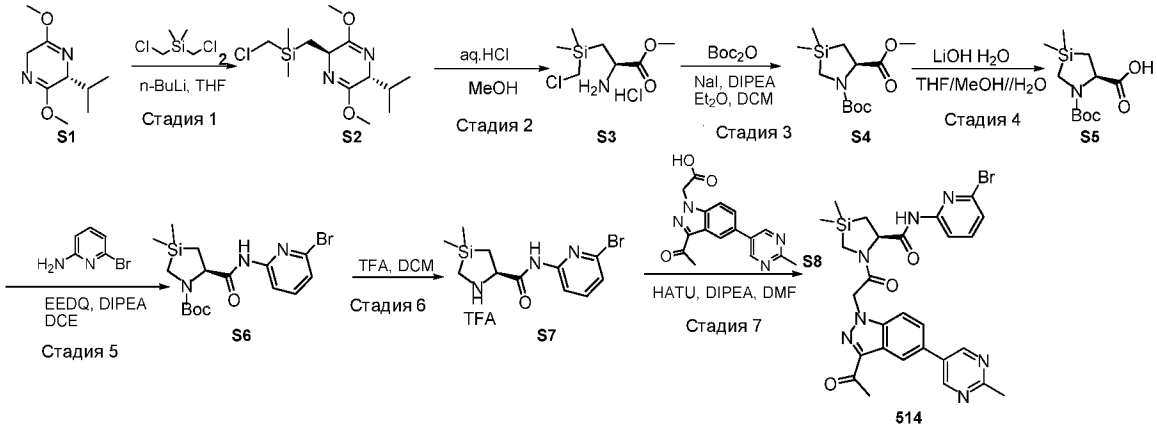
К раствору (1R, 3S, 5R)-трет-бутил 3-(1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-илкарбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (65 мг, 0.17 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, выход 100%), которое сразу использовали на следующей стадии; ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 278 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Синтез (1R, 3S, 5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (611)

К смеси (1R, 3S, 5R)-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (47 мг, 0.17 ммоль) и **S4** (53 мг, 0.17 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (109 мг, 0.85 ммоль) и HATU (142 мг, 0.37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой последовательно промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 25.9% выход) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 9.05 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H), 7.91 – 7.85 (m, 2H), 5.93 (dd, *J* = 17.2, 1.6 Гц, 1H), 5.57 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 4.27 – 4.06 (m, 2H), 3.75 (t, *J* = 4.8 Гц, 1H), 3.32 – 3.16 (m, 2H), 2.86 – 2.75 (m, 2H), 2.69 (s, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.64 – 2.55 (m, 1H), 2.48 – 2.39 (m, 1H), 2.26 – 2.15 (m, 1H), 2.13 – 1.94 (m, 2H), 1.91 – 1.80 (m, 1H), 1.65 – 1.51(m, 1H), 1.07 – 0.95 (m, 1H), 0.79 – 0.74 (m, 1H); ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 570 $[M+H]^+$.

(R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-3,3-диметил-1,3-азасилолидин-5-карбоксамид (514)

Схема 85.



Стадия 1: (2R, 5R)-2-(((Хлорметил)диметилсилил)метил)-5-изопропил-3,6-диметокси-2,5-дигидропиразин (S2)

К раствору (R)-2-изопропил-3,6-диметокси-2,5-дигидропиразина (500 мг, 2.72 ммоль) и бис(хлорметил)диметилсилана (636 мг, 4.08 ммоль) в THF (10 мл) в атмосфере N_2 на бане сухой лед/ацетон медленно добавляли n-BuLi (1.6 M в гексане, 2 мл, 3.2 ммоль) с помощью

инъекционного шприца. После добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили добавлением воды по каплям. Полученную в результате смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (100:1 до 30:1) с получением указанного в заголовке соединения (640 мг, 77.5% выход); ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 305 $[M+H]^+$.

Стадия 2: (R)-Метил 2-амино-3-((хлорметил)диметилсилил)пропаноат гидрохлорид (S3)

К раствору (2R, 5R)-2-(((хлорметил)диметилсилил)метил)-5-изопропил-3,6-диметокси-2,5-дигидропиразина (0.62 г, 2.04 ммоль) в MeOH (4.8 мл) добавляли 10% водную HCl (1 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (280 мг, 79.4% выход) в виде желтого сиропа, который сразу использовали на следующей стадии; ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 174 $[M+H]^+$.

Стадия 3: (R)-1-трет-Бутил 5-метил-3,3-диметил-1,3-азасилолидин-1,5-дикарбоксилат (S4)

К раствору (R)-метил-2-амино-3-((хлорметил)диметилсилил)пропаноата гидрохлорида (430 мг, 1.75 ммоль) и NaI (308 мг, 2.06 ммоль) в DCM (6 мл) и Et_2O (10 мл) медленно добавляли DIPEA через инъекционный шприц при 0°C, затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (762 мг, 3.5 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. После разбавления DCM полученную в результате смесь промывали водой и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный сырой продукт промывали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (100:1 до 60:1) с получением указанного в заголовке соединения (290 мг, 60.6% выход) в виде белого твердого вещества. m /z (ES+): 274 $[M+H]^+$.

Стадия 4: (R)-1-(трет-Бутоксикарбонил)-3,3-диметил-1,3-азасилолидин-5-карбоновая кислота (S5)

К раствору (R)-1-трет-бутил 5-метил-3,3-диметил-1,3-азасилолидин-1,5-дикарбоксилата (290 мг, 1.06 ммоль) в THF (2 мл) и MeOH (3 мл) добавляли водный раствор LiOH (2 мл, 1 M) (268 мг, 6.37 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь разбавляли водой и промывали EtOAc. Водный слой подкисляли 1 M водной HCl до pH = ~3 и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические

фазы промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (201 мг, 72.7% выход) в виде белого твердого вещества. m /z (ES+): 260 $[M+H]^+$.

Стадия 5: (R)-трет-Бутил 5-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-3,3-диметил-1,3-азасилолидин-1-карбоксилат (S6)

К раствору (R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-3,3-диметил-1,3-азасилолидин-5-карбоновой кислоты (0.12 г, 0.46 ммоль) в 1,2-дихлорэтане добавляли этил 2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилат (0.23 г, 0.93 ммоль), DIPEA (0.18 г, 1.39 ммоль) и 6-бромпиридин-2-амин (80 мг, 0.46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в атмосфере N_2 на протяжении ночи. Смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (50:1 до 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (0.15 г, 78.5% выход) в виде желтого твердого вещества; ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 414 $[M+H]^+$.

Стадия 6: (R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-3,3-диметил-1,3-азасилолидин-5-карбоксамид (S7)

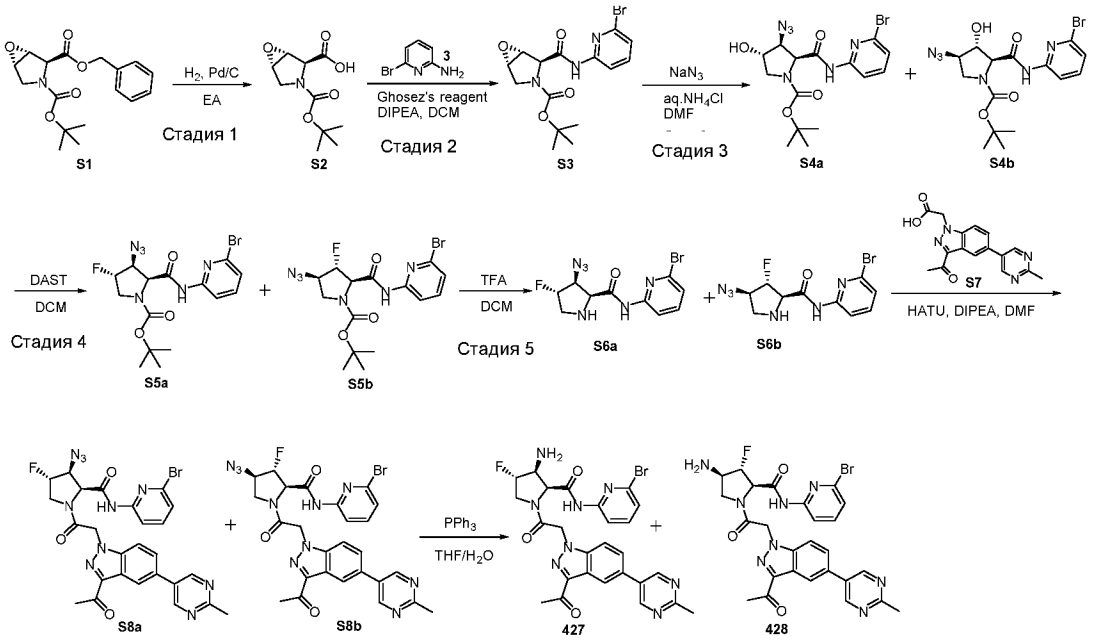
К раствору (R)-трет-бутил 5-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-3,3-диметил-1,3-азасилолидин-1-карбоксилата (100 мг, 0.24 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали досуха. Остаток промывали Et_2O с получением указанного в заголовке соединения (75 мг, 99.0% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 314 $[M+H]^+$.

Стадия 7: (R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-3,3-диметил-1,3-азасилолидин-5-карбоксамид (514)

К смеси (R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-3,3-диметил-1,3-азасилолидин-5-карбоксамида (40 мг, 0.13 ммоль), **S8** (44 мг, 0.14 ммоль) и DIPEA (82 мг, 0.64 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли HATU (107 мг, 0.28 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляли EtOAc и промывали водой и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 39.0% выход) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 11.84 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.91 – 7.77 (m, 2H), 7.69 (t, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 5.90 – 5.57 (m, 2H), 4.94 (dd, *J* = 10.8, 3.6 Гц, 1H), 3.18 (dd, *J* = 17.6, 13.2 Гц, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.31 (dd, *J* = 15.2, 10.8 Гц, 1H), 1.05 (dd, *J* = 15.2, 3.6 Гц, 1H), 0.37 – 0.23 (m, 6H); ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 606 $[M+H]^+$.

(2S,3S,4S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-3-амино-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (427) и (2R,3S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-амино-N-(6-бромпиридин-2-ил)-3-фторпирролидин-2-карбоксамид (428)

Схема 86.



Стадия 1: (1R,2S,5S)-3-(трет-Бутоксикарбонил)-6-окса-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновая кислота (S2)

К смеси соединения **S1** (1 г, 3.12 ммоль) в EtOAc (30 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 10%), и реакционную смесь дегазировали в атмосфере N_2 три раза и перемешивали в атмосфере баллонного H_2 при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (710 мг, 99% выход) в виде желтого масла, которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 230 $(M+H)^+$.

Стадия 2: (1R,2S,5S)-трет-бутил 2-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-6-окса-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (S3)

К раствору соединения **S2** (360 мг, 1.56 ммоль) в сухом DCM (12 мл) добавляли реагент Ghosez (228 мг, 1.72 ммоль) при 0°C в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч и к вышеуказанной смеси добавляли 6-бромпиридин-2-амин (270 мг, 1.56 ммоль) и DIPEA (609 мг, 4.68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом

(40 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM:этилацетатом = 100:0 до 100:1) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 67% выход). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 384 $(M+H)^+$.

Стадия 3: (2S,3S,4S)-трет-бутил 3-азидо-2-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (S4a) и (2S,3R,4R)-трет-бутил 4-азидо-2-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (S4b).

К смеси соединения **S3** (307 мг, 0.8 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли NH_4Cl (87 мг, 1.6 ммоль), H_2O (432 мг, 24 ммоль) и NaN_3 (312 мг, 4.8 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавляли EtOAc. Полученную в результате смесь последовательно промывали водой, 10% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM:этилацетатом = 20:1 до 2:1) с получением указанной в заголовке смеси **S4a и S4b** (228 мг, 67% выход). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 427 $(M+H)^+$.

Стадия 4: (2S,3S,4S)-трет-бутил 3-азидо-2-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S5a) и (2R,3R,4R)-трет-бутил 4-азидо-2-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-3-фторпирролидин-1-карбоксилат (S5b)

К смеси соединений **S4a и S4b** (228 мг, 0.534 ммоль) в DCM (12 мл) добавляли DAST (260 мг, 1.6 ммоль) при -78°C в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре сначала в течение 2 ч и затем при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию быстро охлаждали водой (30 мл) и экстрагировали DCM (20 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM:этилацетат = 50:1 до 10:1) с получением смеси **S5a и S5b** (95 мг, 42% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 429 $(M+H)^+$.

Стадия 5: (2S,3S,4S)-3-азидо-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S6a) и (2R,3R,4R)-4-азидо-N-(6-бромпиридин-2-ил)-3-фторпирролидин-2-карбоксамид (S6b)

К смеси соединений **S5a и S5b** (95 мг, 0.222 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (1 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем смесь концентрировали досуха с получением смеси **S6a и S6b** (80 мг, 82% выход) в виде

коричневого твердого вещества, которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 329 $(M+H)^+$.

Стадия 6: (2S,3S,4S)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-этилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-3-азидо-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S8a) и (2R,3R,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-азидо-N-(6-бромпиридин-2-ил)-3-фторпирролидин-2-карбоксамид (S8b)

К смеси соединений **S6a и S6b** (74 мг, 0.222 ммоль), соединения **S7** (76 мг, 0.244 ммоль) и DIPEA (87 мг, 0.166 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли HATU (169 мг, 0.444 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. После разбавления EtOAc, полученную в результате смесь промывали водой и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM:MeOH = 100:0 до 50:1) с получением смеси **S8a и S8b** (101 мг, 72% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 621 $(M+H)^+$.

Стадия 7: (2S,3S,4S)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-3-амино-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (427) и (2R,3S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-амино-N-(6-бромпиридин-2-ил)-3-фторпирролидин-2-карбоксамид (428)

К смеси соединений **S8a** и **S8b** (100 мг, 0.16 ммоль) в THF/H_2O (8.8 мл, 10:1) добавляли PPh_3 (84 мг, 0.32 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 40°C в течение 60 ч. После охлаждения смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали, остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения **427** (16 мг, 17.1% выход) и **428** (5 мг, 5.2% выход) в виде белого твердого вещества.

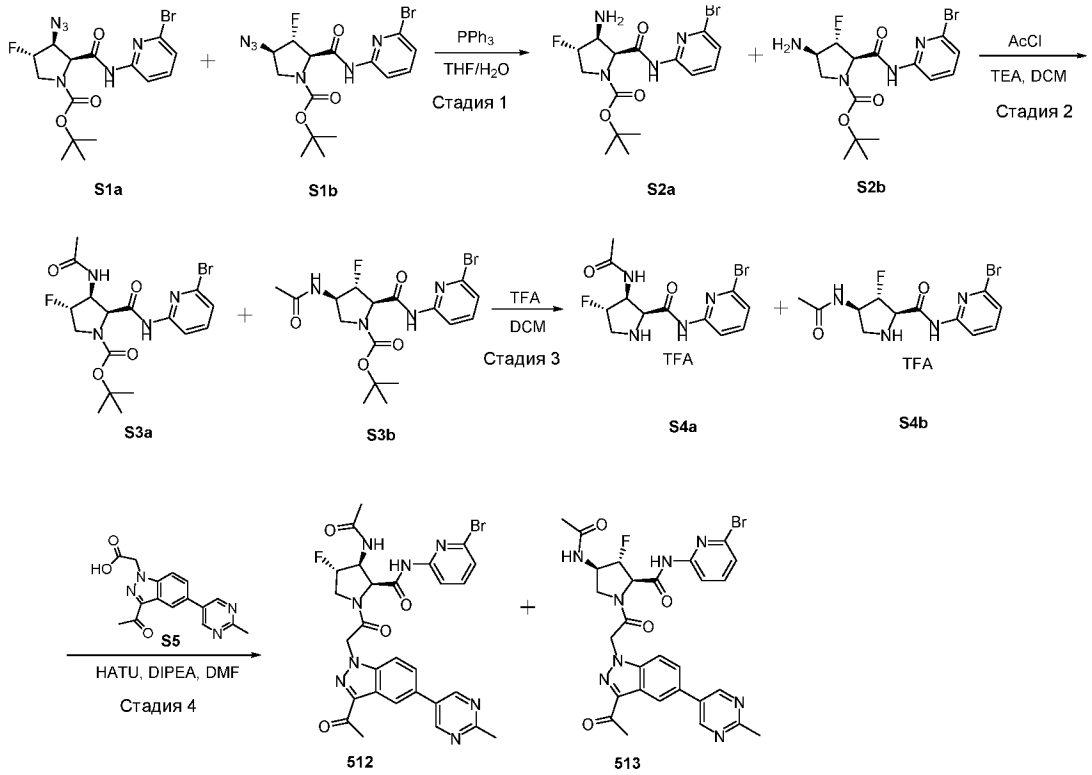
428: ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 10.85 (s, 1H), 9.05 (d, J = 7.0 Гц, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.78 – 7.90 (m, 2H), 7.71 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.36 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 5.82 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 5.64 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.00 – 5.30 (m, 2H), 4.70 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 4.27 (ddd, J = 30.6, 12.0, 4.2 Гц, 1H), 4.07 (dd, J = 19.9, 12.5 Гц, 1H), 3.76 – 3.85 (m, 1H), 3.34 (s, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.63 (s, 3H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 595 $(M+H)^+$.

429: ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 10.76 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.83 – 7.95 (m, 2H), 7.78 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.42 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 5.91 (d, J = 17.6 Гц,

1H), 5.47 – 5.63 (m, 3H), 4.79 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.24 (d, *J* = 17.8 Гц, 2H), 3.49- 3.54 (m, 1H), 2.62- 2.73 (m, 5H), 2.31- 2.35 (m, 1H).

(2S,3S,4S)-3-Ацетамидо-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (512) и (2R,3S,4R)-4-Ацетамидо-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-3-фторпирролидин-2-карбоксамид (513)

Схема 87.



Стадия 1: (2S,3S,4S)-трет-Бутил 3-амино-2-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S2a) и (2R,3S,4R)-трет-бутил 4-амино-2-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-3-фторпирролидин-1-карбоксилат (S2b)

К смеси соединений **S1a** и **S1b** (585 мг, 1.36 ммоль) в THF/H_2O (30 мл, 5:1) добавляли PPh_3 (500 мг, 1.91 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 40°C в течение 70 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (40 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали, очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением смеси **S2a** и **S2b** (500 мг, 91% выход). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 403 $(M+H)^+$.

Стадия 2: (2S,3S,4S)-трет-Бутил 3-ацетамидо-2-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S3a) и (2R,3S,4R)-трет-бутил 4-ацетамидо-2-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-3-фторпирролидин-1-карбоксилат (S3b)

К смеси соединений **S2a** и **S2b** (120 мг, 0.3 ммоль) в сухом DCM (15 мл) добавляли Et_3N (92 мг, 0.9 ммоль) и ацетилхлорид (34 мг, 0.42 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением смеси **S3a** и **S3b** (130 мг, 97% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 445 $(M+H)^+$.

Стадия 3: (2S,3S,4S)-3-Ацетамидо-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S4a) и (2R,3R,4R)-4-азидо-N-(6-бромпиридин-2-ил)-3-фторпирролидин-2-карбоксамид (S4)

К смеси соединений **S3a** и **S3b** (130 мг, 0.29 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (2 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем смесь концентрировали под пониженным давлением с получением смеси **S4a** и **S4b** (100 мг, 78% выход) без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 345 $(M+H)^+$.

Стадия 4: (2S,3S,4S)-3-Ацетамидо-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (512) и (2R,3S,4R)-4-ацетамидо-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-3-фторпирролидин-2-карбоксамид (513)

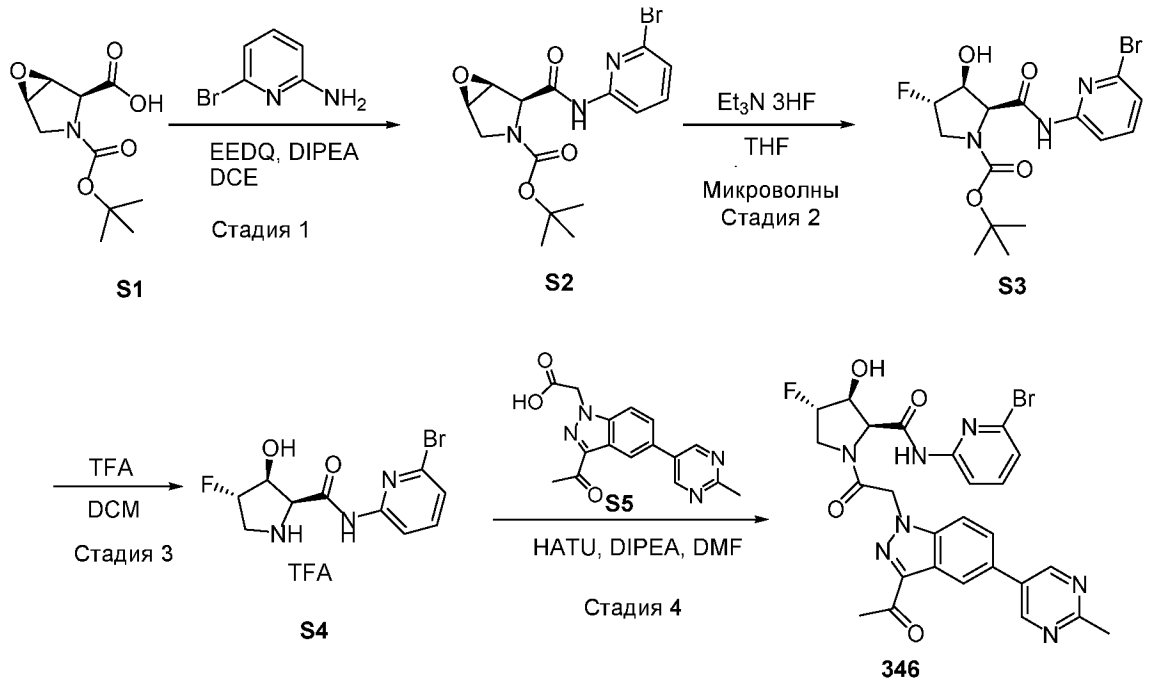
К раствору соединений **S4a** и **S4b** (100 мг, 0.3 ммоль), **S5** (100 мг, 0.33 ммоль) и DIPEA (117 мг, 0.9 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли HATU (228 мг, 0.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи. Смесь разбавляли EtOAc и промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением смеси **512** (41 мг, 21% выход) и **513** (14 мг, 7% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 637 $(M+H)^+$.

512: ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 11.02 (s, 1H), 9.04 (d, J = 2.0 Гц, 2H), 8.40 – 8.47 (m, 1H), 8.24 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 8.00 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.80 – 7.91 (m, 2H), 7.71 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.36 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 5.80 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 5.62 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 5.20 – 5.39 (m, 1H), 4.80 – 4.96 (m, 2H), 4.28 – 4.40 (m, 1H), 4.06 – 4.14 (m, 1H), 2.64 (d, J = 16.4 Гц, 6H), 1.75 (s, 3H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 637 $(M+H)^+$.

513: ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 11.19 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 6.1 Гц, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 7.89 (dd, *J* = 6.8, 5.3 Гц, 2H), 7.71 – 7.78 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 5.81 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 5.66 (d, *J* = 17.4 Гц, 1H), 5.09 - 5.26 (m, 1H), 4.74 (d, *J* = 23.2 Гц, 1H), 4.52 – 4.60 (m, 1H), 4.23 – 4.30 (m, 1H), 3.79 (dd, *J* = 10.9, 5.4 Гц, 1H), 2.56 – 2.80 (m, 6H), 1.85 (s, 3H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 637 $(M+H)^+$.

(2S,3S,4S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-3-гидроксипирролидин-2-карбоксамид (346)

Схема 88.



Стадия 1: (1S,2S,5R)-трет-Бутил 2-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-6-окса-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (S2)

К раствору соединения **S1** (1145 мг, 5 ммоль) в DCE (20 мл) добавляли 6-бромпиридин-2-амин (860 мг, 5 ммоль), EEDQ (2232 мг, 9 ммоль) и DIPEA (1950 мг, 15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником на протяжении ночи в атмосфере N_2. После охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрировали досуха, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат = 12:1 до 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (208 мг, 11% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 384 $(M+H)^+$.

Стадия 2: (2S,3S,4S)-трет-Бутил 2-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-4-фтор-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (S3)

К смеси соединения **S2** (208 мг, 0.54 ммоль) в THF (1.5 мл) добавляли триэтиламин тригидрофторид (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 40 мин в условиях микроволн, затем реакцию быстро охлаждали водным $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM:MeOH = 100:0 до 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 9% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 404 $(M+H)^+$.

Стадия 3: (2S,3S,4S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-3-гидроксипирролидин-2-карбоксамид (S4)

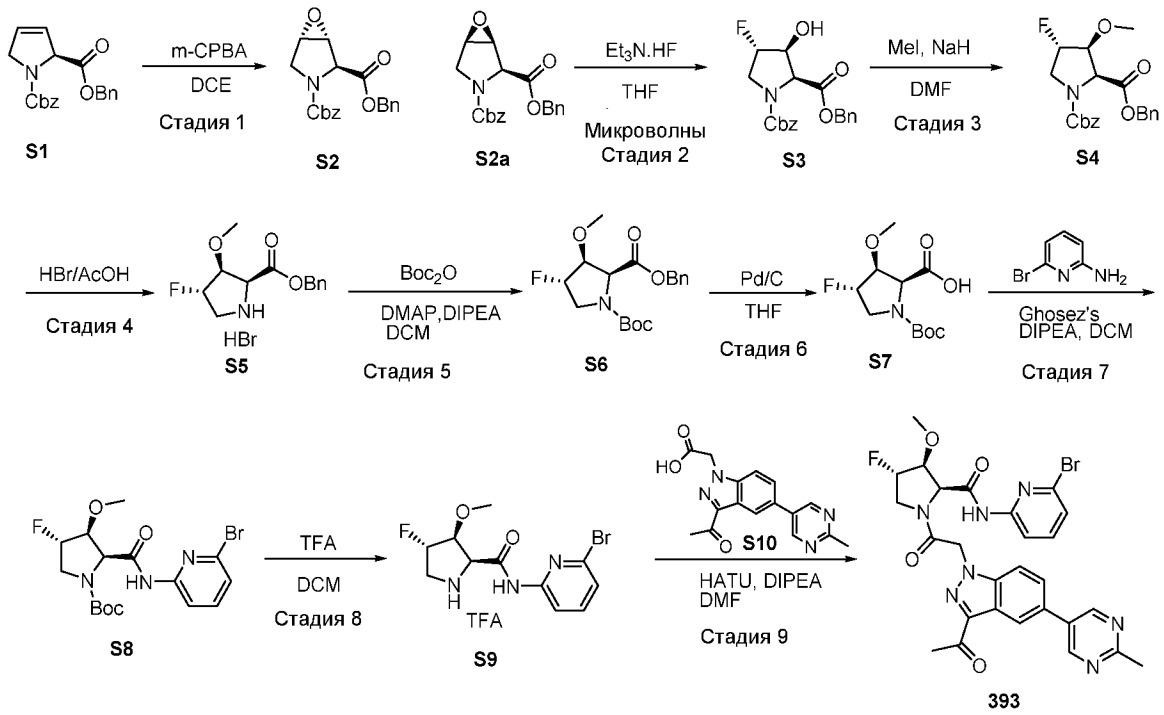
К смеси соединения **S3** (20 мг, 0.05 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (0.3 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем смесь концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 97% выход) в виде коричневого твердого вещества, которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 304 $(M+H)^+$.

Стадия 4: (2S,3S,4S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-3-гидроксипирролидин-2-карбоксамид (346)

К раствору соединения **S4** (20 мг, 0.05 ммоль), **S5** (18 мг, 0.055 ммоль) и DIPEA (20 мг, 0.15 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли HATU (38 мг, 0.1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь разбавляли 10% раствором LiCl и экстрагировали EtOAc три раза. Объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (элюируя CH_3CN/водой) с получением указанного в заголовке соединения **346** (3 мг, 10% выход) в виде белого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 10.78 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.66 – 7. 92 (m, 3H), 7.32 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 6.04 – 6.14 (m, 1H), 5.66 – 5.85 (m, 2H), 5.20 – 5.25 (m, 1H), 5.07 – 5.13 (m, 1H), 4.67 – 4.74 (m, 1H), 4.52 – 4.62 (m, 1H), 4.09 – 4.17 (m, 1H), 2.67 (d, J = 13.9 Гц, 3H), 2.44 (s, 3H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 596 $(M+H)^+$.

(2S,3S,4S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-3-метоксипирролидин-2-карбоксамид (393)

Схема 89.



Стадия 1: (1R,2S,5S)-дибензил-6-окса-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилат и (1S,2S,5R)-дибензил-6-окса-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилат (S2)

К смеси соединения **S1** (10.5 г, 31.16 ммоль) в DCE (120 мл) добавляли m-CPBA (7 г, 40.5 ммоль), и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию быстро охлаждали водным раствором $Na_2S_2O_3$ (20%, 200 мл) и экстрагировали DCM (200 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат = 100:0 до 20:1) с получением указанного в заголовке соединения **S2** (5 г, 45% выход) и соединения **S2a** (1.8 г, 17% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 354 $(M+H)^+$.

Стадия 2: (2S,3S,4S)-дибензил 4-фтор-3-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксилат (S3)

К смеси соединения **S2** (550 мг, 1 ммоль) в THF (1 мл) добавляли триэтиламин тригидрофторид (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 3 ч в микроволновом реакторе. Реакцию быстро охлаждали водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM:MeOH= 100:0

до 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (430 мг, 73% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 374 $(M+H)^+$.

Стадия 3: (2S,3S,4S)-дибензил 4-фтор-3-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксилат (S4)

К смеси соединения **S3** (430 мг, 1.15 ммоль) в сухом DMF (10 мл) добавляли NaH (48 мг, 1.21 ммоль) порциями при 0°C, и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. После добавления MeI (654 мг, 4.6 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение еще 30 мин. Реакцию быстро охлаждали водным раствором LiCl (10%, 40 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат = 100:0 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения **S5** (430 мг, 96% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 388 $(M+H)^+$.

Стадия 4: (2S,3S,4S)-Бензил 4-фтор-3-метоксипирролидин-2-карбоксилат гидробромид (S5)

Соединение **S4** (400 мг, 1.03 ммоль) добавляли к раствору HBr/AcOH (20 мл, 18%, масс./масс.) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали досуха, и остаток промывали Et_2O (20 мл), фильтровали и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (310 мг, 90.0% выход) в виде светло-желтого твердого вещества, которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 254 $(M+H)^+$.

Стадия 5: (2S,3S,4S)-2-бензил 1-трет-бутил 4-фтор-3-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксилат (S6)

К смеси соединения **S5** (295 мг, 1.16 ммоль) и Boc_2O (381 мг, 1.76 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли DIPEA (454 мг, 3.5 ммоль) и DMAP (10 мг, каталитическое количество). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали DCM (30 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат = 40:1 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (290 мг, 89% выход). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 354 $(M+H)^+$.

Стадия 6: (2S,3S,4S)-1-(трет-Бутоксикарбонил)-4-фтор-3-метоксипирролидин-2-карбоновая кислота (S7)

К раствору соединения **S6** (280 мг, 1 ммоль) в THF (10 мл) добавляли Pd/C (50 мг, 10%), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере баллонного H_2. Затем смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 99% выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 264 $(M+H)^+$.

Стадия 7: (2S,3S,4S)-трет-Бутил 2-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-4-фтор-3-метоксипирролидин-1-карбоксилат (S8)

К смеси соединения **S7** (20 мг, 0.08 ммоль) в сухом DCM (8 мл) добавляли 1-хлор-N,N,2-триметилпропениламин (12 мг, 0.088 ммоль) при 0°C в атмосфере N_2, и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч, с последующим добавлением 6-бромпиридин-2-амина (28 мг, 0.16 ммоль) и DIPEA (42 мг, 0.32 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разбавляли DCM и последовательно промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной TLC с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 88% выход). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 418 $(M+H)^+$.

Стадия 8: (2S,3S,4S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-3-метоксипирролидин-2-карбоксамид (S9)

К смеси соединения **S8** (30 мг, 0.072 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (0.5 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем смесь концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (31 мг, выход 100%) в виде желтого твердого вещества, которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 318 $(M+H)^+$.

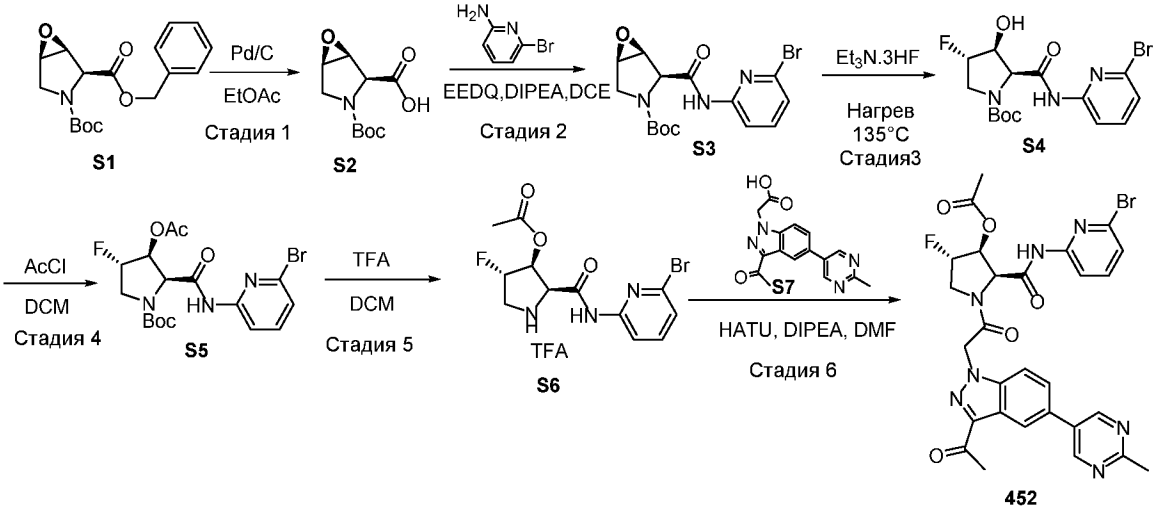
Стадия 9: (2S,3S,4S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-3-метоксипирролидин-2-карбоксамид (393)

К раствору соединения **S8** (30 мг, 0.072 ммоль), **S9** (25 мг, 0.08 ммоль) и DIPEA (29 мг, 0.216 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли HATU (55 мг, 0.144 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь разбавляли EtOAc и последовательно промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (элюируя CH_3CN/водой) с получением указанного в заголовке соединения (2 мг, выход 5%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ:

10.98 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (t, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.7 Гц, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.5 Гц, 1H), 5.75 (d, *J* = 25.6 Гц, 2H), 5.46 – 5.53 (m, 1H), 5.34-5.40 (m, 1H), 4.89 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H), 4.30-4.38 (m, 1H), 4.11 (d, *J* = 17.3 Гц, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.66 (d, *J* = 15.5 Гц, 3H), 2.48 (s, 3H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 610 $(M+H)^+$.

(2S,3S,4S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-3-илацетат (452)

Схема 90.



Стадия 1: (1S,2S,5R)-3-(трет-Бутоксикарбонил)-6-окса-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2 карбоновая кислота (S2)

К раствору (1S,2S,5R)-2-бензил 3-трет-бутил 6-окса-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилата (2.0 г, 6.26 ммоль) в EtOAc (20 мл) добавляли Pd/C (200 мг, 10%), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере баллонного H_2 на протяжении ночи. Смесь фильтровали, и фильтрат выпаривали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (1.4 г, 97.5% выход) в виде желтого твердого вещества, которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 2: (1S,2S,5R)-трет-Бутил 2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-6-окса-3 азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (S3)

К раствору (1S,2S,5R)-3-(трет-бутоксикарбонил)-6-окса-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновой кислоты (400 мг, 1.75 ммоль), 6-бромпиридин-2-амина (330 мг, 1.92 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли EEDQ (865 мг, 3.50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C на протяжении ночи и выпаривали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 5:1 до 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, 23.8% выход) в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 3: (2S,3S,4S)-трет-Бутил 2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фтор-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (S4)

К раствору (1S,2S,5R)-трет-бутил 2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-6-окса-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (200 мг, 0.52 ммоль) в THF (0.05 мл) добавляли $Et_3N{\cdot}3HF$ (841 мг, 5.2 ммоль) в герметично закрытой пробирке, затем реакционную смесь перемешивали при 135°C в течение 30 мин. Смесь разделяли с помощью EtOAc и воды. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 8:1 до 4:1) с получением указанного в заголовке соединения (46 мг, 21.9% выход) в виде белого твердого вещества.

Стадия 4: (2S,3S,4S)-трет-Бутил 3-ацетокси-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S5)

К смеси (2S,3S,4S)-трет-бутил 2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фтор-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (45 мг, 0.11 ммоль), TEA (26 мг, 0.24 ммоль) и DMAP (1.2 мг, 0.01 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли ацетилхлорид (14.5 мг, 0.19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь разделяли с помощью EtOAc и воды. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (PE:EtOAc = 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, 41.5% выход) в виде светло-желтого масла.

Стадия 5: (2S,3S,4S)-2-((6-Бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-3-илацетат (S6)

К раствору (2S,3S,4S)-трет-бутил 3-ацетокси-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (22 мг, 0.049 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (0.5 мл) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и выпаривали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, выход 100%), которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

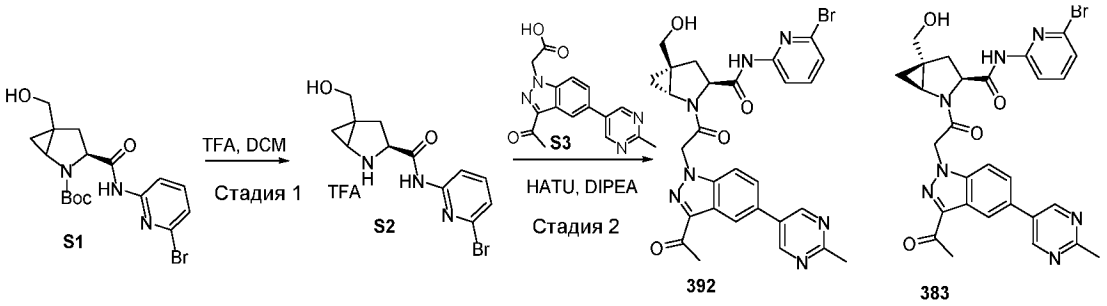
Стадия 6: (2S,3S,4S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-3-илацетат (S7)

Смесь соединения **S6** (22 мг, 0.05 ммоль), **S7** (17.1 мг, 0.055 ммоль), HATU (28.5 мг, 0.075 ммоль) и DIPEA (0.03 мл, 0.15 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь разделяли с помощью EtOAc и воды. Органический

слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (8.6 мг, выход 27.0%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ: 11.04 (s, 1H), 9.04 (d, *J* = 1.9 Гц, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 7.88 (d, *J* = 1.1 Гц, 2H), 7.73 (t, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.7 Гц, 1H), 5.87 (d, *J* = 17.3 Гц, 1H), 5.74 (d, *J* = 17.4 Гц, 1H), 5.66 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.92 (d, *J* = 6.2 Гц, 1H), 4.29 – 4.18 (m, 2H), 2.66 (d, *J* = 13.7 Гц, 6H), 1.94 (s, 3H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 638 $(M+H)^+$.

(1R,3S,5S)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-(гидроксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (392) & (1S,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-(гидроксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (383)

Схема 91.



Стадия 1: (3S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-(гидроксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (S2)

К раствору соединения **S1** (50 мг, 0.12 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (0.5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и выпаривали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения **S2** (50 мг, выход 100%), которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 2: (1R,3S,5S)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-(гидроксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (392) & (1S,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-(гидроксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (383)

К смеси соединения **S2** (40 мг, 0.13 ммоль), **S3** (40 мг, 0.13 ммоль) и HATU (74 мг, 0.2 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли DIPEA (51 мг, 0.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разделяли с помощью EtOAc и воды.

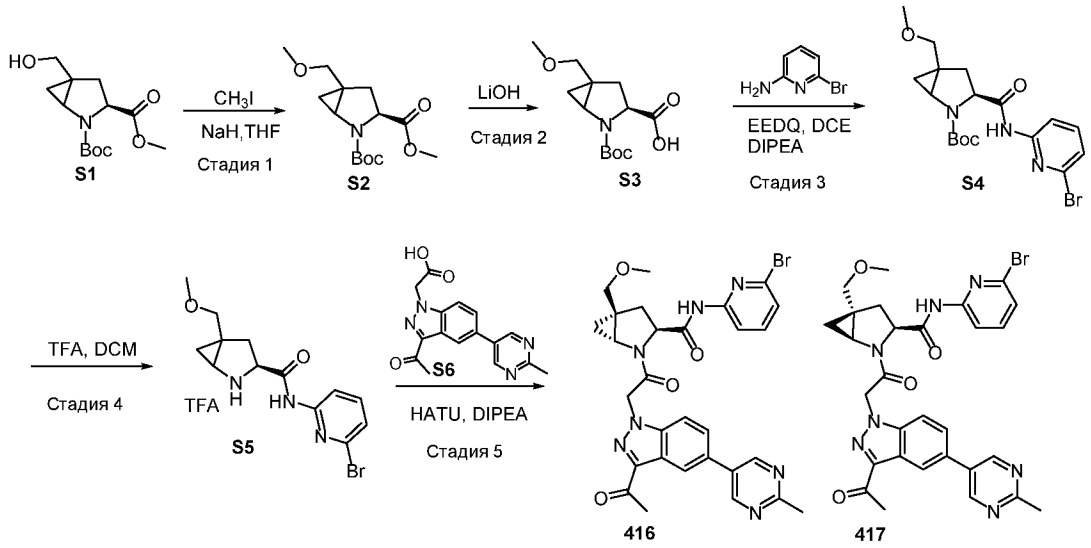
Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **392** (5.6 мг, 7.1% выход) и **383** (3.9 мг, 4.9% выход) в виде белого твердого вещества.

392: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.94 (d, *J* = 26.7 Гц, 3H), 8.58 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.7, 1.6 Гц, 1H), 7.59 – 7.48 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 7.7 Гц, 1H), 5.56 – 5.44 (m, 2H), 4.86 (d, *J* = 8.3 Гц, 1H), 4.05 (d, *J* = 11.6 Гц, 1H), 3.41 (dd, *J* = 7.2, 4.5 Гц, 2H), 2.79 (t, *J* = 21.1 Гц, 7H), 2.22 (dd, *J* = 13.9, 8.4 Гц, 1H), 1.38 (t, *J* = 5.8 Гц, 2H), 1.06 (dd, *J* = 5.7, 2.6 Гц, 1H), 0.88 (s, 2H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 604 $(M+H)^+$.

383: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.02 (d, *J* = 19.7 Гц, 3H), 8.60 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.5 Гц, 1H), 7.67 (d, *J* = 9.4 Гц, 2H), 7.53 (dd, *J* = 10.2, 5.7 Гц, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.7 Гц, 1H), 5.53 (d, *J* = 11.9 Гц, 2H), 5.03 (d, *J* = 7.3 Гц, 1H), 3.90 (d, *J* = 11.2 Гц, 1H), 3.65 (d, *J* = 11.2 Гц, 1H), 3.57 (d, *J* = 3.7 Гц, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.58 – 2.46 (m, 2H), 1.30 (d, *J* = 4.0 Гц, 2H), 1.01 (t, *J* = 6.2 Гц, 1H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 604 $(M+H)^+$.

(1R,3S,5S)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-(метоксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (416) & (1S,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-(метоксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (417)

Схема 92.



Стадия 1: (3S)-2-трет-Бутил 3-метил-(метоксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилат (S2)

К раствору соединения **S1** (180 мг, 0.66 ммоль) в THF (5 мл) добавляли NaH (65 мг, 1.65 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. MeI (280 мг, 2.0 ммоль) добавляли к смеси, и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение дополнительных 2 ч. Реакцию быстро охлаждали водным раствором NH_4Cl и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом и высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью колонки с силикагелем (элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат = 5:1 до 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, 74% выход) в виде бесцветного масла.

Стадия 2: (3S)-2-(трет-Бутоксикарбонил)-5-(метоксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновая кислота (S4)

К раствору соединения **S2** (140 мг, 0.49 ммоль) в THF (2 мл) добавляли водный раствор LiOH (1 мл, 1 М). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем концентрировали. Остаток подкисляли добавлением 1 н. водного раствора HCl до pH ~3. Полученную в результате смесь дважды экстрагировали EtOAc, и объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 90% выход) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: (3S)-трет-Бутил 3-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-5-(метоксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (S5)

К раствору соединения **S3** (120 мг, 0.44 ммоль), 6-бромпиридин-2-амина (77 мг, 0.44 ммоль) и EEDQ (217 мг, 0.88 ммоль) в 1,2-DCE (5 мл) добавляли DIPEA (170 мг, 1.32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч и концентрировали. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат = 10:1 до 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (55 мг, 29.3% выход) в виде белого твердого вещества.

Стадия 4: (3S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-(метоксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (S6)

К раствору соединения **S4** (30 мг, 0.073 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (0.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 ч и затем концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, выход 100%) в виде желтого твердого вещества, которое сразу использовали в следующей реакции без очистки.

Стадия 5: (1R,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-(метоксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (416) & (1S,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-(метоксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (417)

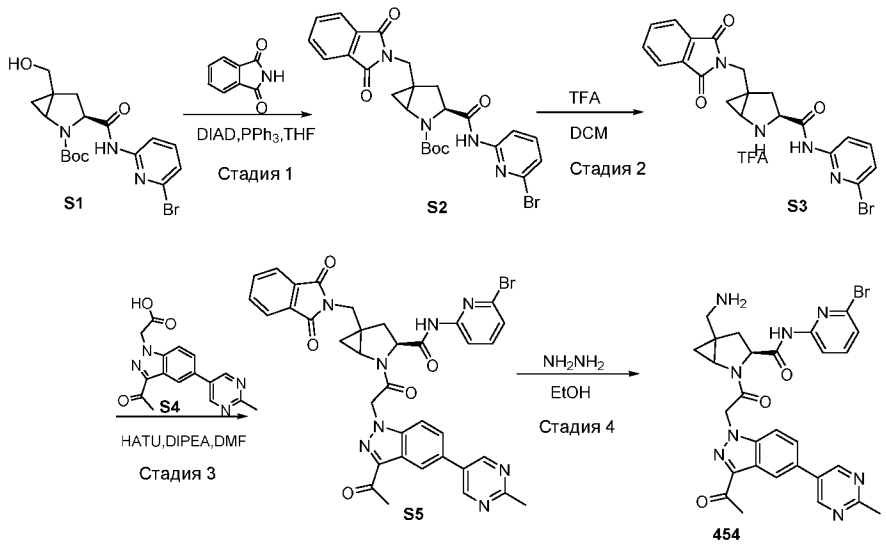
К раствору соединения **S5** (30 мг, 0.73 ммоль), **S6** (22.6 мг, 0.73 ммоль) и HATU (41.8 мг, 0.11 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (18.7 мг, 0.145 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разделяли с помощью EtOAc и воды. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **416** (5.5 мг, 12.2% выход) и **417** (3.1 мг, 6.86% выход) в виде белого твердого вещества.

416: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.91 (s, 3H), 8.58 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 7.69 – 7.64 (m, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.74 – 4.71 (m, 1H), 3.54 (t, *J* = 6.3 Гц, 2H), 3.41 (d, *J* = 8.4 Гц, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.72 (d, *J* = 8.3 Гц, 4H), 2.32 (dd, *J* = 13.8, 9.1 Гц, 1H), 1.42 – 1.34 (m, 2H), 1.00 – 0.93 (m, 1H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 619 $(M+H)^+$.

417: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.93 (d, *J* = 19.8 Гц, 3H), 8.56 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.67 – 7.58 (m, 2H), 7.51 (dd, *J* = 9.7, 6.1 Гц, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.7 Гц, 1H), 5.57 – 5.42 (m, 2H), 5.06 – 4.94 (m, 1H), 3.66 – 3.52 (m, 2H), 3.42 – 3.21 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.56 (dd, *J* = 13.2, 2.6 Гц, 1H), 2.50 – 2.42 (m, 1H), 1.27 – 1.21 (m, 1H), 0.97 (t, *J* = 6.2 Гц, 1H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 619 $(M+H)^+$.

(3S)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-(аминометил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (454)

Схема 93.



Стадия 1: (3S)-трет-Бутил 3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (S2)

К раствору соединения **S1** (90 мг, 0.22 ммоль), изоиндолин-1,3-диона (32 мг, 0.22 ммоль) и PPh_3 (175 мг, 0.66 ммоль) в THF (3 мл) добавляли DIAD (133 мг, 0.66 ммоль) по каплям при 0°C в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат = 10:1 до 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 93% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 2: (3S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (S3)

К раствору соединения **S2** (110 мг, 0.20 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, выход 100%), которое сразу использовали в следующей реакции без очистки.

Стадия 3: (3S)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (S4)

К смеси соединения **S3** (110 мг, 0.2 ммоль), **S4** (65 мг, 0.2 ммоль) и HATU (91.2 мг, 0.24 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (108 мг, 0.8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разделяли с помощью EtOAc и воды. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Сырой продукт очищали с помощью

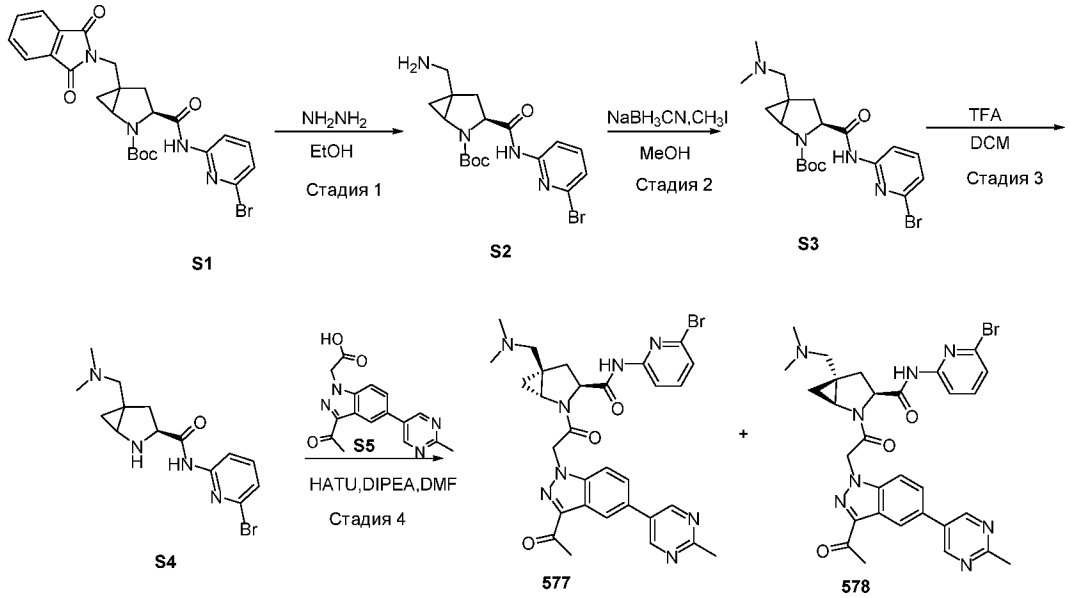
колонки с силикагелем, элюируя (DCM / MeOH= 10 / 1), с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 54% выход) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: (3S)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-(аминометил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (454)

К раствору соединения **S5** (80 мг, 0.11 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли гидрат гидразина (0.2 мл, 85%). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха, и сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (3.6 мг, 5.4% выход) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ 9.01 (d, *J* = 3.7 Гц, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.3 Гц, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.7 Гц, 2H), 7.61 (dd, *J* = 13.7, 5.8 Гц, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.7 Гц, 1H), 5.74 (dd, *J* = 28.0, 6.4 Гц, 1H), 5.34 (t, *J* = 4.6 Гц, 1H), 5.08 (d, *J* = 9.2 Гц, 1H), 3.93 (d, *J* = 3.6 Гц, 1H), 3.42 (d, *J* = 13.7 Гц, 1H), 3.08 (d, *J* = 36.7 Гц, 1H), 2.70 (dd, *J* = 19.2, 15.6 Гц, 7H), 2.38 (dd, *J* = 13.7, 3.2 Гц, 1H), 2.21 – 2.16 (m, 1H), 1.69 (s, 1H), 1.23 (d, *J* = 5.6 Гц, 1H).

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (577) & (1S,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (578)

Схема 94.



Стадия 1: (3S)-трет-Бутил 5-(аминометил)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (S2)

К раствору соединения **S1** (190 мг, 0.35 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли гидрат гидразина (0.5 мл, 85%). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч и охлаждали до комнатной температуры. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали досуха. Сырой продукт очищали с помощью колонки с силикагелем, элюируя (DCM / MeOH = 50 / 1), с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, 97% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 411 $(M+H)^+$.

Стадия 2: (3S)-трет-Бутил 5-(аминометил)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (S3)

К раствору соединения **S2** (140 мг, 0.34 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли $NaBH_3CN$ (43 мг, 0.68 ммоль) и водный 15% раствор формальдегида (0.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем, элюируя DCM / MeOH = 30 / 1, с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 68% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 439 $(M+H)^+$.

Стадия 3: (3S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (S4)

К раствору соединения **S3** (90 мг, 0.20 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 ч и затем концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (85 мг, выход 100%) в виде желтого твердого вещества, которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 339 $(M+H)^+$.

Стадия 4: (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (577) & (1S,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (578)

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом для Схемы 92.

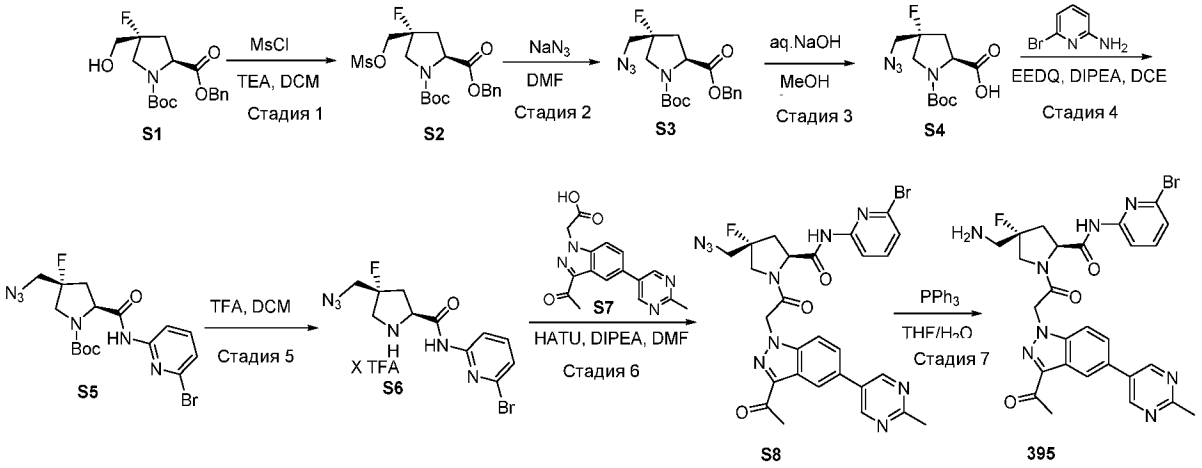
577: ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9.00 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.3 Гц, 2H), 7.62 (t, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.7 Гц, 1H), 5.82 (d, *J* = 17.1 Гц, 1H), 5.66 (d, *J* = 17.1 Гц, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.91 (dd, *J* = 6.2, 2.9 Гц, 1H), 3.54 (d, *J* = 13.4 Гц, 1H), 3.14 (d, *J* =

13.5 Гц, 1H), 2.90 (s, 6H), 2.72 (d, *J* = 20.9 Гц, 7H), 2.48 (dd, *J* = 13.7, 4.6 Гц, 1H), 2.03 (d, *J* = 6.0 Гц, 1H), 1.44 (s, 1H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 637 $(M+H)^+$.

578: ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9.00 (s, 2H), 8.54 (dt, *J* = 2.5, 1.3 Гц, 1H), 8.05 (dd, *J* = 16.3, 8.2 Гц, 1H), 7.79 (t, *J* = 1.3 Гц, 2H), 7.61 (dt, *J* = 9.1, 8.0 Гц, 1H), 7.25 (dd, *J* = 10.4, 7.7 Гц, 1H), 5.81 (d, *J* = 17.1 Гц, 1H), 5.66 (dd, *J* = 17.1, 3.8 Гц, 1H), 5.09 (d, *J* = 11.3 Гц, 1H), 3.87 (d, *J* = 5.1 Гц, 1H), 3.47 (dd, *J* = 38.9, 13.3 Гц, 1H), 2.91 (d, *J* = 13.2 Гц, 1H), 2.86 – 2.55 (m, 13H), 2.43 (ddd, *J* = 34.6, 13.6, 4.1 Гц, 1H), 1.77 (d, *J* = 4.7 Гц, 1H), 1.36 – 1.23 (m, 1H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 637 $(M+H)^+$.

(2S,4S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-(аминометил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (395)

Схема 95.



Стадия 1: (2S,4R)-4-Азидометил-4-фтор-пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты 2-бензиловый эфир 1-трет-бутиловый эфир (S2)

К раствору (2S,4R)-4-фтор-4-гидроксиметил-пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты 2-бензилового эфира 1-трет-бутилового эфира (950 мг, 2.7 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TEA (0.75 мл, 5.4 ммоль) и раствор MsCl (371 мг, 3.2 ммоль) в DCM (2 мл) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь выливали на лед/воду (30 мл) и экстрагировали DCM (3 x 20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением с получением соединения **S2** (1.0 г, сырой), которое переносили далее без дополнительной очистки.

Стадия 2: (2S,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-(азидометил)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилат (S3)

К раствору (2S,4R)-4-азидометил-4-фтор-пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты 2-бензилового эфира 1-трет-бутилового эфира (950 мг, 2.2 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли NaN_3 (900 мг, 13.2 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 80°C на протяжении ночи. Смесь выливали на лед/воду (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 15:1 до 5:1) с получением соединения **S3** (690 мг, 83.0% выход) в виде светлого масла.

Стадия 3: (2S,4R)-4-(Азидометил)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновая кислота (S4)

К раствору (2S,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-(азидометил)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилата (690 мг, 1.8 ммоль) в MeOH (8 мл) добавляли 1 M водный раствор NaOH (3.6 мл, 3.6 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (15 мл), и летучие вещества удаляли под пониженным давлением. Остаток промывали Et_2O (2 x 10 мл) и подкисляли 2 н. HCl до pH ~3. Полученную в результате смесь экстрагировали EtOAc (2 x 15 мл), и объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением с получением соединения **S4** (480 мг, 92.5% выход) в виде светлого масла.

Стадия 4: (2S,4R)-трет-Бутил 4-(азидометил)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S5)

Смесь (2S,4R)-4-(азидометил)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (480 мг, 1.67 ммоль), 6-бромпиридин-2-амина (316 мг, 1.84 ммоль), DIPEA (539 мг, 4.18 ммоль) и EEDQ (825 мг, 3.34 ммоль) в DCE (10 мл) перемешивали при 90°C на протяжении ночи. Смесь выпаривали под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 20:1 до 4:1) с получением соединения **S5** (510 мг, 69.1% выход) в виде светлого масла.

Стадия 5: (2S,4R)-4-(Азидометил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S6)

К раствору (2S,4R)-трет-бутил 4-(азидометил)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (200 мг) в DCM (3.0 мл) добавляли TFA (1 мл) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь выпаривали под пониженным давлением с получением соединения **S6** (180 мг, выход 100%), которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 6: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-(азидометил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S8)

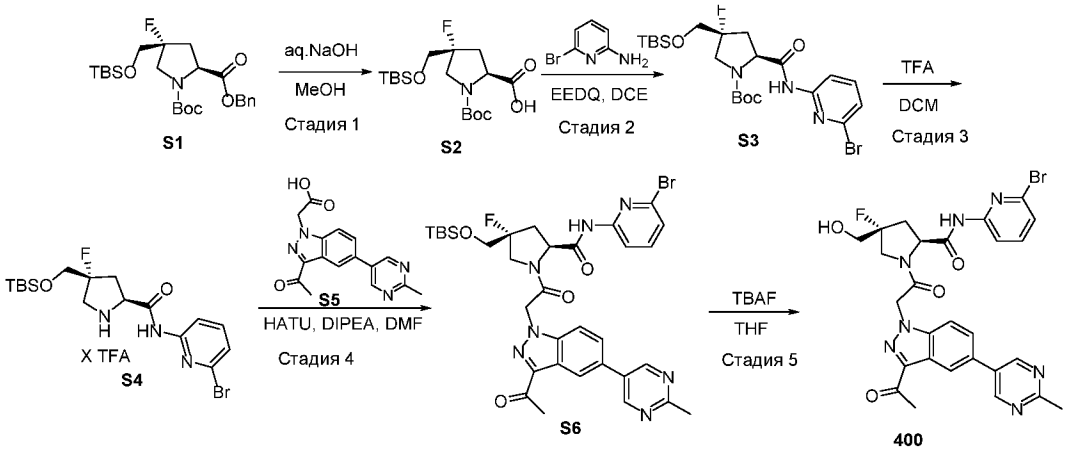
Смесь (2S,4R)-4-(азидометил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (180 мг, 0.47 ммоль), 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (161 мг, 0.52 ммоль), HATU (270 мг, 0.71 ммоль) и DIPEA (0.24 мл, 1.41 ммоль) в DMF (4 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь разделяли с помощью EtOAc и воды. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH=80:1 до 60:1) с получением **S8** (200 мг, выход 67.1%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.42 (d, J = 1.0 Гц, 1H), 8.02 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 7.85 (dd, J = 7.3, 5.2 Гц, 2H), 7.71 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.33 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 5.87 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 5.64 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 4.71 (t, J = 8.6 Гц, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.07 – 3.92 (m, 2H), 3.90 – 3.79 (m, 1H), 2.66 (d, J = 15.0 Гц, 6H), 2.62 – 2.55 (m, 1H), 2.17 (m, 1H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 635 $(M+H)^+$.

Стадия 7: (2S,4S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-(аминометил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (395)

К раствору (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-(азидометил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2–карбоксамида (100 мг, 0.16 ммоль) в THF (3 мл) добавляли PPh_3 (50 мг, 0.19 ммоль) и воду (0.3 мл) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при 30°C на протяжении ночи. Смесь разделяли с помощью EtOAc и воды, объединенный органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **S9** (10 мг, 10.2% выход) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.71 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.32 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 5.82 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 5.59 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 4.69 (t, J = 8.5 Гц, 1H), 4.12 (m, 3H), 3.07 (d, J = 18.6 Гц, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.58 – 2.52 (m, 1H), 2.50 – 2.44 (m, 1H), 2.18 (m, 1H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 609 $(M+H)^+$.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-4-(гидроксиметил)пирролидин-2-карбоксамид (400)

Схема 96.



Стадия 1: (2S,4R)-1-(трет-Бутоксикарбонил)-4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-фторпирролидин-2-карбоновая кислота (S2)

К раствору (2S,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилата (115 мг, 0.25 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли 1 M водный раствор NaOH (0.5 мл, 0.5 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (15 мл), и летучие вещества удаляли под пониженным давлением. Остаток промывали Et_2O (2 x 10 мл) и подкисляли 2 н. HCl до pH ~3. Смесь экстрагировали EtOAc (2 x 15 мл), и объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением целевого продукта (62 мг, 64.0% выход) в виде светлого масла.

Стадия 2: (2S,4R)-трет-Бутил 2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S3)

Смесь (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (62 мг, 0.16 ммоль), 6-бромпиридин-2-амина (31 мг, 0.18 ммоль), DIPEA (53 мг, 0.41 ммоль) и EEDQ (79 мг, 0.32 ммоль) в DCE (3 мл) перемешивали при 90°C на протяжении ночи. Смесь выпаривали под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:A=20:1 до 4:1) с получением целевого продукта (51 мг, 58.9% выход) в виде желтого масла.

Стадия 3: (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S4)

К раствору (2S,4R)-трет-бутил 4-(азидометил)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (50 мг, 0.092 ммоль) в DCM (3.0 мл) добавляли TFA (1 мл) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь выпаривали под пониженным давлением с получением целевого продукта (50 мг,

выход 100%), который сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 4: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S6)

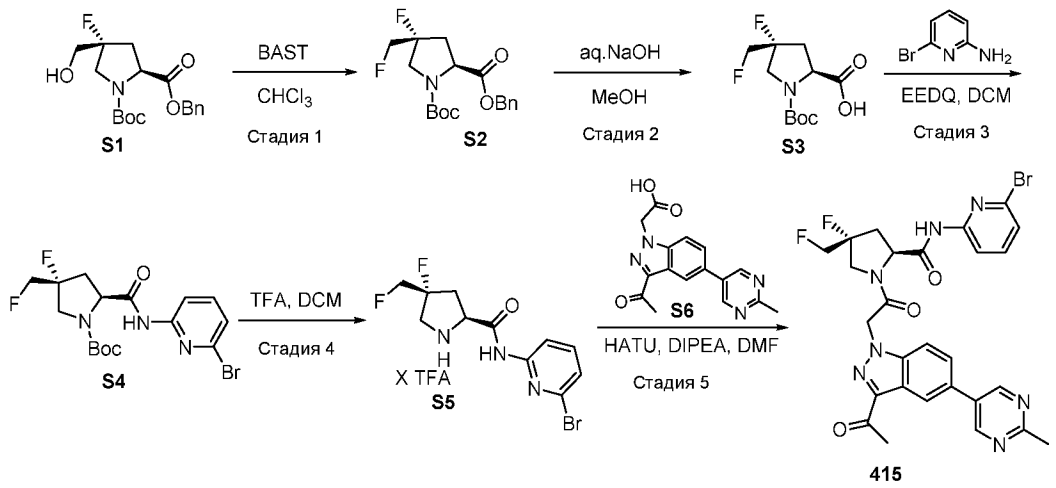
К смеси (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (50 мг, 0.12 ммоль), **S6** (40 мг, 0.13 ммоль) и HATU (68 мг, 0.18 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (0.06 мл, 0.36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь разделяли с помощью EtOAc и воды. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением с получением сырого продукта (80 мг), который сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 5: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-4-(гидроксиметил)пирролидин-2-карбоксамид (400)

К раствору (2S,4R)-4-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты 2-бензилового эфира 1-трет-бутилового эфира (80 мг) в THF (2 мл) при комнатной температуре добавляли 1 M TBAF в THF (0.12 мл, 0.12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и выливали на лед-воду. Полученную в результате смесь экстрагировали EtOAc, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (20 мг, 27.3% выход) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 11.00 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.42 (t, *J* = 1.2 Гц, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 7.86 (d, *J* = 1.2 Гц, 2H), 7.71 (t, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.3 Гц, 1H), 5.83 (d, *J* = 17.3 Гц, 1H), 5.62 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 4.70 (t, *J* = 8.6 Гц, 1H), 4.23 – 4.01 (m, 2H), 3.78 – 3.66 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.49 – 2.41 (m, 1H), 2.24 – 2.09 (m, 1H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 610 $(M+H)^+$.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-4-(фторметил)пирролидин-2-карбоксамид (415)

Схема 97.



Стадия 1: (2S,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-фтор-4-(фторметил)пирролидин-1,2–дикарбоксилат (S2)

BAST (400 мг, 1.81 ммоль) добавляли к раствору (2S,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-фтор-4-(гидроксиметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (160 мг, 0.45 ммоль) в $CHCl_3$ (5 мл) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при 60°C на протяжении ночи. Смесь выливали на лед/воду и экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 20:1 до 10:1) с получением целевого продукта (120 мг, 75.1% выход) в виде светлого масла.

Стадия 2: (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фтор-4-(фторметил)пирролидин-2-карбоновая кислота (S3)

К раствору (2S,4R)-2-бензил-1-трет-бутил-4-фтор-4-(фторметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (120 мг, 0.34 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли 1 M водный раствор NaOH (0.68 мл, 0.68 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой, и летучие вещества удаляли под пониженным давлением. Остаток промывали Et_2O (2 x 10 мл). Водный слой подкисляли 2 н. HCl до pH ~3 и экстрагировали EtOAc (2 x 15 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением с получением целевого продукта (82 мг, 90.9% выход) в виде светлого масла.

Стадия 3: (2S,4R)-трет-Бутил 2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фтор-4-(фторметил)пирролидин-1-карбоксилат (S4)

К смеси (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фтор-4-(фторметил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (82 мг, 0.31 ммоль), 6-бромпиридин-2-амина (90 мг, 0.34 ммоль) в DCE (4 мл)

добавляли DIPEA (100 мг, 0.77 ммоль) и EEDQ (153 мг, 0.62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C на протяжении ночи. Смесь выпаривали под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc=15:1 до 5:1) с получением целевого продукта (85 мг, 65.2% выход) в виде светлого масла.

Стадия 4: (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-4-(фторметил)пирролидин-2–карбоксамид (S5)

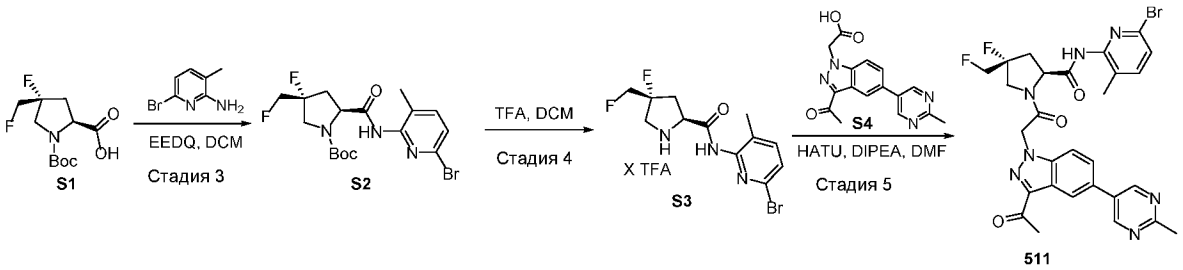
К раствору (2S,4R)-трет-бутил 4-(азидометил)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (80 мг, 0.19 ммоль) в DCM (3.0 мл) добавляли TFA (1 мл) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь выпаривали под пониженным давлением с получением целевого продукта (90 мг, выход 100%) в виде желтого твердого вещества, которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 5: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-4-(фторметил)пирролидин-2-карбоксамид (416)

К смеси (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-4-(фторметил)пирролидин-2-карбоксамида (80 мг, 0.25 ммоль), **S6** (93.3 мг, 0.30 ммоль), HATU (143 мг, 0.38 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли DIPEA (0.12 мл, 0.75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь разделяли с помощью EtOAc и воды. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (40 мг, 26.1% выход) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 11.04 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.2 Гц, 1H), 7.89 – 7.84 (m, 2H), 7.71 (t, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.7 Гц, 1H), 5.86 (d, *J* = mdd, *J* = 19.8, 12.1 Гц, 1H), 4.12 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.61 – 2.55 (m, 1H), 2.29 – 2.16 (m, 1H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 612 $(M+H)^+$.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фтор-4-(фторметил)пирролидин-2-карбоксамид (511)

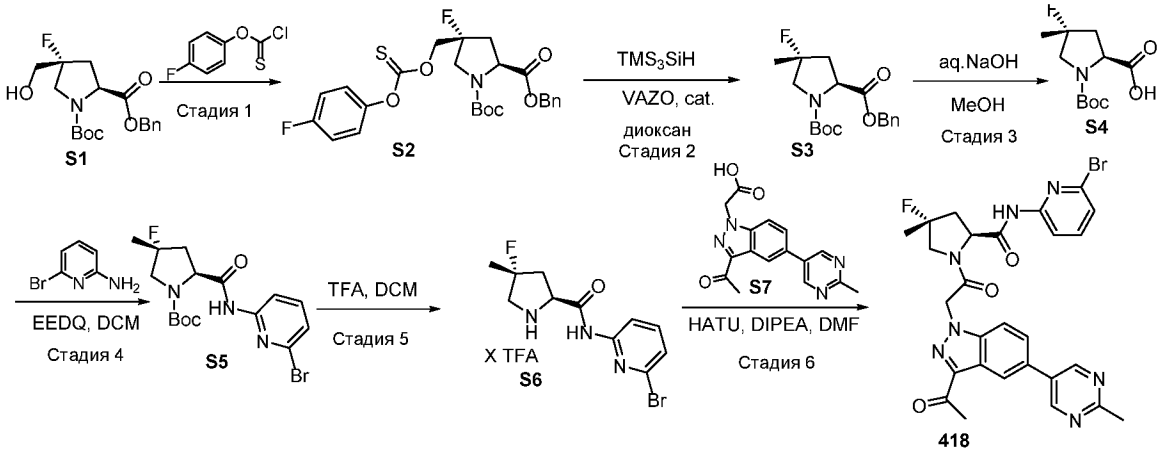
Схема 98.



Указанное в заголовке соединение получали согласно способу со Схемы 97 из соответствующих исходных материалов. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 10.51 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.89 – 7.78 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 5.90 – 5.81 (m, 1H), 5.62 (d, *J* = 17.3 Гц, 1H), 4.94 (d, *J* = 21.9 Гц, 1H), 4.82 (d, *J* = 22.2 Гц, 1H), 4.69 (t, *J* = 8.4 Гц, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.26 (m, 2H), 2.00 (s, 3H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 626 $(M+H)^+$.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамид (418)

Схема 99



Стадия 1: (2S,4R)-4-Фтор-4-(4-фтор-фенокситиокарбонилоксиметил)-пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты 2-бензиловый эфир 1-трет-бутиловый эфир (S2)

К раствору ((2S,4R)-2-бензил 1-трет-бутил 4-фтор-4-(гидроксиметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (165 мг, 0.47 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли 4-фторфенилтионохлорформиат (133.6 мг, 0.71 ммоль) и DMAP (172.3 мг, 1.41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Смесь разбавляли DCM (20 мл), промывали 0.5 М водной HCl (10 мл), водой (10 мл) и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 20:1 до 10:1) с получением целевого продукта (167 мг, 70.0% выход) в виде светлого масла.

Стадия 2: (2S,4R)**-4-Фтор-4-метил-пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты 2-бензиловый эфир 1-трет-бутиловый эфир (S3)**

К раствору (2S,4R)-4-фтор-4-(4-фтор-фенокситиокарбонилоксиметил)-пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты 2-бензилового эфира 1-трет-бутилового эфира (167 мг, 0.33 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли 2,2'-азобис(2-метилпропионитрил) (27 мг, 0.16 ммоль) и трис(триметилсилил)силан (122 мг, 0.77 ммоль). Реакцию при 105°C в течение 30 мин и при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 15:1 до 50:1) с получением целевого продукта (85 мг, 76.4% выход) в виде светлого масла.

Стадия 3: (2S,4R)-4-Фтор-4-метил-пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты 1-трет-бутиловый эфир (S4)

К раствору (2S,4R)-4-фтор-4-метил-пирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты 2-бензилового эфира 1-трет-бутилового эфира (85 мг, 0.25 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли 1 M водный раствор NaOH (0.50 мл, 0.50 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (5 мл), и летучие вещества удаляли под пониженным давлением. Остаток промывали Et_2O (2 x 5 мл). Водный слой подкисляли 2 н. водной HCl до pH ~3 и экстрагировали EtOAc (2 x 10 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением с получением целевого продукта (60 мг, 95.9% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 4: (2S,4R)-трет-Бутил 2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фтор-4-метилпирролидин-1-карбоксилат (S5)

Смесь (2S,4R)-4-фтор-4-метилпирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты 1-трет-бутилового эфира (60 мг, 0.24 ммоль), 6-бромпиридин-2-амина (46 мг, 0.27 ммоль), DIPEA (77.5 мг, 0.6 ммоль) и EEDQ (118 мг, 0.48 ммоль) в DCE (3 мл) перемешивали при 90°C на протяжении ночи. Смесь выпаривали под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 15:1 до 5:1) с получением целевого продукта (55 мг, 57.1% выход) в виде белого твердого вещества.

Стадия 5: (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамид (S6)

К раствору (2S,4R)-трет-бутил 2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фтор-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (55 мг, 0.137 ммоль) в DCM (3.0 мл) добавляли TFA (1 мл) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч.

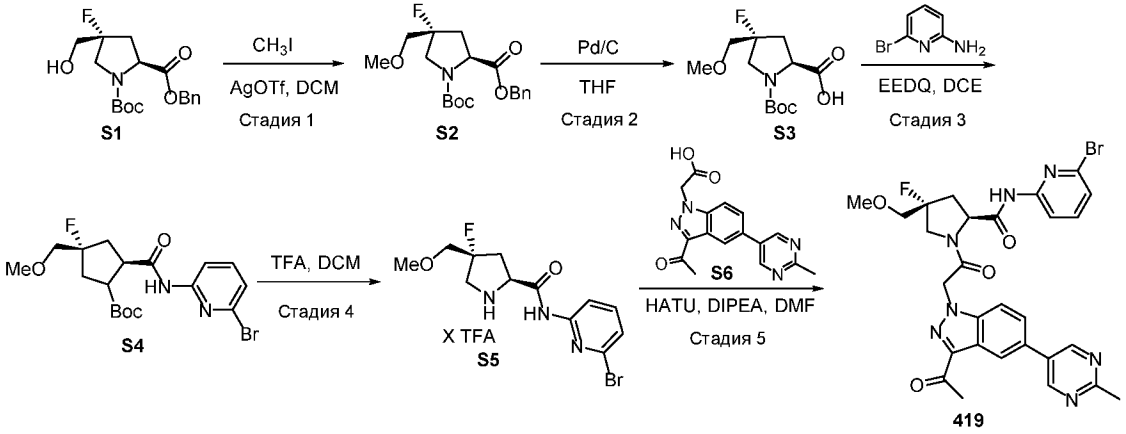
Смесь выпаривали под пониженным давлением с получением целевого продукта (50 мг, выход 100%) в виде желтого твердого вещества, которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 6: (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамид (418)

К смеси (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамида (50 мг, 0.17 ммоль), 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (56 мг, 0.18 ммоль) и HATU (99 мг, 0.26 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли DIPEA (0.08 мл, 0.51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь разделяли с помощью EtOAc и воды. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (11 мг, 10.9% выход) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 10.99 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 7.90 – 7.80 (m, 2H), 7.70 (t, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.7 Гц, 1H), 5.82 (d, *J* = 17.3 Гц, 1H), 5.60 (d, *J* = 17.3 Гц, 1H), 4.75 – 4.63 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.09 (m, 2H), 1.62 (d, *J* = 20.9 Гц, 3H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 594 $(M+H)^+$.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-4-(метоксиметил)пирролидин-2-карбоксамид (419)

Схема 100.



Стадия 1: (2S,4R)-2-бензил 1-трет-бутил 4-фтор-4-(метоксиметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат (S1)

К раствору (2S,4R)-2-бензил 1-трет-бутил 4-фтор-4-(гидроксиметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (90 мг, 0.25 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли серебро трифторметансульфонат

(103 мг, 0.40 ммоль) и 2,6-ди-трет-бутилпиридин (105 мг, 0.51 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C (наружная температура) и медленно добавляли MeI (72 мг, 0.51 ммоль). Полученную в результате суспензию перемешивали при 0°C в течение 1.5 ч и затем при комнатной температуре в течение 1.5 ч. Смесь фильтровали, и фильтрат выпаривали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc=15:1 до 5:1) с получением целевого продукта (50 мг, 54.5% выход) в виде светлого масла.

Стадия 2: (2S,4R)-1-(трет-Бутоксикарбонил)-4-фтор-4-(метоксиметил)пирролидин-2-карбоновая кислота (S2)

Раствор (2S,4R)-2-бензил 1-трет-бутил 4-фтор-4-(метоксиметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (50 мг) в THF (3 мл) дегазировали в атмосфере N_2 и перемешивали в атмосфере баллонного H_2 при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат выпаривали под пониженным давлением с получением целевого продукта (28 мг) в виде светло-желтого масла.

Стадия 3: (2S,4R)-трет-Бутил 2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фтор-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (S3)

К смеси (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фтор-4-(метоксиметил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (28 мг, 0.10 ммоль), 6-бромпиридин-2-амина (19.1 мг, 0.11 ммоль) в DCE (3 мл) добавляли DIPEA (26 мг, 0.2 ммоль) и EEDQ (49.4 мг, 0.20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C на протяжении ночи. Смесь выпаривали под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 15:1 до 5:1) с получением целевого продукта (32 мг, 74.2% выход) в виде светлого масла.

Стадия 4: (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-4-(метоксиметил)пирролидин-2–карбоксамид (S4)

К раствору (2S,4R)-трет-бутил 2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фтор-4-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (32 мг) в DCM (1.0 мл) добавляли TFA (0.3 мл) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь выпаривали под пониженным давлением с получением целевого продукта (32 мг, 100%), который сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

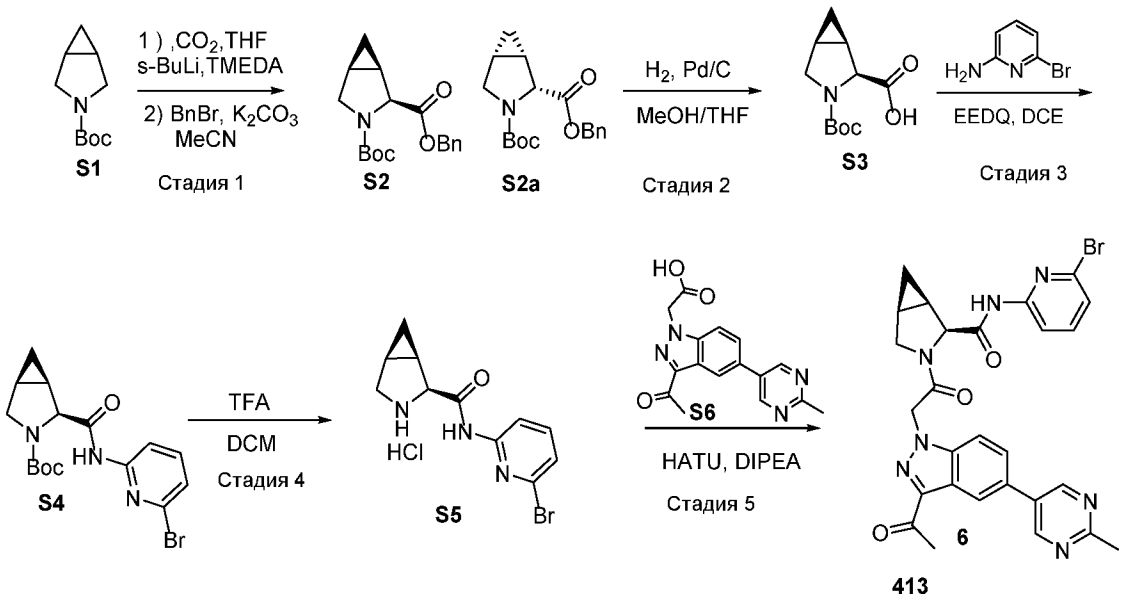
Стадия 5: (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-4-(метоксиметил)пирролидин-2-карбоксамид (419)

К смеси (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-4-(метоксиметил)пирролидин-2-карбоксамида (41 мг, 0.12 ммоль), **S6** (42.2 мг, 0.14 ммоль) и HATU (68.4 мг, 0.18 ммоль) в

DMF (3 мл) добавляли DIPEA (0.06 мл, 0.36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи и затем разделяли с помощью EtOAc и воды. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (8 мг, 10.6% выход) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 11.01 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.2 Гц, 1H), 7.86 (d, *J* = 1.7 Гц, 2H), 7.71 (t, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.7 Гц, 1H), 5.85 (d, *J* = 17.3 Гц, 1H), 5.63 (d, *J* = 17.3 Гц, 1H), 4.70 (t, *J* = 8.5 Гц, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.67 (d, 6H), 2.57 (m, 1H), 2.15 (m, 1H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 624 $(M+H)^+$.

(1R,2S,5S)-3-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (413)

Схема 101.



(1R,2S,5S)-2-бензил 3-трет-бутил 3-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилат & (1S,2R,5R)-2-бензил 3-трет-бутил 3-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилат (S2)

К смеси **S1** (6.5 г, 35.5 ммоль) и TMEDA (8.5 мл, 56.8 ммоль) в сухом THF (130 мл) добавляли раствор втор-BuLi (53.2 мл, 53.2 ммоль, 1 М) при -60°C в течение 20 мин в атмосфере N_2. Через 3 ч при −65°C, газообразный сухой CO_2 продували через реакционную смесь в течение 20 мин. Реакцию гасили добавлением по каплям 150 мл вода при -60°C. Большую часть THF дистиллировали, и водную фазу промывали дважды 150 мл MTBE. К водной фазе добавляли 25% водного раствора $KHSO_4$ до pH < 3, и полученную в результате смесь экстрагировали

три раза EtOAc. Объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением остатка (2.9 г).

Остаток растворяли в MeCN (60 мл), K_2CO_3 (3.5 г, 25.6 ммоль) и добавляли к раствору BnBr (3.3 г, 19.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли под пониженным давлением, и смесь разбавляли EtOAc и промывали водой и рассолом. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:ацетон = 80:1 до 10:1) с получением рацемического продукта, который очищали с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением целевого продукта **S2** (1.9 г, 16.8% выход) и **S2a** (1.9 г, 16.8% выход) в виде желтого твердого вещества. Условия хиральной ВЭЖХ: колонка OJ-H (150×4.6 мм, 5 мкм), гексан/EtOH=95/5, время удерживания: S**2**=3.74 мин, S**2A**=4.59 мин.

Стадия 2: (1R,2S,5S)-3-(трет-Бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновая кислота (S3)

К раствору соединения **S2** (1.5 г, 4.7 ммоль) в MeOH (25 мл) добавляли Pd/C (140 мг, 10% масс.). Смесь дегазировали в атмосфере N_2 три раза и перемешивали в атмосфере баллонного H_2 при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали досуха с получением целевого продукта (1.05 г, 98% выход) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: (1R,2S,5S)-трет-Бутил 2-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (S4)

К смеси соединения **S3** (500 мг, 2.2 ммоль), 6-бромпиридин-2-амина (460 мг, 2.65 ммоль) и EEDQ (1.1 г, 4.4 ммоль) в 1,2-DCE (10 мл) добавляли DIPEA (850 мг, 6.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали и очищали с помощью колонки с силикагелем (элюируя EtOAc/PE=1/3) с получением целевого продукта (510 мг, 60.6% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 4: N-(6-бромпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (S5)

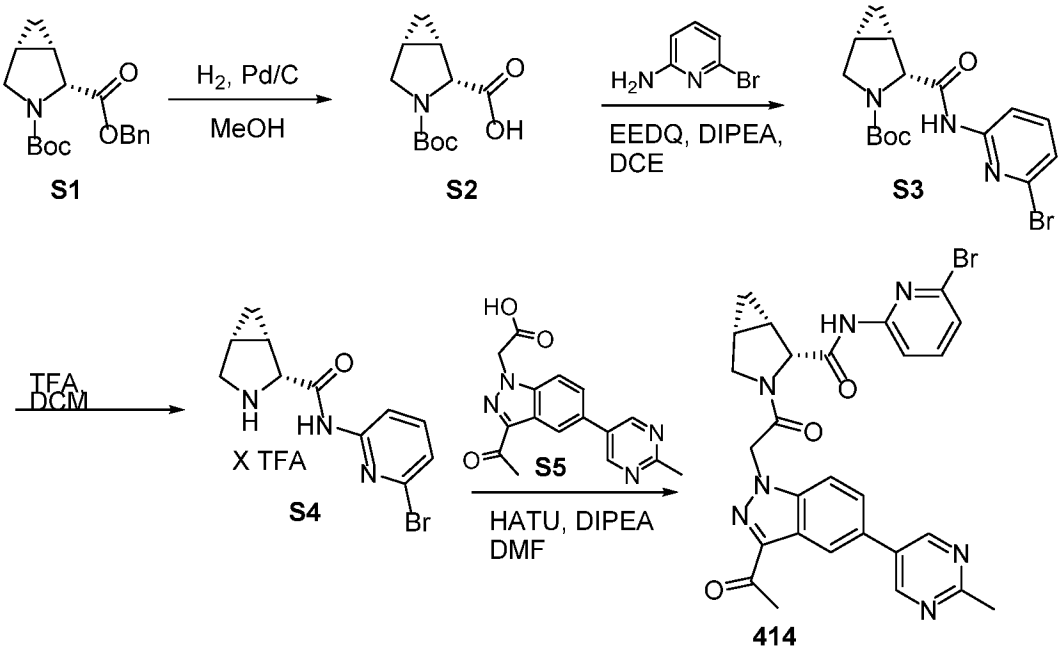
К раствору соединения **S4** (200 мг, 0.52 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли TFA (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 ч. Смесь концентрировали досуха с получением целевого продукта (210 мг, выход 100%) в виде желтого твердого вещества, которое сразу использовали в следующей реакции без очистки.

Стадия 5: 3-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (413)

К раствору соединения **S5** (200 мг, 0.71 ммоль), **S6** (220 мг, 0.71 ммоль) и HATU (323 мг, 0.85 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли DIPEA (274 мг, 2.13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разбавляли EtOAc и промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (70 мг, 17% выход) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10.87 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.2 Гц, 1H), 7.92 – 7.79 (m, 2H), 7.69 (t, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.7 Гц, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.63 (d, *J* = 5.2 Гц, 1H), 4.10 – 3.85 (m, 2H), 2.65 (t, *J* = 12.9 Гц, 6H), 1.94 (d, *J* = 45.5 Гц, 2H), 0.90 – 0.64 (m, 2H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 574 $(M+H)^+$.

(1S,2R,5R)-3-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (414)

Схема 102.

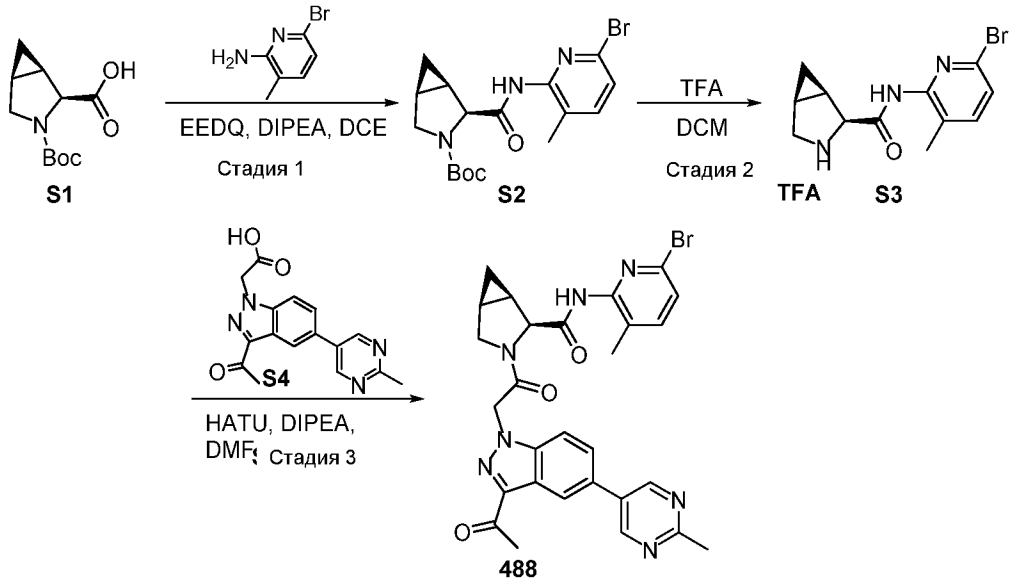


Указанное в заголовке соединение получали согласно способу со Схемы 101 из соответствующих исходных материалов. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 10.85 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.2 Гц, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.69 (t, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.7 Гц, 1H), 5.65 – 5.53 (m, 2H), 4.63 (d, *J* = 5.3 Гц, 1H), 4.02 (dd, *J* = 9.8, 5.4 Гц, 1H), 3.92 (d, *J* =

9.6 Гц, 1H), 2.65 (t, *J* = 13.0 Гц, 6H), 1.99 (dd, *J* = 9.8, 6.9 Гц, 1H), 1.91 – 1.84 (m, 1H), 0.81 (dd, *J* = 8.9, 4.5 Гц, 1H), 0.77 – 0.69 (m, 1H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 574 $(M+H)^+$.

(1R,2S,5S)-3-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (488)

Схема 103.



Стадия 1: (1R,2S,5S)-трет-Бутил 2-(6-бром-3-метилпиридин-2-илкарбамоил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (S2)

К раствору (1R, 2S, 5S)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновой кислоты (0.19 г, 0.84 ммоль) в 1,2-дихлорэтане добавляли этил 2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилат (0.35 г, 1.40 ммоль), DIPEA (0.36 г, 2.8 ммоль) и 6-бром-3-метилпиридин-2-амин (80 мг, 0.46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в атмосфере N_2 на протяжении ночи. Смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (100:1 до 30:1), с получением целевого продукта (0.12 г, 43.0% выход); ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 396 [M+H]+.

Стадия 2: (1R,2S,5S)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид, TFA соль (S3)

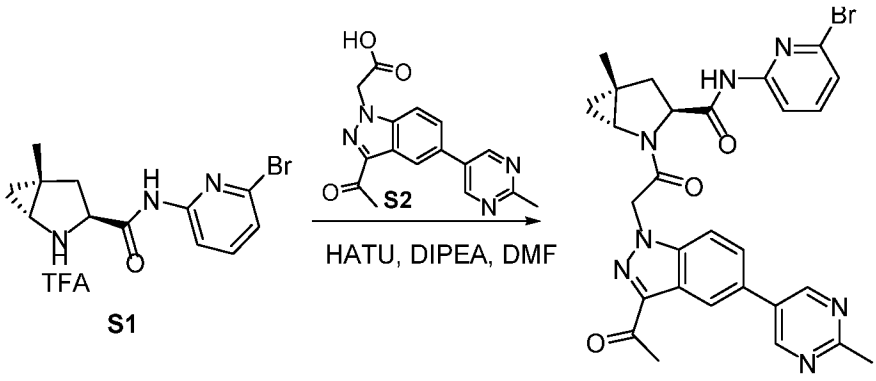
К раствору (1R, 2S, 5S)-трет-бутил 2-(6-бром-3-метилпиридин-2-илкарбамоил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (120 мг, 0.30 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали досуха, и остаток промывали Et_2O с получением целевого продукта (85 мг, 94.9% выход); ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 296[M+H]+.

Стадия 3: (1R,2S,5S)-3-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (488)

К раствору (1R, 2S, 5S)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида (85 мг, 0.29 ммоль), **S4** (98 мг, 0.32 ммоль) и DIPEA (186 мг, 1.44 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли HATU (241 мг, 0.63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляли EtOAc и промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 29.6% выход) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ: 10.35 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.96 – 7.84 (m, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.76 – 5.47 (m, 2H), 4.65 (d, *J* = 5.2 Гц, 1H), 4.16 – 4.05 (m, 1H), 3.95 (d, *J* = 9.6 Гц, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.16 –2.05 (m, 4 H), 2.00 – 1.83 (m, 1H), 0.96 – 0.56 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 588 [M+H]+.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (372)

Схема 104.

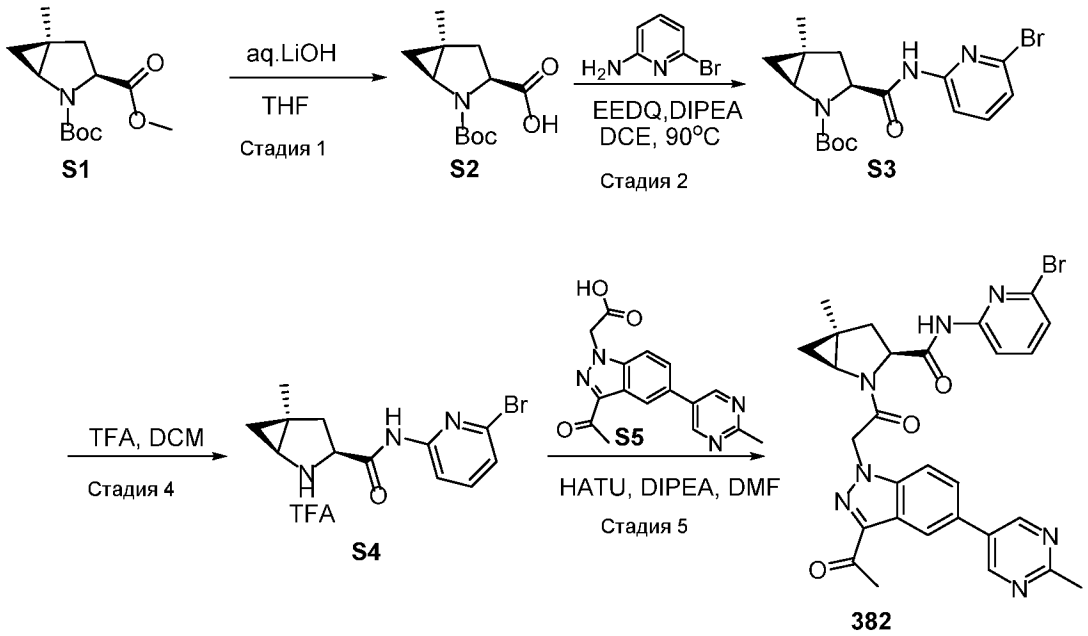


К раствору соединения **S1** (43 мг, 0.11 ммоль), **S2** (34 мг, 0.11 ммоль) и DIPEA (57 мг, 0.44 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли HATU (83 мг, 0.22 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляли EtOAc и последовательно промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (19 мг, 29.3% выход) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 10.78 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.2 Гц, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.71 (t,

J = 8.0 Гц, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.8 Гц, 1H), 5.96 (d, *J* = 17.3 Гц, 1H), 5.57 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 4.45 – 4.38 (m, 1H), 3.65 – 3.60 (m, 1H), 2.65 (t, *J* = 14.7 Гц, 6H), 2.45 (s, 1H), 1.99 (dd, *J* = 13.3, 5.7 Гц, 1H), 1.30 (s, 3H), 0.97 (d, *J* = 3.5 Гц, 2H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 588 $(M+H)^+$.

(1S,3S,5S)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (382)

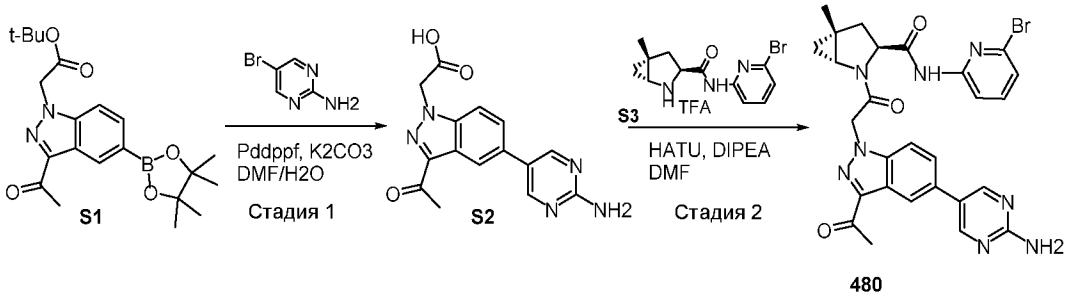
Схема 105.



Указанное в заголовке соединение получали согласно способу со Схемы 104 из соответствующих исходных материалов. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.99 (s, 1H), 8.90 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 7.51 (t, *J* = 7.6 Гц, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H), 5.51 (dd, *J* = 34, 16.4 Гц, 2H), 4.99 (dd, *J* = 10.4, 2.0 Гц, 1H), 3.34 (dd, *J* = 6.0, 2.4 Гц, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.62 (dd, *J* = 13.6, 2.4 Гц, 1H), 2.19 (t, *J* = 11.6 Гц, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.15 (dd, *J* = 6.4, 2.4 Гц, 1H), 0.78 (t, *J* = 6.0 Гц, 1H); ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 588 $(M+H)^+$.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (480)

Схема 106.



Стадия 1: 2-(3-Ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S2)

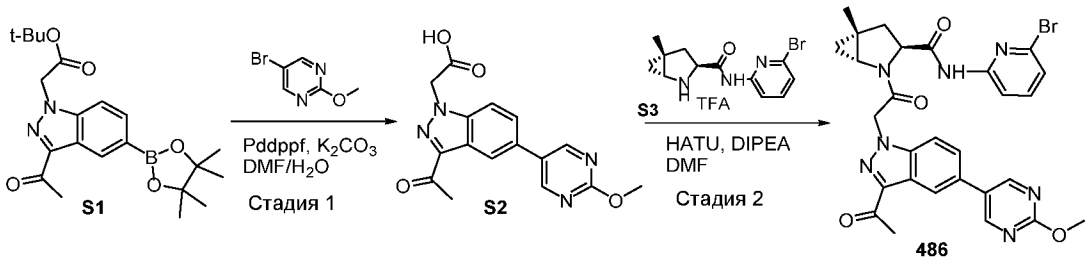
К смеси соединения **S1** (100 мг, 0.25 ммоль) и 5-бромпиримидин-2-амина (47.8 мг, 0.27 ммоль) в DMF/воде (5 мл/1.5 мл) добавляли K_2CO_3 (69 мг, 0.5 ммоль). Смесь дегазировали в атмосфере N_2 три раза и добавляли Pddppf (15 мг, 0.018 ммоль) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в атмосфере N_2 в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой и промывали EtOAc три раза. Водный слой подкисляли добавлением 1 н. водного раствора HCl до pH ~3, и смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой, высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (56 мг, 71.9% выход) в виде серого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 312 $(M+H)^+$.

Стадия 2: (1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (480)

Указанное в заголовке соединение получали согласно способу со Схемы 104 из соответствующих исходных материалов. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 10.78 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.2 Гц, 1H), 7.80 – 7.69 (m, 3H), 7.33 (d, *J* = 7.4 Гц, 1H), 6.81 (s, 2H), 5.93 (d, *J* = 17.3 Гц, 1H), 5.54 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 4.42 (dd, *J* = 8.9, 5.8 Гц, 1H), 3.63 (t, *J* = 4.1 Гц, 1H), 2.62 (d, *J* = 16.9 Гц, 3H), 2.46 (d, *J* = 9.2 Гц, 1H), 2.02 – 1.96 (m, 1H), 1.27 (d, *J* = 23.5 Гц, 3H), 0.97 (d, *J* = 3.9 Гц, 2H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 589 $(M+H)^+$.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (486)

Схема 107.



Стадия 1: 2-(3-Ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S2)

К смеси соединения **S1** (100 мг, 0.25 ммоль) и 5-бром-2-метоксипиримидина (51 мг, 0.27 ммоль) в DMF/воде (5 мл/1.5 мл) добавляли K_2CO_3 (69 мг, 0.5 ммоль). Реакцию дегазировали в атмосфере N_2 три раза и добавляли Pddppf (15 мг, 0.018 ммоль) в атмосфере N_2.

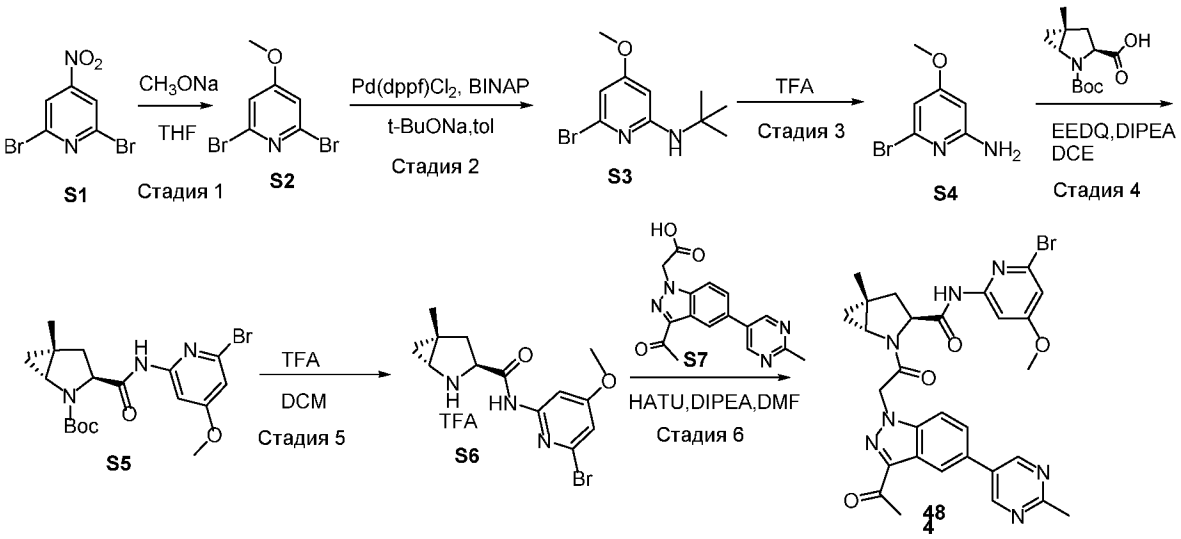
Реакционную смесь перемешивали при 100°C в атмосфере N_2 в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой и промывали EtOAc три раза. Водный слой подкисляли добавлением 1 н. водного раствора HCl до pH= ~3, и смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой, высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (49 мг, 60.7% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 327 $(M+H)^+$.

Стадия 2: (1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (486)

Указанное в заголовке соединение получали согласно способу со Схемы 104 из соответствующих исходных материалов. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ: 11.15 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.95 (s, 2H), 8.54 (d, *J* = 4.4 Гц, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.3 Гц, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Гц, 1H), 5.96 (d, *J* = 17.3 Гц, 1H), 5.58 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 4.44 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Гц, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.65 (dd, *J* = 5.3, 2.5 Гц, 1H), 2.69 – 2.63 (m, 3H), 2.47 (s, 1H), 2.04 (dd, *J* = 13.2, 6.0 Гц, 1H), 1.37 – 1.27 (m, 3H), 1.28 – 1.15 (m, 1H), 1.03 – 0.93 (m, 2H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 604 $(M+H)^+$.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-метоксипиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (484)

Схема 108.



Стадия 1: 2,6-дибром-4-метоксипиридин (S2)

К раствору соединения **S1** (2 г, 7.11 ммоль) в THF (15 мл) добавляли раствор MeONa/MeOH (1.2 мл, 6.05 ммоль, 1.3 М). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь дважды

экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем, элюируя (PE/ацетон = 30 / 1) с получением указанного в заголовке соединения (1.45 г, 70% выход) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: 6-Бром-N-(трет-бутил)-4-метоксипиридин-2-амин (S3)

К раствору соединения **S2** (500 мг, 1.87 ммоль), BINAP (58 мг, 0.09 ммоль), 2-метилпропан-2-амина (205 мг, 2.81 ммоль) и t-BuONa (450 мг, 3.75 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (85 мг, 0.09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере N_2. Смесь разбавляли EtOAc и промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем, элюируя PE/ацетон =5 / 1 с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 25% выход) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3: 6-Бром-4-метоксипиридин-2-амин 4 TFA соль (S4)

Раствор соединения **S3** (100 мг, 0.38 ммоль) в TFA (3 мл) перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 89% выход) в виде желтого твердого вещества, которое сразу использовали в следующей реакции без очистки.

Стадия 4: (1R,3S,5R)-трет-Бутил 3-((6-бром-4-метоксипиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (S5)

К раствору соединения **S4** (70 мг, 0.34 ммоль), (1R,3S,5R)-2-(трет-бутоксикарбонил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (83 мг, 0.34 ммоль) и EEDQ (170 мг, 0.69 ммоль) в 1,2-DCE (5 мл) добавляли DIPEA (135 мг, 1.02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (EtOAc/PE=1/3 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 62% выход) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 5: (1R,3S,5R)-N-(6-бром-4-метоксипиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид, TFA соль (S6)

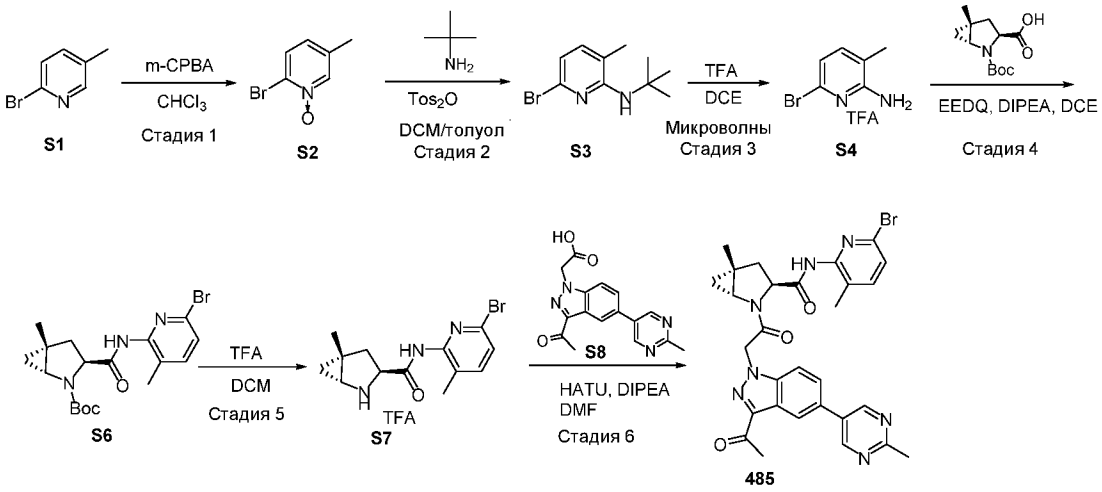
К раствору соединения **S5** (90 мг, 0.21 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (95 мг, выход 100%) в виде желтого твердого вещества, которое сразу использовали в следующей реакции без очистки.

Стадия 6: (1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-метоксипиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (484)

К раствору соединения **S6** (89 мг, 0.21 ммоль), **S7** (80 мг, 0.26 ммоль) и HATU (120 мг, 0.31 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли DIPEA (80 мг, 0.63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разбавляли EtOAc и промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем с PE/ацетон = 2/1 с получением указанного в заголовке соединения (46 мг, 35.4% выход) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ: 10.73 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 1.1 Гц, 2H), 7.65 (d, *J* = 1.8 Гц, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 5.96 (d, *J* = 17.3 Гц, 1H), 5.58 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 4.42 (dd, *J* = 9.0, 5.8 Гц, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.62 (d, *J* = 4.1 Гц, 1H), 2.68 (d, *J* = 13.4 Гц, 6H), 2.46 (d, *J* = 9.1 Гц, 1H), 1.98 (dd, *J* = 13.3, 5.7 Гц, 1H), 1.30 (s, 3H), 0.97 (d, *J* = 3.8 Гц, 2H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 618 $(M+H)^+$.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (485)

Схема 110.



Стадия 1: 2-Бром-5-метилпиридин-1-оксид (S2)

К смеси 2-бром-5-метилпиридина (4.0 г, 23.3 ммоль) в $CHCl_3$ (20 мл) добавляли m-CPBA (5.2 г, 29.8 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали и фильтровали. Фильтрат промывали 5% водным раствором NaOH, и органический слой отделяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM:MeOH = 100:0 до 100:1)

с получением указанного в заголовке соединения (3.1 г, 71% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 188 $(M+H)^+$.

Стадия 2: 6-Бром-N-трет-бутил-3-метилпиридин-2-амин (S3)

К раствору 2-бром-5-метилпиридин-1-оксида (1.18 г, 6.28 ммоль) в толуоле (22 мл) добавляли 2-метилпропан-2-амин (3.21 г, 44 ммоль) и раствор 4-метилбензолсульфонового ангидрида (6.76 г, 20.74 ммоль) в DCM (48 мл) по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и фильтровали. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE:EtOAc = 30:1) с получением указанного в заголовке соединения (280 мг, 18% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 243 $(M+H)^+$.

Стадия 3: 6-Бром-3-метил-2-аминопиридиний трифторацетат (S4)

К смеси 6-бром-N-трет-бутил-3-метилпиридин-2-амина (280 мг, 1.15 ммоль) в DCE (1 мл) добавляли TFA (1 мл). Реакцию нагревали до 90°C в течение 25 мин в микроволновом реакторе. Смесь охлаждали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток перекристаллизовывали с Et_2O/PE с получением указанного в заголовке соединения (340 мг, 86% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 187 $(M+H)^+$.

Стадия 4: (1R,3S,5R)-трет-Бутил 3-(6-бром-3-метилпиридин-2-илкарбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (S5)

К раствору соединения (1R,3S,5R)-2-(трет-бутоксикарбонил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновая кислота (186 мг, 0.77 ммоль), соединения **S5** (230 мг, 0.77 ммоль) и EEDQ (384 мг, 1.54 ммоль) в DCE (20 мл) добавляли DIPEA (410 мг, 3.08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником на протяжении ночи в атмосфере N_2. Смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат = 10:1 до 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, 72.7% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 410 $(M+H)^+$.

Стадия 5: (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (S6)

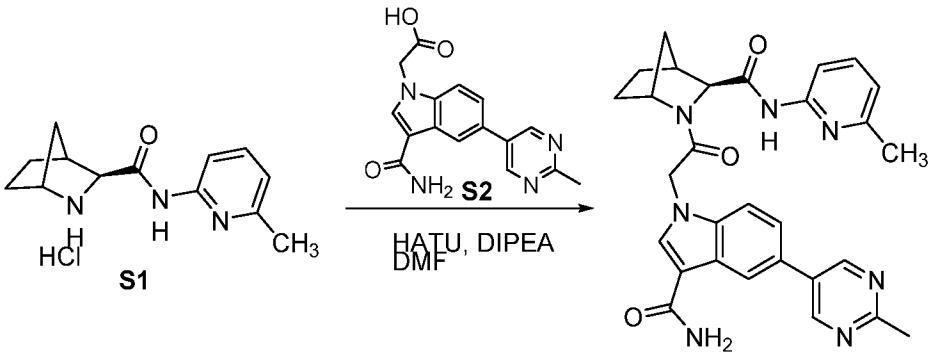
К смеси соединения **S6** (220 мг, 0.56 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (2 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, 100 выход) в виде коричневого твердого вещества, которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 310 $(M+H)^+$.

Стадия 6: (1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (485)

К раствору **S7** (168 мг, 0.54 ммоль), соединения **S8** (220 мг, 0.54 ммоль) и DIPEA (210 мг, 1.62 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли HATU (412 мг, 1.08 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь разбавляли EtOAc, промывали последовательно 10% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (элюируя CH_3CN/водой) с получением указанного в заголовке соединения (71 мг, 21.8% выход) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ: 10.29 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 1.6 Гц, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 5.93 (d, *J* = 17.3 Гц, 1H), 5.58 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 4.41 (dd, *J* = 9.3, 5.1 Гц, 1H), 3.60 (dd, *J* = 5.4, 2.4 Гц, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.53 – 2.59 (m, 1H), 2.00 – 2.09 (m, 4H), 1.33 (s, 3H), 0.98 – 1.07 (m, 2H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 602 $(M+H)^+$.

1-(2-((1R,3S,4S)-3-(6-Метилпиридин-2-илкарбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-3-карбоксамид (473)

Схема 111.

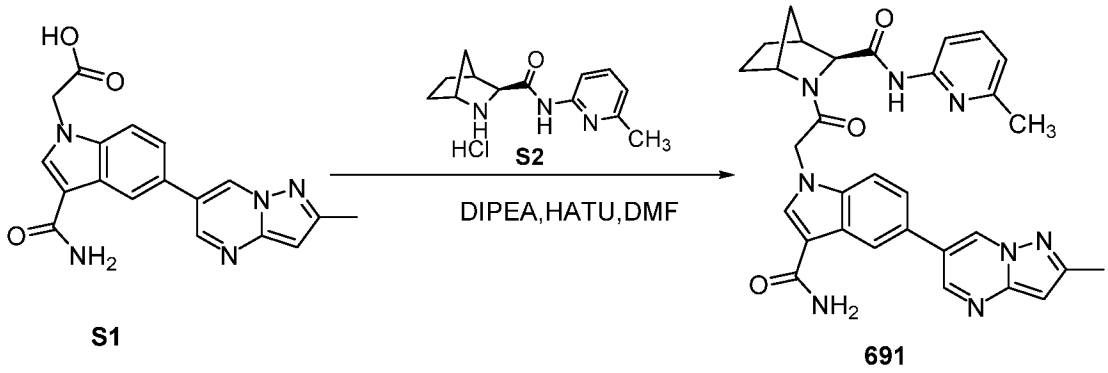


473

Указанное в заголовке соединение получали согласно способу со Схемы 110 из соответствующих исходных материалов. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 9.10 (s, 2H), 8.43 (d, *J* = 48.3 Гц, 2H), 8.09 (d, *J* = 7.8 Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 4.7 Гц, 3H), 7.19 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.92 (d, *J* = 17.0 Гц, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.04 (s, 1H), 1.98 – 1.97 (m, 1H), 1.95 – 1.94 (m, 1H), 1.76 (s, 2H), 1.60 (s, 1H), 1.44 (s, 1H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 524 $(M+H)^+$.

5-(2-Метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1-(2-((1R,3S,4S)-3-(6-метилпиридин-2-илкарбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-индол-3-карбоксамид (691)

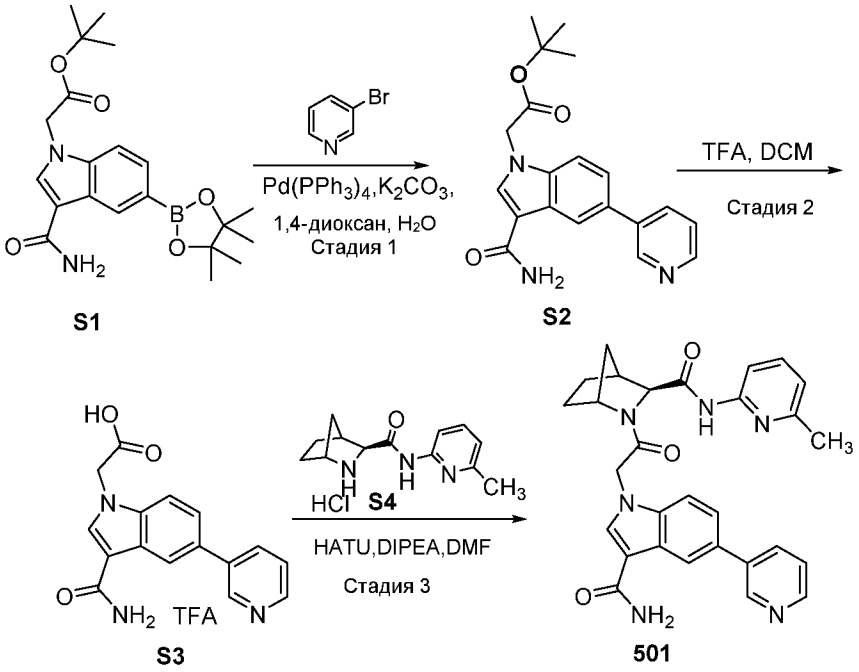
Схема 112.



Указанное в заголовке соединение получали согласно способу со Схемы 110 из соответствующих исходных материалов. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ: 10.47 (s, 1H), 9.26 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 8.86 (d, *J* = 2.4 Гц, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.05 – 7.96 (m, 1H), 7.86 – 7.46 (m, 4H), 6.99 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.44 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 5.16 (dd, *J* = 17.2, 7.2 Гц, 1H), 4.73 – 4.38 (m, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.11 (d, *J* = 9.6 Гц, 1H), 1.93 – 1.66 (m, 3H), 1.60 – 1.27 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 563 $[M+H]^+$.

1-(2-((1R,3S,4S)-3-(6-Метилпиридин-2-илкарбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридин-3-ил)-1H-индол-3-карбоксамид (501)

Схема 113.



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-карбамоил-5-(пиридин-3-ил)-1H-индол-1-ил)ацетат (S2)

К смеси **S1** (200 мг, 0.5 ммоль), 3-бромпиридина (95 мг, 0.6 ммоль) и K_2CO_3 (138 мг, 1 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (30 мг, 0.025 ммоль). Реакцию дегазировали в атмосфере N_2 три раза и перемешивали при 120°C в течение 2 ч в атмосфере N_2. Смесь разбавляли EtOAc и промывали водой и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (элюируя DCM/MeOH = 50:1 до 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 62.6% выход) в виде серого твердого вещества. ЖХ/МС: ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 352 $[M+H]^+$

Стадия 2: 2-(3-Карбамоил-5-(пиридин-3-ил)-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты TFA соль (S3)

К раствору соединения **S2** (100 мг, 0.28 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (105 мг, выход 100%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС: ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 296 $[M+H]^+$

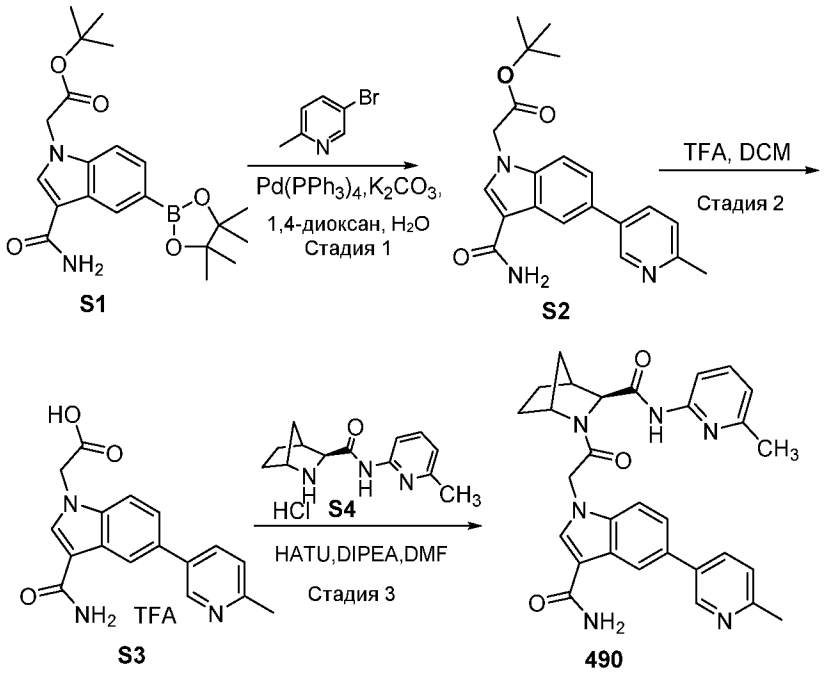
Стадия 3: 1-(2-((1R,3S,4S)-3-((6-Метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридин-3-ил)-1H-индол-3-карбоксамид (501)

К раствору соединения **S3** (50 мг, 0.127 ммоль), **S4** (34.1 мг, 0.127 ммоль) и HATU (72 мг, 0.19 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли DIPEA (65.6 мг, 0.51 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разбавляли EtOAc и промывали водой и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, 17.0% выход) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ: 10.43 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.17 – 7.69 (m, 4H), 7.66 – 7.38 (m, 4H), 6.97 (dd, *J* = 31.3, 7.5 Гц, 1H), 5.42 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 5.15 (dd, *J* = 17.1, 6.4 Гц, 1H), 4.67 – 4.54 (m, 1H), 4.13 (s, 1H), 2.80 (d, *J* = 105.1 Гц, 1H), 2.40 (d, *J* = 17.9 Гц, 3H), 2.10 (d, *J* = 9.7 Гц, 1H), 1.89 – 1.65 (m, 3H), 1.62 – 1.27 (m, 2H). ЖХ/МС: ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 509 $[M+H]^+$.

1-(2-((1R,3S,4S)-3-(6-Метилпиридин-2-илкарбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-индол-3-карбоксамид (490)

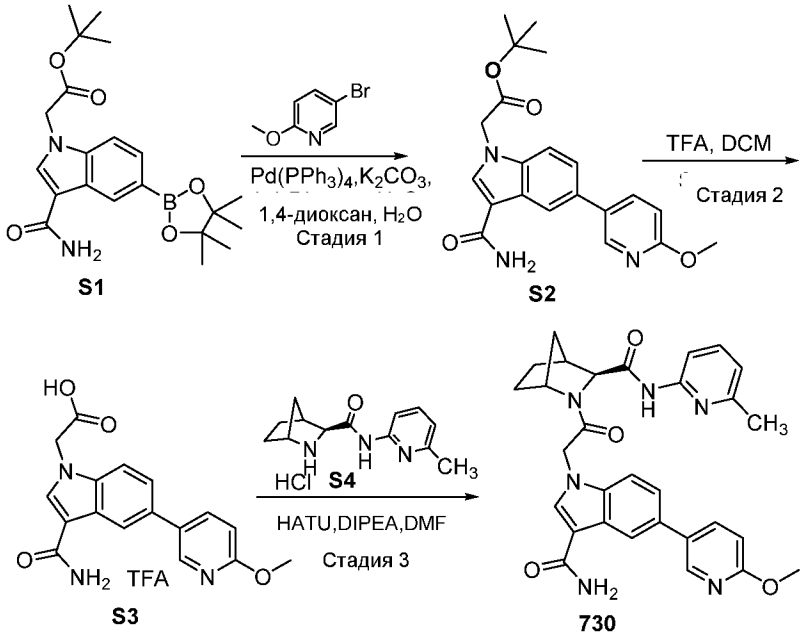
Схема 114.



Указанное в заголовке соединение получали согласно способу со Схемы 113 из соответствующих исходных материалов. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ 10.49 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 2.4 Гц, 1H), 8.43 (d, *J* = 1.2 Гц, 1H), 8.00-8.07 (m, 3H), 7.87-7.89 (m, 1H), 7.54-7.68 (m, 4H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 5.44-5.49 (m, 1H), 5.18-5.22 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.15 (d, *J* = 5.6 Гц, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.48-1.57 (m, 2H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 523 $(M+H)^+$.

5-(6-Метоксипиридин-3-ил)-1-(2-((1R,3S,4S)-3-(6-метилпиридин-2-илкарбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-индол-3-карбоксамид (730)

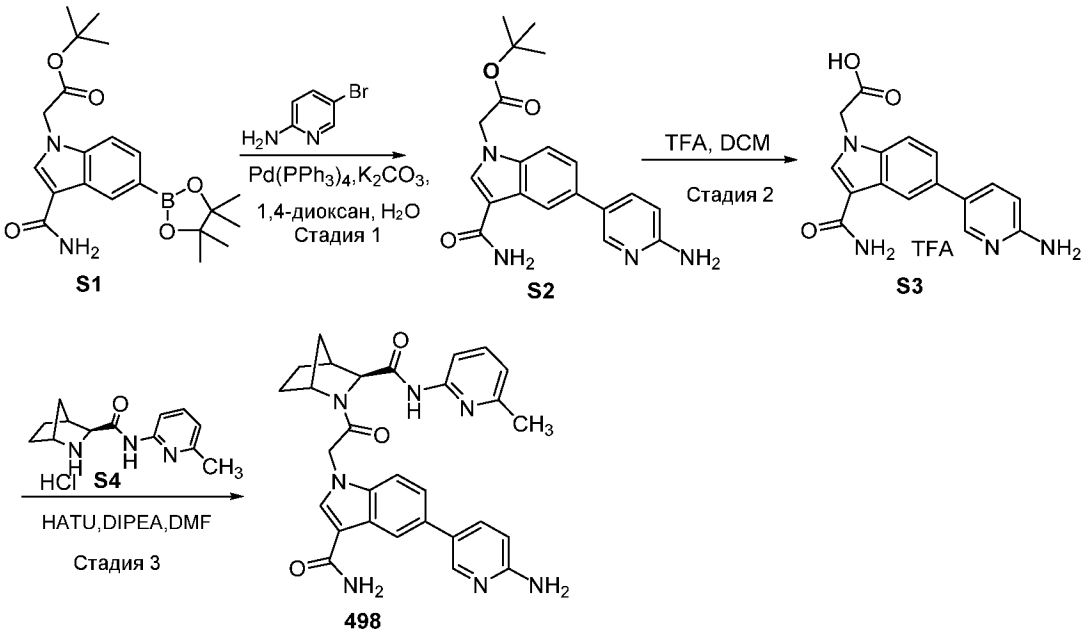
Схема 115.



Указанное в заголовке соединение получали согласно способу со Схемы 113 из соответствующих исходных материалов. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.43 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.33 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 2H), 7.83 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.76 – 7.40 (m, 4H), 6.93 (t, J = 7.6 Гц, 2H), 5.40 (d, J = 17.6 Гц, 1H), 5.13 (dd, J = 17.2, 8.4 Гц, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.58 – 4.43 (m, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.67 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.19 – 2.07 (m, 1H), 1.80 – 1.61 (m, 3H), 1.60 – 1.40 (m, 2H); ЖХ/МС: ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 539 $[M+H]^+$.

5-(6-Аминопиридин-3-ил)-1-(2-((1R,3S,4S)-3-(6-метилпиридин-2-илкарбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-индол-3-карбоксамид (498)

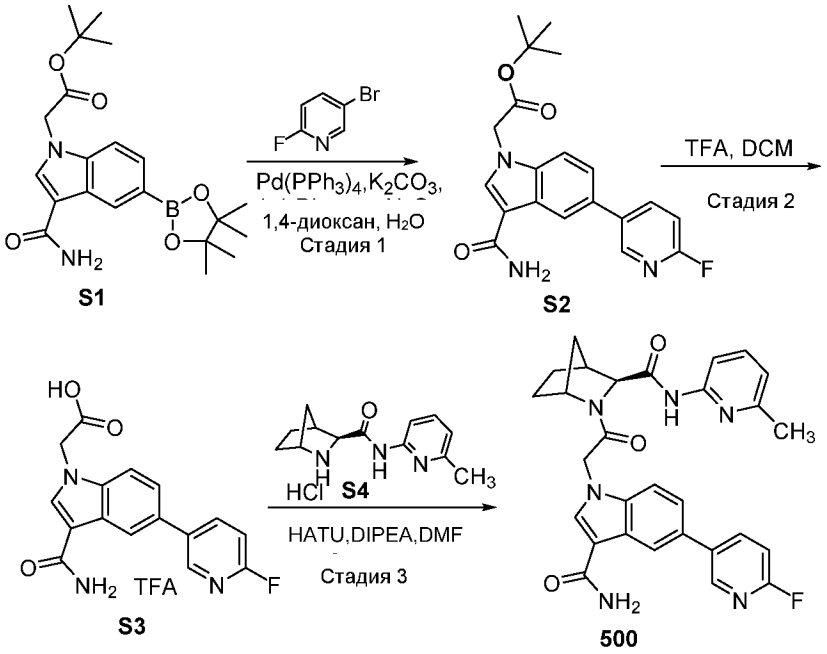
Схема 116.



Указанное в заголовке соединение получали согласно способу со Схемы 113 из соответствующих исходных материалов. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 10.42 (s, 1H), 8.21 – 8.25 (dd, *J* = *I*4.4, 1.6 Гц, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.81-7.83 (d, *J* =8.0 Гц, 1H), 7.70-7.76 (m, 1H), 7.60-7.64 (t, 1H), 7.45-7.47 (d, *J* =8.4 Гц, 1H), 7.36-7.38 (m, 1H), 6.92-6.94 (d, *J* =7.6 Гц, 1H), 6.58-6.61 (d, *J* =8.8 Гц, 1H), 6.11-6.15 (br, 2H), 5.34-5.39 (d, *J* = *I*7.2 Гц, 1H), 5.07-5.13 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.08-2.10 (m, 1H), 1.77 (m, 3H), 1.41-1.48 (m, 2H). ЖХ/МС: ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 524 $[M+H]^+$.

5-(6-Фторпиридин-3-ил)-1-(2-((1R,3S,4S)-3-(6-метилпиридин-2-илкарбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-индол-3-карбоксамид (500)

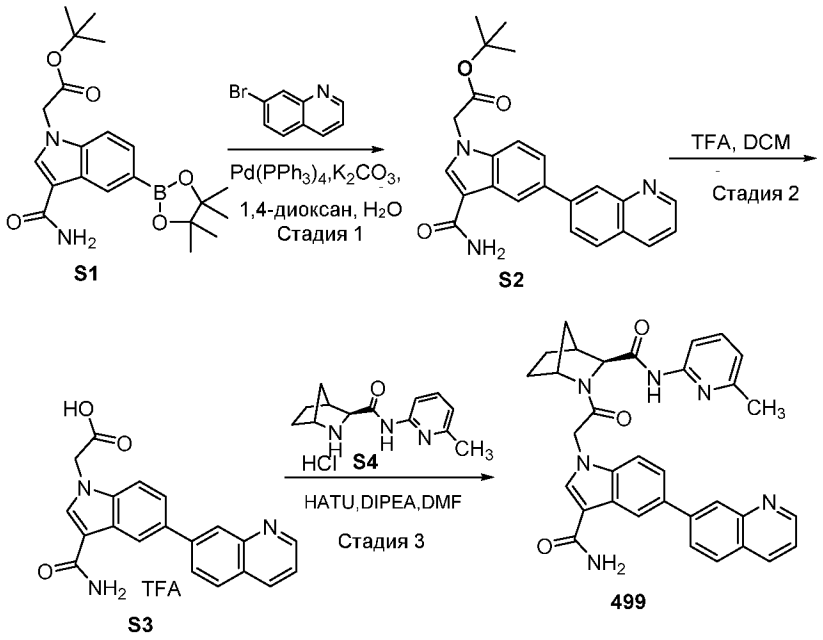
Схема 117.



Указанное в заголовке соединение получали согласно способу со Схемы 113 из соответствующих исходных материалов. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 9.08 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 2.3 Гц, 1H), 8.30 (d, *J* = 6.2 Гц, 1H), 8.00 (td, *J* = 8.2, 2.6 Гц, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.2 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.54 (dd, *J* = 14.3, 6.4 Гц, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 2H), 7.00 – 6.95 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.5 Гц, 1H), 6.02 (d, 2H), 5.13 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.78 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 2.96 (d, 1H), 2.43 (d, *J* = 4.4 Гц, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.22 (d, *J* = 10.4 Гц, 1H), 1.87 (d, *J* = 4.7 Гц, 1H), 1.54 (d, *J* = 10.6 Гц, 2H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 527 $(M+H)^+$.

1-(2-((1R,3S,4S)-3-(6-Метилпиридин-2-илкарбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(хинолин-7-ил)-1H-индол-3-карбоксамид (499)

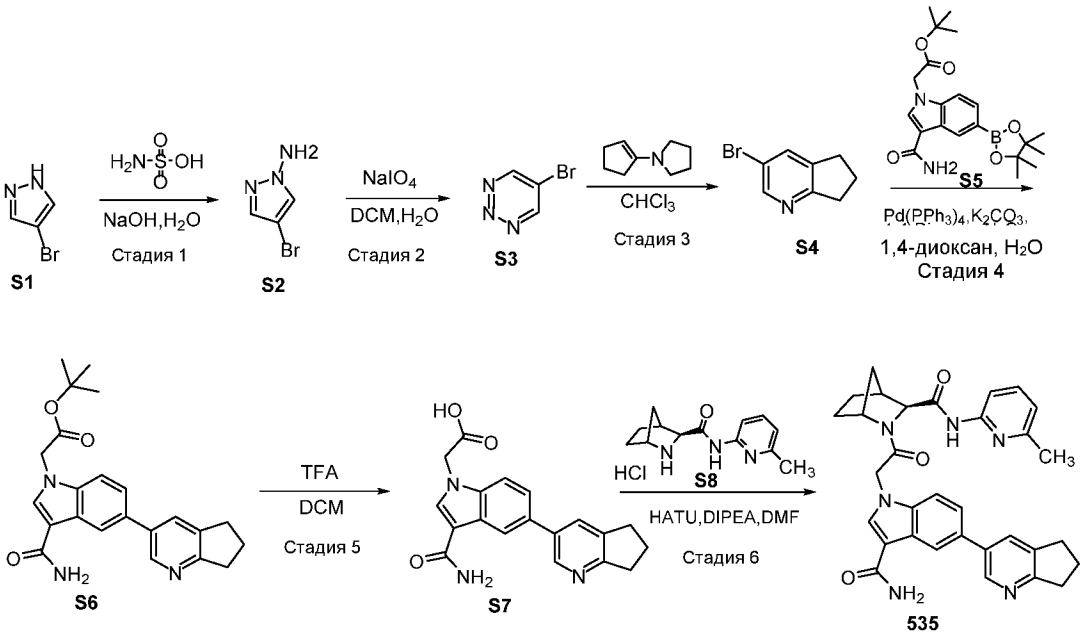
Схема 118.



Указанное в заголовке соединение получали согласно способу со Схемы 113 из соответствующих исходных материалов. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 9.13 (s, 1H), 8.92 (d, *J* = 4.2 Гц, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 9.5 Гц, 1H), 8.16 (t, *J* = 6.8 Гц, 1H), 7.97 – 7.90 (m, 1H), 7.90 – 7.84 (m, 3H), 7.66 (t, *J* = 7.6 Гц, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.8 Гц, 1H), 7.41 – 7.36 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 7.5 Гц, 1H), 6.07 (d, *J* = 38.0 Гц, 2H), 5.12 (d, 1H), 4.92 (d, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 2.94 (d, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.18 (d, *J* = 10.5 Гц, 1H), 1.53 (dd, 3H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 559 $(M+H)^+$.

5-(6,7-Дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил)-1-(2-((1R,3S,4S)-3-(6-метилпиридин-2-илкарбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-индол-3-карбоксамид (535)

Схема 119.



Стадия 1: 4-Бром-1H-пиразол-1-амин (S2)

К раствору соединения **S1** (1 г, 6.8 ммоль) в H_2O (15 мл) добавляли NaOH (544 мг, 13.6 ммоль) и сульфаминовую кислоту (1.32 г, 13.6 ммоль) при 0°C. После добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли EtOAc и промывали водой и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (1 г, сырое) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: 5-Бром-1,2,3-триазин (S3)

К раствору соединения **S2** (1 г, сырое) в DCM (15 мл) и воде (5 мл) добавляли $NaIO_4$ (2 г, 9.3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разбавляли DCM и промывали водой, рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (элюируя EtOAc/PE=1/5) с получением указанного в заголовке соединения (710 мг, 65.2% выход) в виде пурпурного твердого вещества.

Стадия 3: 3-Бром-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин (S4)

К раствору соединения **S3** (400 мг, 2.5 ммоль) в $CHCl_3$ (10 мл) добавляли 1-(циклопент-1-ен-1-ил)пирролидин (516 мг, 3.8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали водой, рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (элюируя EtOAc/PE=1/10) с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, 34.3% выход) в виде серого твердого вещества.

Стадия 4: трет-Бутил 2-(3-карбамоил-5-(6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил)-1H-индол-1-ил)ацетат (S6)

К смеси соединения **S4** (160 мг, 0.81 ммоль), **S5** (150 мг, 0.38 ммоль) и K_2CO_3 (155 мг, 1.1 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (2 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (30 мг, 0.025 ммоль). Смесь дегазировали в атмосфере N_2 три раза, и реакционную смесь перемешивали при 110°C в атмосфере N_2 в течение 2 ч. Смесь разбавляли EtOAc и промывали водой и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH=50/1) с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 60.5% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 392 $(M+H)^+$.

Стадия 5: 2-(3-Карбамоил-5-(6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил)-1H-индол-1-ил)уксусная кислота (S7)

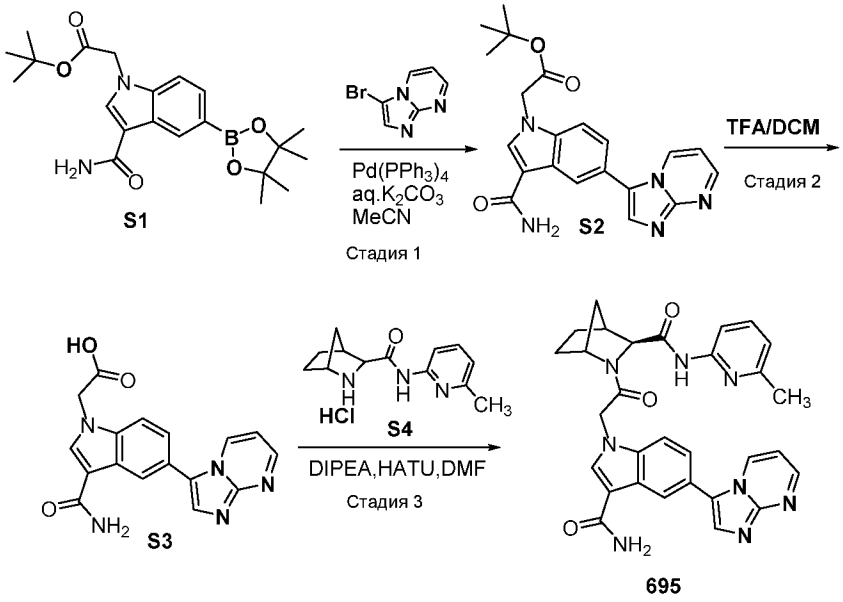
К раствору соединения **S6** (30 мг, 0.08 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (0.2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали досуха с получением соединения **S7** (30 мг, выход 100%) в виде желтого твердого вещества, которое сразу использовали в следующей реакции без очистки в виде TFA соли. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 336 $(M+H)^+$.

Стадия 6: 5-(6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил)-1-(2-((1R,3S,4S)-3-(6-метилпиридин-2-илкарбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-индол-3-карбоксамид (535)

К раствору соединения **S7** (30 мг, 0.08 ммоль), **S8** (20 мг, 0.08 ммоль) и HATU (45 мг, 0.12 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIPEA (32 мг, 0.25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разбавляли EtOAc и промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (DCM/MeOH=10/1) с получением указанного в заголовке соединения (8 мг, 16% выход) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.43 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.36 (d, J = 1.3 Гц, 1H), 8.03 – 7.95 (m, 1H), 7.89 – 7.69 (m, 2H), 7.62 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 7.47 (ddd, J = 24.0, 21.8, 8.5 Гц, 2H), 7.07 – 6.90 (m, 2H), 5.35 (dd, J = 41.9, 18.4 Гц, 1H), 5.21 – 5.06 (m, 1H), 4.65 – 4.45 (m, 1H), 4.12 (s, 1H), 2.96 (dt, J = 18.2, 7.5 Гц, 4H), 2.66 (s, 1H), 2.40 (d, J = 17.8 Гц, 3H), 2.11 (p, J = 7.5 Гц, 3H), 1.85 (d, J = 50.5 Гц, 3H), 1.54 – 1.37 (m, 2H), 1.34 – 1.14 (m, 2H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 549 $(M+H)^+$.

5-(Имидазо[1,2-a]пиримидин-3-ил)-1-(2-((1R,3S,4S)-3-(6-метилпиридин-2-илкарбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-индол-3-карбоксамид (695)

Схема 120.



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-карбамоил-5-(имидазо[1,2-a]пиримидин-3-ил)-1H-индол-1-ил)ацетат (S1)

К смеси **S1** (140 мг, 0.35 ммоль) и 3-бромимидазо[1,2-a]пиримидина (82 мг, 0.42 ммоль) в CH_3CN (3 мл) добавляли водный раствор K_2CO_3 (0.7 мл, 0.7 ммоль, 1 М). Смесь дегазировали в атмосфере N_2 три раза и перемешивали при 80°C в атмосфере N_2 в течение 16 ч. Смесь разбавляли EtOAc, промывали водой и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол = 100:1) с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 51.2% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) найдено: 392 $[M+1]^+$.

Стадия 2: 2-(3-Карбамоил-5-(имидазо[1,2-a]пиримидин-3-ил)-1H-индол-1-ил)уксусная кислота (S2)

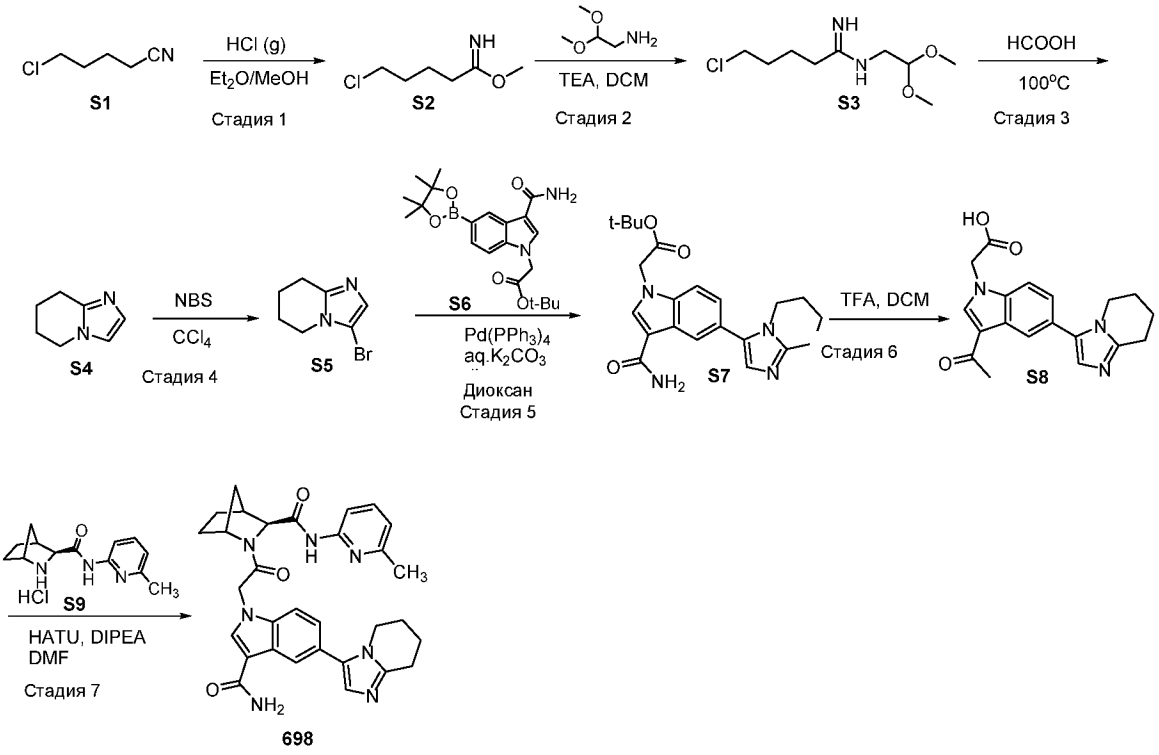
К раствору соединения **S2** (70 мг, 0.18 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (1 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию концентрировали под вакуумом с получением остатка, который выпаривали вместе с толуолом три раза с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, выход 100%) в виде коричневого твердого вещества, которое сразу использовали в следующей реакции без очистки. ЖХ/МС (ИЭР) найдено: 336 [M+1]+.

Стадия 3: 5-(Имидазо[1,2-a]пиримидин-3-ил)-1-(2-((1R,3S,4S)-3-((6-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-индол-3-карбоксамид (695)

К смеси соединений **S3** (70 мг, 0.18 ммоль) и **S4** (41 мг, 0.18 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли DIPEA (92.9 мг, 0.72 ммоль) и HATU (137 мг, 0.36 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разбавляли EtOAc, последовательно промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 25.3% выход) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9.26 (dd, *J* = 7.0, 1.7 Гц, 1H), 9.05 (dd, *J* = 4.3, 1.6 Гц, 1H), 8.49 (d, *J* = 1.3 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 11.0, 7.7 Гц, 3H), 7.57 (ddd, *J* = 10.2, 7.7, 3.0 Гц, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 5.50 (d, *J* = 17.3 Гц, 1H), 5.27 (d, *J* = 17.3 Гц, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.49 (d, *J* = 5.8 Гц, 3H), 2.23 (d, *J* = 9.8 Гц, 1H), 1.96 (d, *J* = 10.6 Гц, 2H), 1.67 (dd, *J* = 42.3, 20.6 Гц, 2H).ЖХ/МС (ИЭР) найдено: 549 $[M+1]^+$.

1-(2-((1R,3S,4S)-3-(6-Метилпиридин-2-илкарбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-1H-индол-3-карбоксамид (698)

Схема 121.



С

Стадия 1: Метил 5-хлорпентанимидат (S2)

Раствор соединения **S1** (6 г, 51.3 ммоль) в диэтиловом эфире (200 мл) и метаноле (2.4 мл) барботировали газообразным HCl в течение 30 мин при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (17 г, 99.9% выход) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: 5-Хлор-N-(2,2-диметоксиэтил)пентанимидамид (S3)

К раствору соединения **S2** (17 г, 51.3 ммоль) в DCM (200 мл) добавляли 2,2-диметоксиэтанамин (4.4 г, 41.0 ммоль) и TEA (10.4 г, 102.6 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Объединенные органические фазы промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат = 30:1) с получением указанного в заголовке соединения (7 г, 61.5% выход) в виде бесцветного масла.

Стадия 3: 5,6,7,8-Тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридин (S4)

Раствор соединения **S3** (7 г, 31.5 ммоль) в муравьиной кислоте (60 мл) перемешивали при 100°C в течение 6 ч. Смесь концентрировали с получением остатка, который очищали с

помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол = 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (3.3 г, 85.9% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ИЭР) найдено: 123 $[M+1]^+$.

Стадия 4: 3-Бром-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридин (S5)

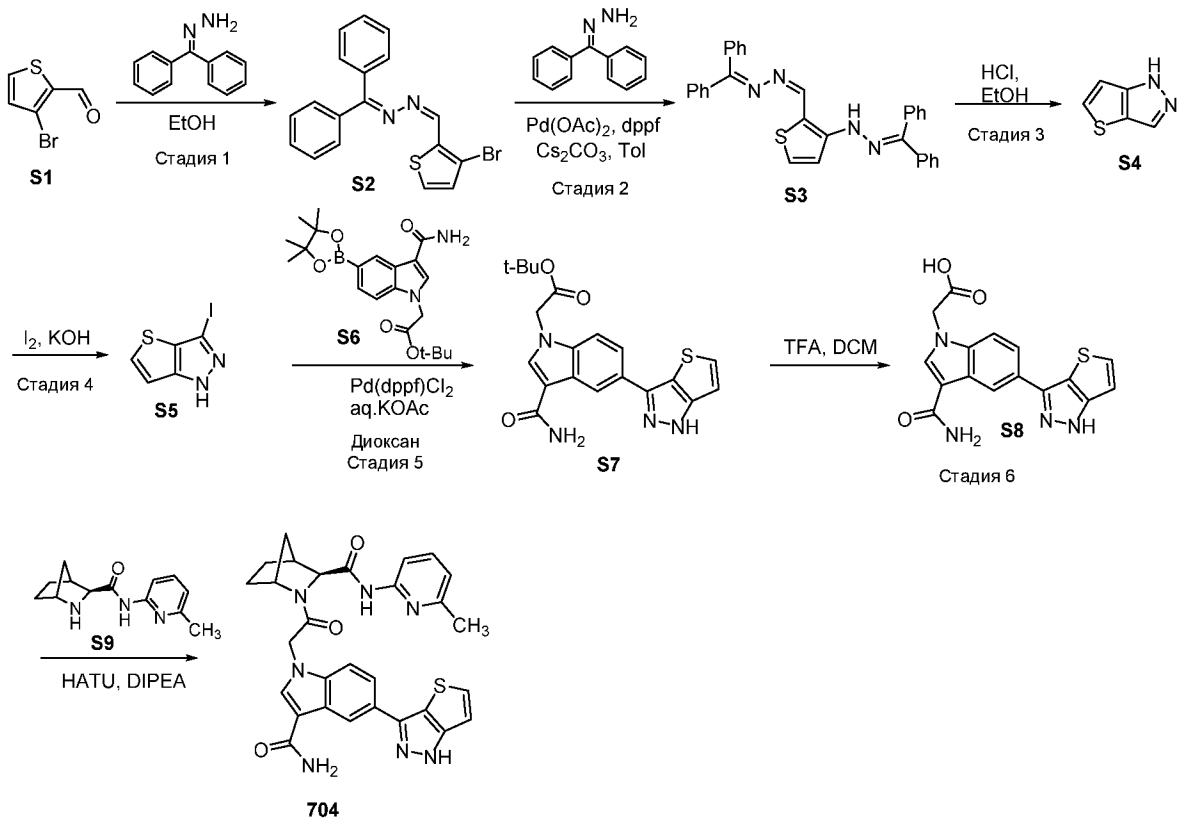
К раствору соединения **S4** (2 г, 16.4 ммоль) в тетрахлориде углерода (20 мл) добавляли NBS (2.9 г, 16.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разбавляли DCM, промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол = 100:1 до 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (510 мг, 15.4% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) найдено: 202 $[M+1]^+$.

Стадии с 5 по 7: 1-(2-((1R,3S,4S)-3-(6-Метилпиридин-2-илкарбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-1H-индол-3-карбоксамид (698)

Указанное в заголовке соединение получали согласно способу со Схемы 120 из соответствующих исходных материалов. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ: 8.23 (s, 1H), 8.04 – 7.79 (m, 2H), 7.59 (dd, *J* = 22.7, 8.2 Гц, 2H), 7.32 (d, *J* = 10.0 Гц, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.5 Гц, 1H), 5.30 (dd, *J* = 72.2, 17.2 Гц, 2H), 4.64 (s, 1H), 4.09 (d, *J* = 59.3 Гц, 3H), 2.93 (d, *J* = 70.3 Гц, 3H), 2.44 (d, *J* = 17.3 Гц, 3H), 2.19 (d, *J* = 10.3 Гц, 1H), 1.99 (s, 4H), 1.96 – 1.80 (m, 3H), 1.66 (dd, *J* = 31.5, 20.5 Гц, 2H). ЖХ/МС (ИЭР) найдено: 552 $[M+1]^+$.

1-(2-((1R,3S,4S)-3-(6-Метилпиридин-2-илкарбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(1H-тиено[3,2-c]пиразол-3-ил)-1H-индол-3-карбоксамид (704)

Схема 122.



Стадия 1: (Z)-1-((3-Бромтиофен-2-ил)метилен)-2-(дифенилметилен)гидразин (S2)

К раствору соединения **S1** (2 г, 10.5 ммоль) в EtOH (30 мл) добавляли (дифенилметилен)гидразин (2.26 г, 11.6 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 4 ч. Смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 100:1) с получением указанного в заголовке соединения (3.5 г, 90.6% выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) найдено: 369 $[M+1]^+$.

Стадия 2: (Z)-1-(Дифенилметилен)-2-((3-(2-(дифенилметилен)гидразинил)тиофен-2-ил)метилен)гидразин (S3)

К раствору соединения **S2** (3.5 г, 9.5 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли (дифенилметилен)гидразин (2.23 г, 11.4 ммоль) и карбонат цезия (5.26 г, 16.15 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (427 мг, 1.9 моль) и dppf (792 мг, 1.43 ммоль) при 0°C. Смесь дегазировали в атмосфере N_2 три раза и перемешивали при 100°C в атмосфере N_2 в течение 16 ч. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 100:1) с получением указанного в заголовке соединения (2.5 г, 54.3% выход) в виде коричневого масла. ЖХ/МС (ИЭР) найдено: 485 $[M+1]^+$.

Стадия 3: 1H-Тиено[3,2-c]пиразол (S4)

К раствору соединения **S3** (2.5 г, 5.16 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли концентрированную HCl (10 мл), и реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 1 ч, затем реакцию охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и нейтрализовали Na_2CO_3. Смесь экстрагировали EtOAc, и органический слой промывали рассолом, затем высушивали над безводным $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 46.9% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) найдено: 125 $[M+1]^+$.

Стадия 4: 3-Иод-1H-тиено[3,2-c]пиразол (S5)

К раствору соединения **S4** (300 мг, 2.42 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли гидроксид калия (475 мг, 4.84 ммоль) и иод (925 мг, 3.63 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию быстро охлаждали 10% водным раствором $Na_2S_2O_3$ и разбавляли водой. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы последовательно промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали над безводным $MgSO_4$ и концентрировали, очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, 74.4% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) найдено: 251 $[M+1]^+$.

Стадия 5: трет-Бутил 2-(3-карбамоил-5-(1H-тиено[3,2-c]пиразол-3-ил)-1H-индол-1-ил)ацетат (S7)

К раствору соединения **S5** (50 мг, 0.2 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0.5 мл) добавляли соединение **S6** (80 мг, 0.2 ммоль) и карбонат калия (39.2 мг, 0.4 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (10 мг) при 0°C в атмосфере N_2. Смесь дегазировали в атмосфере N_2 три раза и перемешивали при 85°C в атмосфере N_2 в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы высушивали над безводным Na_2SO_4, которые очищали с помощью хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол = 100:1 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 37.9% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) найдено: 397 $[M+1]^+$.

Стадия 6: 2-(3-Карбамоил-5-(1H-тиено[3,2-c]пиразол-3-ил)-1H-индол-1-ил)уксусная кислота (S8)

К раствору соединения **S7** (30 мг, 0.08 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли TFA (3 мл) по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь концентрировали под вакуумом с получением остатка, который выпаривали вместе

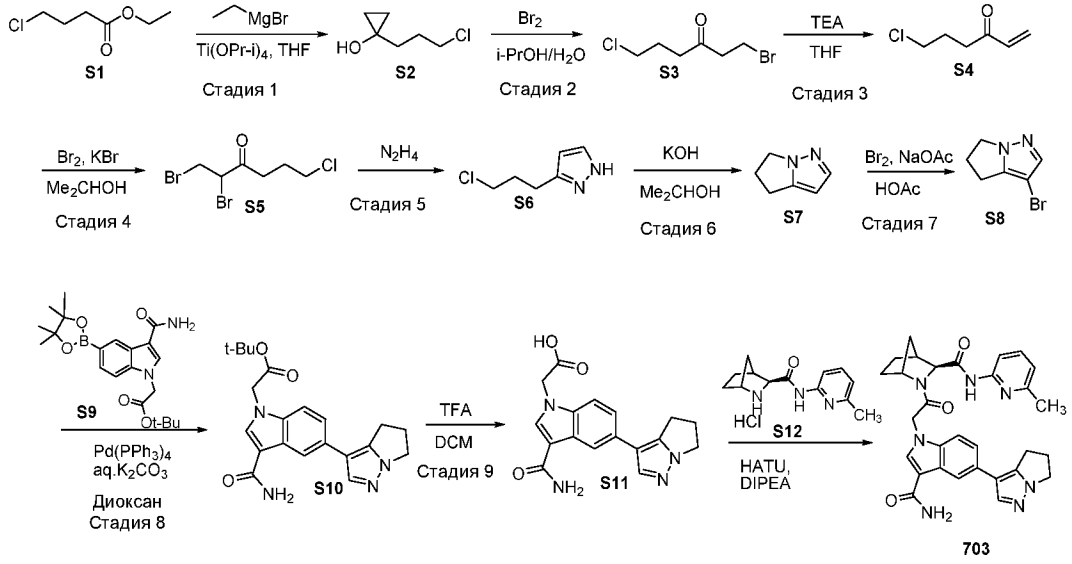
с толуолом с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, выход 100%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) найдено: 342 $[M+1]^+$.

Стадия 7:1-(2-((1R,3S,4S)-3-((6-Метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(1H-тиено[3,2-c]пиразол-3-ил)-1H-индол-3-карбоксамид (704)

К смеси соединений **S8** (50 мг, 0.08 ммоль) и **S9** (19 мг, 0.13 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) добавляли DIPEA (41.28 мг, 0.32 ммоль) и HATU (61 мг, 0.16 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (2 мг, 4.5% выход) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ: 8.63 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.88 – 7.79 (m, 2H), 7.62 (dd, *J* = 9.6, 6.6 Гц, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.7 Гц, 1H), 7.08 (d, *J* = 5.3 Гц, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.5 Гц, 1H), 5.37 (d, *J* = 17.4 Гц, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.58 (s, 3H), 4.18 (s, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.43 (d, *J* = 5.3 Гц, 3H), 2.20 (d, *J* = 10.3 Гц, 1H), 1.92 (s, 2H), 1.82 (s, 1H), 1.68 (d, *J* = 9.5 Гц, 1H), 1.58 (d, *J* = 10.7 Гц, 1H), 1.39 (d, *J* = 44.2 Гц, 2H). ЖХ/МС (ИЭР) найдено: 554 $[M+1]^+$.

5-(5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-1-(2-((1R,3S,4S)-3-((6-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-индол-3-карбоксамид (703)

Схема 123.



Стадия 1:1-(3-Хлорпропил)циклопропанол (S2)

К раствору этил 4-хлорбутаноата (12.3 г, 81.6 ммоль) в THF (200 мл) добавляли изопропоксид титана (2.2 мл, 8.2 ммоль) и этилмагнийбромид (3.0 М в диэтиловом эфире, 55 мл, 163.2 ммоль) по каплям при температуре окружающей среды. Через 1.5 ч реакционную смесь быстро охлаждали 10% водной HCl при 0°C. Смесь экстрагировали диэтиловым эфиром, и объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом, высушивали над сульфатом магния и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюируя DCM/MeOH= 50:1 до 40:1) с получением указанного в заголовке соединения (5.3 г, 48.6% выход) в виде светлого масла.

Стадия 2: 1-Бром-6-хлоргексан-3-он (S3)

Бром (6.8 г, 43.5 ммоль) медленно добавляли к раствору 1-(3-хлорпропил)циклопропанола (5.3 г, 39.6 ммоль) в i-PrOH/H_2O (24 мл/6 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч и затем быстро охлаждали водой (15 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (7.9 г, сырое) в виде желтого масла, которое использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3: 6-Хлоргекс-1-ен-3-он (S4)

Триэтиламин (8.3 мл, 55.9 ммоль) медленно добавляли к раствору 1-бром-6-хлоргексан-3-она (7.9 г, сырой) в THF (80 мл) при температуре окружающей среды. Через 16 ч реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (6.0 г, сырое), которое использовали без дополнительной очистки.

Стадия 4: 1,2-дибром-6-хлоргексан-3-он (S5)

К раствору 6-хлоргекс-1-ен-3-она (6 г, 45.25 ммоль) в i-PrOH/H_2O (50 мл/10 мл) при 0°C добавляли бромид калия (6.4 г, 54.3 ммоль) и бром (7.9 г, 49.8 ммоль). Через 1 ч реакционную смесь быстро охлаждали водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали 5% водным раствором $Na_2S_2O_4$, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (7.8 г, 58.9% выход) в виде желтого масла.

Стадия 5: 3-(3-Хлорпропил)-1H-пиразол (S6)

К раствору 1,2-дибром-6-хлоргексан-3-она (7.8 г, 26.9 ммоль) в i-PrOH/H_2O (25 мл/5 мл) при температуре окружающей среды добавляли гидрат гидразина (6.7 г, 134.5 ммоль). Через 16 ч реакцию быстро охлаждали водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл).

Органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (1.5 г, 38.5% выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) найдено: 145 $[M+1]^+$.

Стадия 6: 5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол (S7)

К раствору 3-(3-хлорпропил)-1H-пиразола (500 мг, 3.5 ммоль) в i-PrOH/H_2O (5 мл/1 мл) добавляли гидроксид калия (389 мг, 6.9 ммоль), и затем реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, экстрагировали DCM (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 6:1 до 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 39.6% выход) в виде коричневого масла. ЖХ/МС (ИЭР) найдено: 109 $[M+1]^+$.

Стадия 7: 3-Бром-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол (S8)

К раствору 5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразола (150 мг, 1.39 ммоль) и ацетата натрия (114 мг, 1.39 ммоль) в уксусной кислоте (1.5 мл) при 0°C добавляли бром (197.5 мг, 1.25 ммоль). Через 10 мин реакционную смесь нейтрализовали насыщенным водным бикарбонатом натрия и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, промывали 5% $Na_2S_2O_4$, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 6:1 до 4:1) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, выход 46.4%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 8: трет-Бутил 2-(3-карбамоил-5-(5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-1H-индол-1-ил)ацетат (S10)

К смеси трет-бутил 2-(3-карбамоил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-ил)ацетата (189 мг, 0.48 ммоль), 3-бром-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразола (80.0 мг, 0.22 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (25 мг, 0.02 ммоль) и K_2CO_3 (149 мг, 1.08 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в атмосфере N_2 три раза и перемешивали при 80°C в атмосфере N_2 на протяжении ночи. Смесь разбавляли EtOAc и промывали водой и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH=80:1 до 60:1) с получением целевого соединения (65 мг, 35.6% выход) в виде белого твердого вещества.

Стадия 9: 2-(3-Карбамоил-5-(5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-1H-индол-1-ил)уксусная кислота (S11)

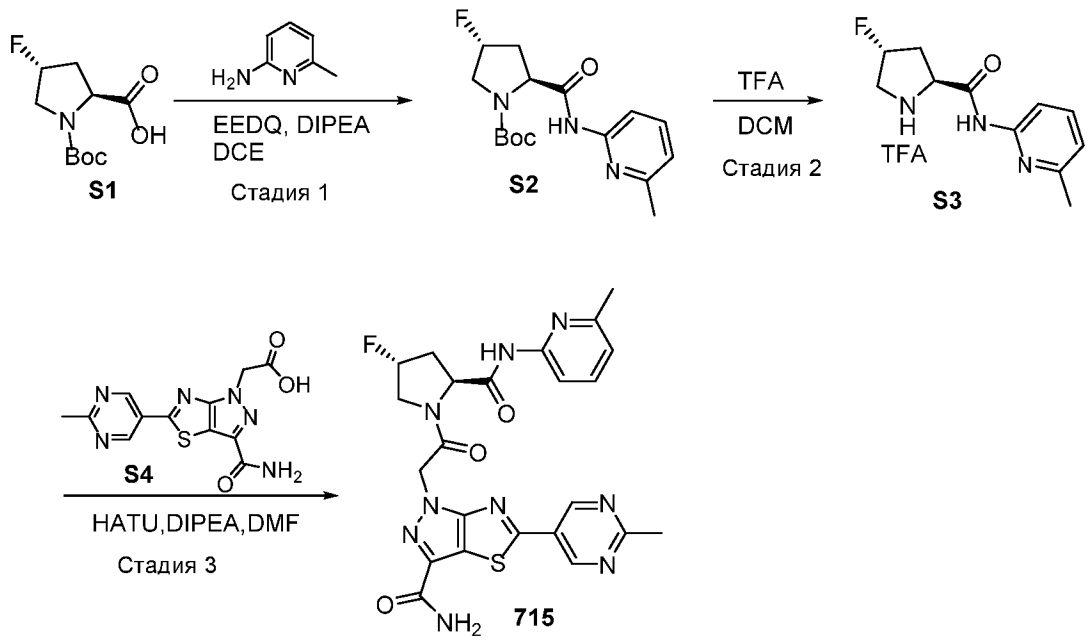
К раствору трет-бутил 2-(3-карбамоил-5-(5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-1H-индол-1-ил)ацетата (30 мг, 0.0788 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (0.5 мл) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь выпаривали под пониженным давлением с получением целевого соединения (31 мг, выход 100%) в виде желтого твердого вещества, которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 10: 5-(5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-1-(2-((1R,3S,4S)-3-((6-этилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-индол-3-карбоксамид (703)

К смеси 2-(3-карбамоил-5-(5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты (30 мг, 0.07 ммоль), (1R,3S,4S)-N-(6-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксамида (26.8 мг, 0.08 ммоль), HATU (42 мг, 0.11 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (0.04 мл, 0.22 ммоль) при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи и затем разделяли с помощью EtOAc и воды. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (11 мг, 29.2% выход) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 10.43 (s, 1H), 8.25 – 8.13 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.82 (d, J = 12.0 Гц, 2H), 7.62 (m,1H), 7.40 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.35 – 7.25 (m, 2H), 6.94 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 5.33 (d, J = 17.1 Гц, 1H), 5.09 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.13 – 4.07 (m, 3H), 3.09 – 3.05 (m, 2H), 2.67 – 2.61 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.09 (d, J = 9.5 Гц, 1H), 1.77 (d, J = 8.0 Гц, 3H), 1.46 (m, 2H). ЖХ/МС (ИЭР) найдено: 538 $[M+1]^+$.

1-(2-((2S,4R)-4-Фтор-2-(6-метилпиридин-2-илкарбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]тиазол-3-карбоксамид (715)

Схема 124.



Стадия 1: (2S,4R)-трет-Бутил 4-фтор-2-(6-метилпиридин-2-илкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (S2)

К смеси соединения **S1** (7.0 г, 0.03 моль) в DCE (60 мл) добавляли этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилат (14.84 г, 0.06 моль), N,N'-диизопропилэтиламин (11.63 г, 0.09 моль) и 6-метилпиридин-2-амин (3.24 г, 0.03 моль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в атмосфере N_2 на протяжении ночи. Затем смесь охлаждали, гасили и экстрагировали DCM дважды. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc = 30:1 до 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (9.50 г, 97.9% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 324 $(M+H)^+$.

Стадия 2: (2S,4R)-трет-Бутил 4-фтор-2-(6-метилпиридин-2-илкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилат TFA соль (S3)

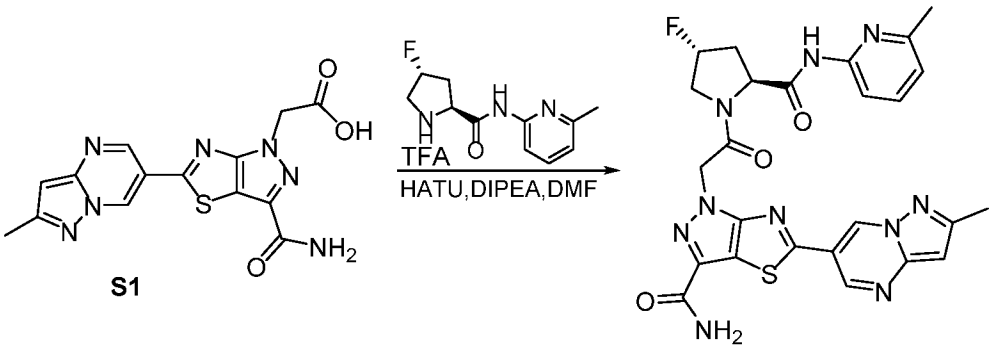
К смеси соединения **S2** (9.50 г, 0.0291 моль) в DCM (20 мл) добавляли TFA (10 мл) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали, и остаток промывали Et_2O с получением указанного в заголовке соединения (6.3 г, 96.0% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 224 $(M+H)^+$.

Стадия 3: 1-(2-((2S,4R)-4-Фтор-2-(6-метилпиридин-2-илкарбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]тиазол-3-карбоксамид (715)

К раствору **S3** (27 мг, 0.064 ммоль), соединения **S4** (32 мг, 0.096 ммоль) и DIPEA (32 мг, 0.243 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли HATU (62 мг, 0.162 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем смесь разбавляли EtOAc и последовательно промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (элюируя CH_3CN/водой) с получением указанного в заголовке соединения (4.0 мг, 12.1% выход) в виде белого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9.21 (s, 2H), 8.18 – 8.48 (m, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.3 Гц, 1H), 7.56 – 7.61 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 5.63 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.43 (d, *J* = 9.9 Гц, 1H), 4.21 – 4.29 (m, 1H), 3.91 – 4.10 (m, 2H), 2.70-2.76 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.29 – 2.22 (m, 1H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 524 $(M+H)^+$.

1-(2-((2S,4R)-4-Фтор-2-(6-метилпиридин-2-илкарбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]тиазол-3-карбоксамид (714)

Схема 125.

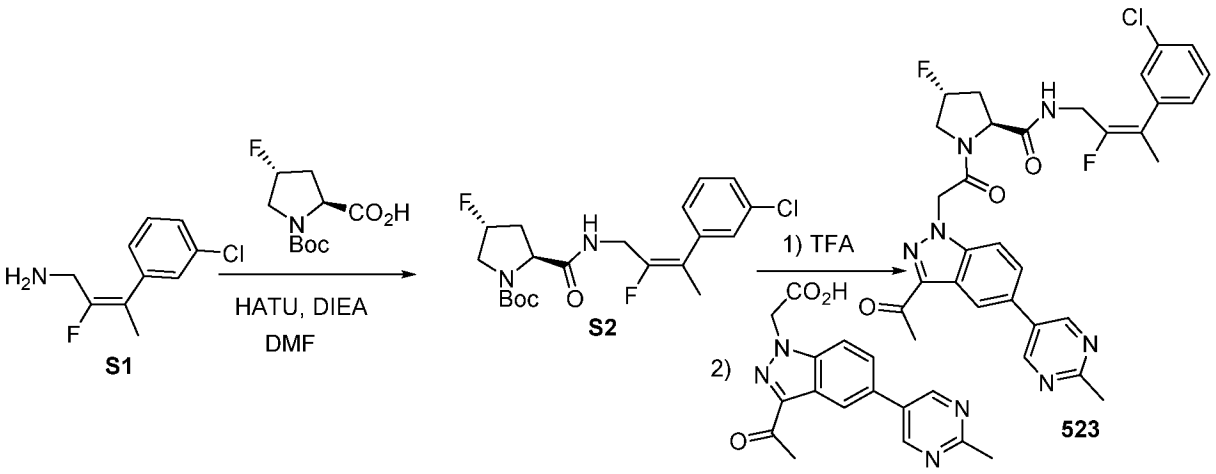


S1 **714**

Указанное в заголовке соединение получали согласно способу со Схемы 124 из соответствующих исходных материалов. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9.41 (s, 1H), 8.97 (d, *J* = 2.2 Гц, 1H), 8.46 (s, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.50 – 7.67 (m, 1H), 6.84 (d, *J* = 7.5 Гц, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.38 – 5.64 (m, 3H), 4.14 – 4.36 (m, 1H), 3.92 - 4.07 (m, 1H), 3.66 - 3.78 (m, 1H), 2.62 – 2.77 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.22 – 2.31 (m, 1H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 563 $(M+H)^+$.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((E)-3-(3-хлорфенил)-2-фторбут-2-ен-1-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (523)

Схема 126



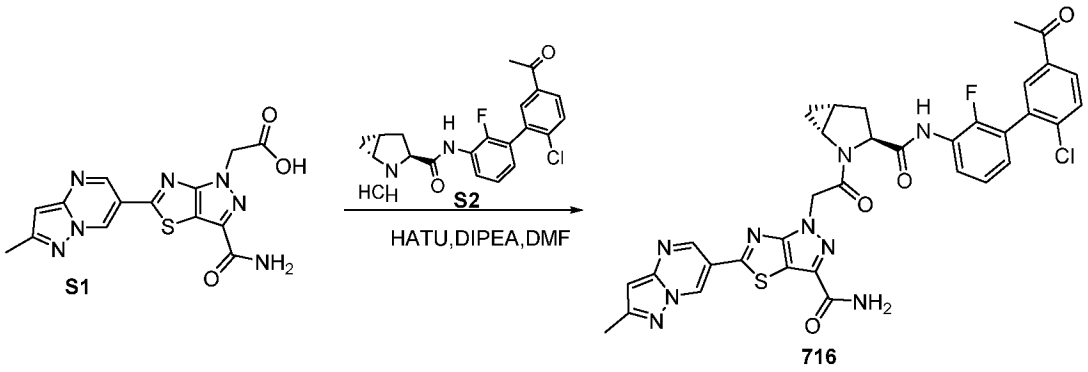
***трет*-Бутил (2S,4R)-2-(((*E*)-3-(3-хлорфенил)-2-фторбут-2-ен-1-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S2):** (2S,4R)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновую кислоту (0.163 г) растворяли в DMF (1.5 мл) и медленно добавляли $^{i}Pr_2NEt$ (555 мкл) с последующим последовательным добавлением (*E*)-3-(3-хлорфенил)-2-фторбут-2-ен-1-амина гидрохлорида (0.150 г) и HATU (0.291 г) при 5°C. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. DMF удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью ISCO (элюент: 0-0.5% MeOH в CH_2Cl_2) с выходом 0.12 г белой пены.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((E)-3-(3-хлорфенил)-2-фторбут-2-ен-1-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (523): *трет*-Бутил (2S,4R)-2-(((*E*)-3-(3-хлорфенил)-2-фторбут-2-ен-1-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (0.12 г) растворяли в CH_2Cl_2 (1 мл) и добавляли равный объем TFA. Смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем летучие вещества удаляли под пониженным давлением. Остаток растворяли в DMF (1 мл) и медленно добавляли $^{i}Pr_2NEt$ (252 мкл) с последующим последовательным добавлением 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (0.094 г) и HATU (0.132 г) при 5°C. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, выливали в воду (10 мл), и твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали водой и высушивали под вакуумом. Твердое вещество затем очищали с помощью ISCO (элюент: 0-2.5% MeOH в CH_2Cl_2) с получением белого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) (основной ротамер): δ 0.76-0.77 (m, 1H), 0.98-1.03 (m, 1H), 1.82-1.86 (m, 1H), 1.93 (d, J = 3.2 Гц, 3H), 2.06-2.12 (m, 1H), 2.199-2.26 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 3.69-3.73 (m, 1H), 3.77-3.86 (m, 2H), 4.23 (dd, J = 9.2, 4.4 Гц, 1H), 5.53 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.84 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 7.29-7.37 (m,

5H), 7.42 (s, 1H), 7.47 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8 Гц, 1H). ^{19}F-ЯМР (DMSO-d_6) (основной ротамер): δ -112.1.

1-(2-((1R,3S,5R)-3-(5'-Ацетил-2'-хлор-2-фторбифенил-3-илкарбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]тиазол-3-карбоксамид (716)

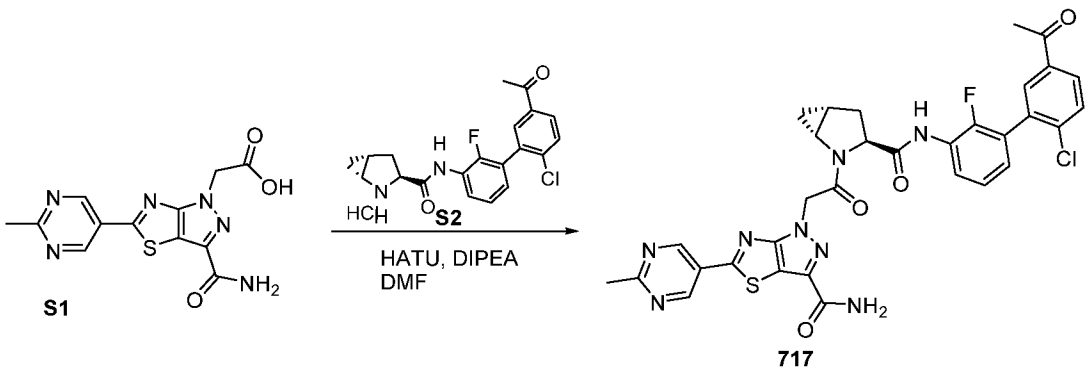
Схема 127.



К раствору соединения **S1** (60 мг, 0.14 ммоль), **S2** (52 мг, 0.13 ммоль) и DIPEA (55 мг, 0.42 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли HATU (106 мг, 0.28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем смесь разбавляли EtOAc и последовательно промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (элюируя CH_3CN/водой) с получением указанного в заголовке соединения (50.1 мг, 50.3% выход) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 9.84 (s, 1H), 9.63 – 9.73 (m, 1H), 9.02 (d, *J* = 2.2 Гц, 1H), 7.85 – 8.01 (m, 3H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.24 (t, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.12 (t, *J* = 6.4 Гц, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.81 (d, *J* = 17.1 Гц, 1H), 5.48 (d, *J* = 17.1 Гц, 1H), 4.56 (dd, *J* = 8.8, 5.3 Гц, 1H), 3.80-3.87 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.20 - 2.37 (m, 3H), 1.86 – 1.96 (m, 1H), 1.01 – 1.09 (m, 1H), 0.68 – 0.76 (m, 1H).

1-(2-((1R,3S,5R)-3-(5'-Ацетил-2'-хлор-2-фторбифенил-3-илкарбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]тиазол-3-карбоксамид (717)

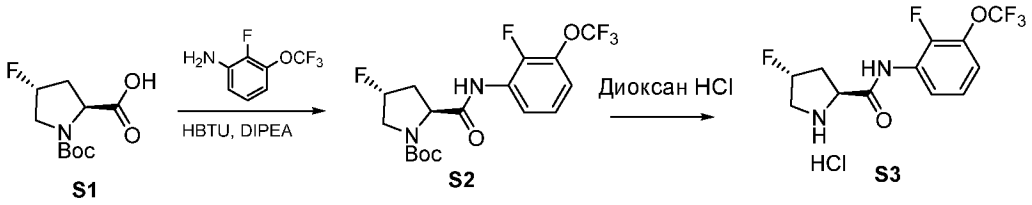
Схема 128.



Указанное в заголовке соединение получали согласно способу со Схемы 124 из соответствующих исходных материалов. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 9.11 (d, *J* = 9.4 Гц, 2H), 8.98 (s, 1H), 8.33 (t, *J* = 7.1 Гц, 1H), 7.95 – 7.77 (m, 2H), 7.53 (t, *J* = 6.1 Гц, 1H), 7.19 (t, *J* = 8.3 Гц, 1H), 7.07 – 6.94 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.41 (s, 1H), 4.88 (dd, *J* = 8.6, 2.8 Гц, 1H), 3.50 – 3.37 (m, 1H), 3.13 – 2.98 (m, 1H), 2.81 (d, *J* = 5.7 Гц, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.09 (dd, *J* = 12.3, 8.6 Гц, 2H), 0.88 (t, *J* = 6.6 Гц, 1H), 0.81 (td, 1H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 673 $(M+H)^+$.

(2S,4R)-4-Фтор-N-(2-фтор-3-(трифторметокси)фенил)пирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (S3)

Схема 129.



Стадия 1: трет-Бутил (2S,4R)-4-фтор-2-((2-фтор-3-(трифторметокси)фенил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (S2)

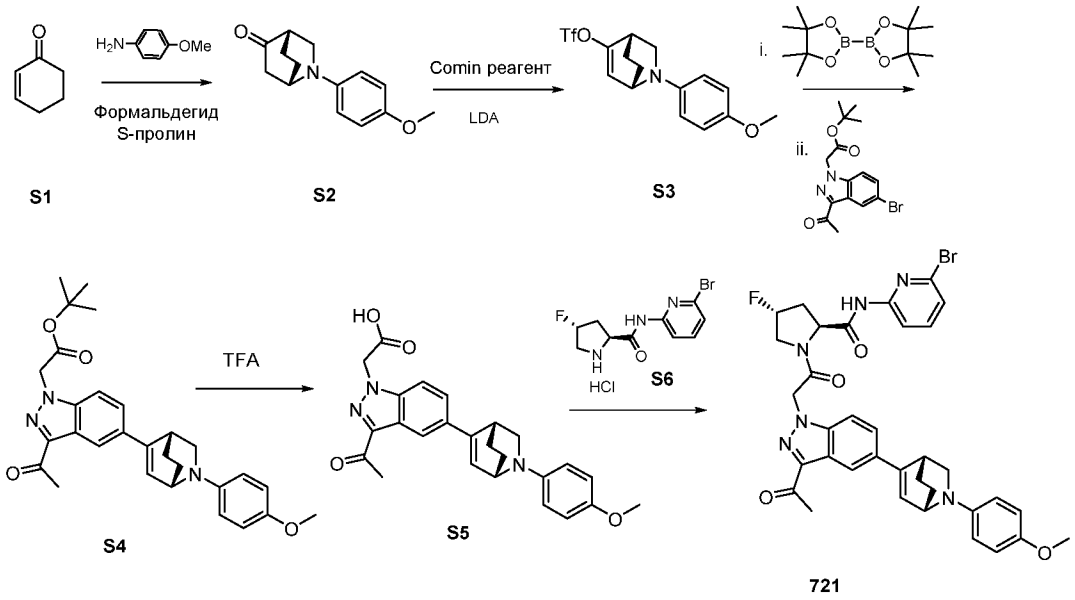
К раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли 2-фтор-3-(трифторметокси)анилин (1.2 экв.), HBTU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения 1239.

Стадия 2: (2S,4R)-4-Фтор-N-(2-фтор-3-(трифторметокси)фенил)пирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (S3)

К раствору **S2** (1 экв.) в 1,4-диоксане (3 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли 4 н. HCl в 1,4-диоксане (10 об.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением **S3**.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-((1S,4R)-2-(4-метоксифенил)-2-азабицикло[2.2.2]окт-5-ен-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (721)

Схема 130.



Стадия 1: (1S,4S)-2-(4-Метоксифенил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-5-он (S2)

К раствору циклогекс-2-ен-1-она (1 экв.) в DMSO (10 об.) добавляли водный формальдегид (0.5 экв.), *p*-анизидин (0.55 экв.) и (*S*)-пролин (0.3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 24 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя гексан/EtOAc, с получением соединения S2.

Стадия 2: (1S,4S)-2-(4-Метоксифенил)-2-азабицикло[2.2.2]окт-5-ен-5-ил трифторметансульфонат (S3)

К раствору соединения **S2** (1 экв.) в THF (10 об.) при -78°C в атмосфере азота добавляли LDA (2 M в THF) (1.2 экв.) и перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Comin's реагент (1.1 экв.) добавляли к реакционной смеси при этой же температуре и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в

результате смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя гексан/EtOAc, с получением соединения S3.

Стадия 3: трет-бутил 2-(3-Ацетил-5-((1S,4R)-2-(4-метоксифенил)-2-азабицикло[2.2.2]окт-5-ен-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S4)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в 1,4-диоксане (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1.1 экв.), ацетат калия (3 экв.) и $PdCl_2$ (dppf) (0.07 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли трет-бутил 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индазол-1-ил)ацетат (1 экв.), воду (0.7 об.), Cs_2CO_3 (5.5 экв.) и бис(три-трет-бутилфосфин)палладий (0) (0.13 экв.) и перемешивали при 60°C в течение 15 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя гексан/EtOAc, с получением соединения S4.

Стадия 4: 2-(3-Ацетил-5-((1S,4R)-2-(4-метоксифенил)-2-азабицикло[2.2.2]окт-5-ен-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S5)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч и затем концентрировали. Остаток переносили в MTBE и перемешивали в течение 30 мин. Полученное в результате твердое вещество фильтровали и высушивали с получением соединения S5.

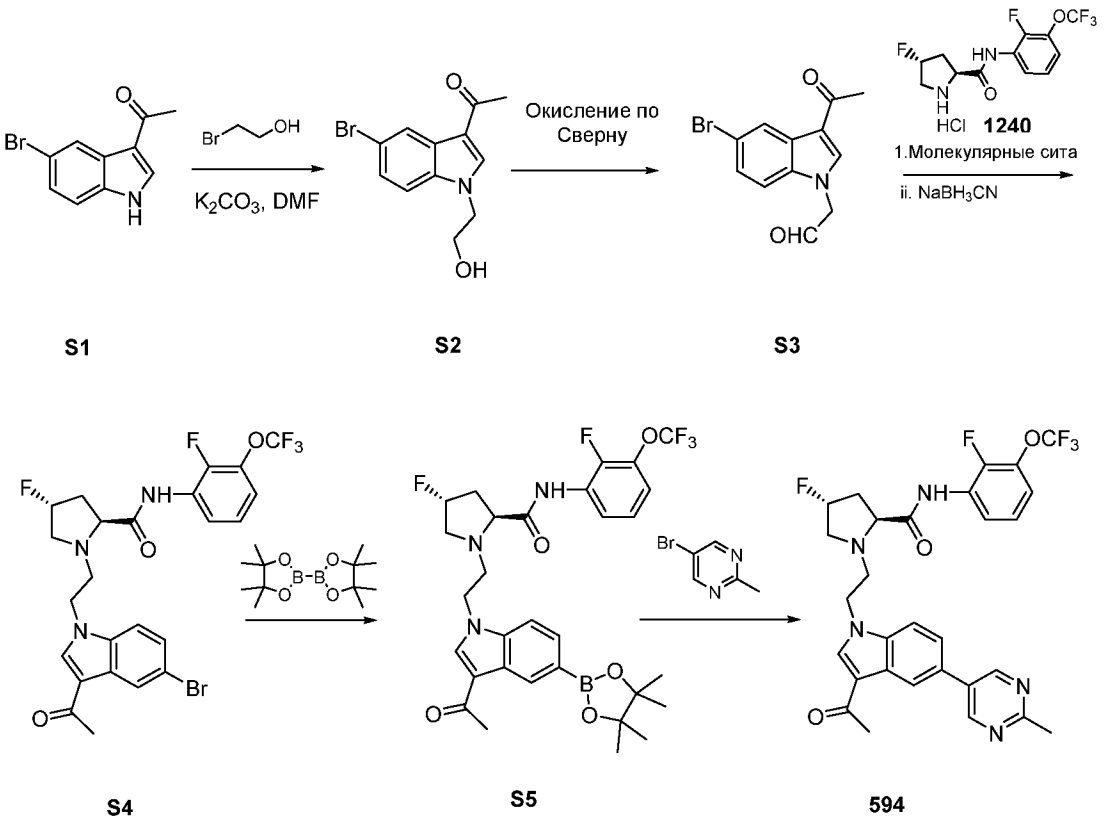
Стадия 5: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-((1S,4R)-2-(4-метоксифенил)-2-азабицикло[2.2.2]окт-5-ен-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (721)

К раствору соединения 5 (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S6** (1.5 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **721**.

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ 8.48 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 1H), 7.39 - 7.38 (m, 2H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 7.07 - 7.05 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.71 - 5.67 (m, 1H), 5.58 - 5.44 (m, 2H), 4.78 - 4.74 (m, 1H), 4.62 - 4.61 (m, 1H), 4.30 - 4.25 (m, 1H), 4.11 - 3.96 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.45 - 3.42 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.42 - 2.10 (s, 3H), 1.75 - 1.71 (m, 4H).

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)этил)-4-фтор-N-(2-фтор-3-(трифторметокси)фенил)пирролидин-2-карбоксамид (594)

Схема 131.



Стадия 1:1-(5-Бром-1-(2-гидроксиэтил)-1H-индол-3-ил)этан-1-он (S2)

К раствору 1-(5-бром-1H-индол-3-ил)этан-1-она (1 экв.) в DMF (10 об.) добавляли карбонат калия (3 экв.) и 2-бромэтан-1-ол (2.5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя гексан/EtOAc, с получением соединения **S1**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-бром-1H-индол-1-ил)ацетальдегид (S3)

К раствору оксалилхлорида (1.3 экв.) в DCM (20 об.) при -78°C в атмосфере азота добавляли DMSO (1.4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при этой же температуре в течение 30 мин и затем к реакционной смеси добавляли 1-(5-бром-1-(2-гидроксиэтил)-1H-индол-3-ил)этан-1-он (1 экв.) и перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C. TEA (4 экв.) добавляли к реакционной смеси и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали 1.5 н. HCl, 10% $NaHCO_3$ и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали с получением соединения **S2**.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-бром-1H-индол-1-ил)этил)-4-фтор-N-(2-фтор-3-(трифторметокси)фенил)пирролидин-2-карбоксамид (S4)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в MeOH (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S4** (1.2 экв.), молекулярные сита (5%, масс./масс.) и уксусную кислоту (каталитическое количество). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Цианоборогидрид натрия (1.5 экв.) добавляли к реакционной смеси и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя гексан/EtOAc, с получением соединения **S4**.

Стадия 4: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-ил)этил)-4-фтор-N-(2-фтор-3-(трифторметокси)фенил)пирролидин-2-карбоксамид (S5)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в 1,4-диоксане (20 об.) добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1.5 экв.) и ацетат калия (3 экв.). После дегазации азотом к реакционной смеси добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (0.1 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли воду, и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя гексан/EtOAc, с получением соединения **S5**.

Стадия 5: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)этил)-4-фтор-N-(2-фтор-3-(трифторметокси)фенил)пирролидин-2-карбоксамид (594)

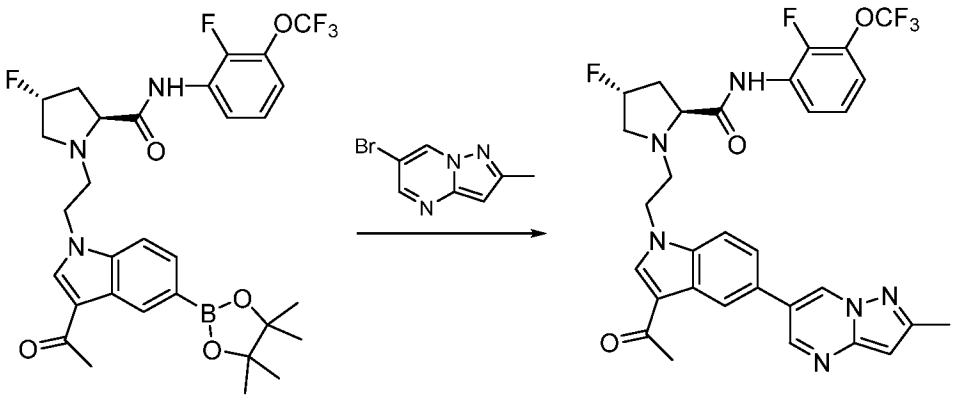
К раствору соединения **S5** (1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) при комнатной температуре добавляли 5-бром-2-метилпиримидин (1 экв.) и карбонат калия (2 экв.). После дегазации

азотом к реакционной смеси добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (0.05 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли воду, и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **594**.

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.88 (s, 2H), 8.37 - 8.33 (s, 2H), 7.69 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 2H), 5.33 - 5.20 (m, 1H), 4.50 - 4.49 (m, 2H), 3.75 - 3.63 (m, 2H), 3.49 - 3.41 (m, 1H), 3.25 - 3.22 (m, 1H), 3.14 - 3.04 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.56 - 2.55 (m, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 1H).

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индол-1-ил)этил)-4-фтор-N-(2-фтор-3-(трифторметокси)фенил)пирролидин-2-карбоксамид (701)

Схема 132.

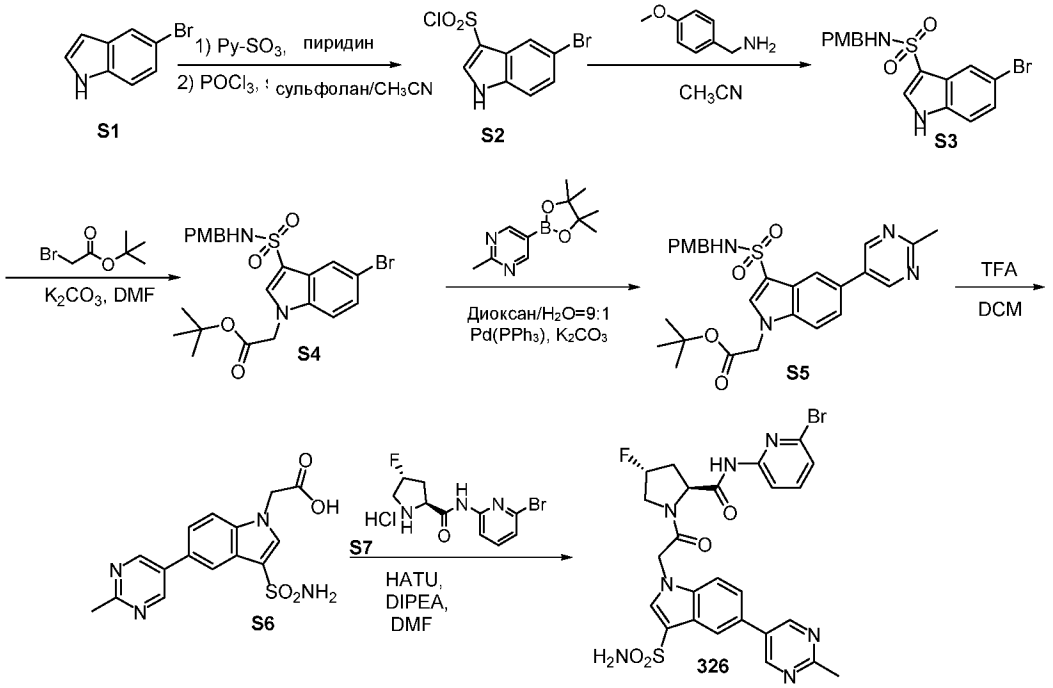


К раствору (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-ил)этил)-4-фтор-N-(2-фтор-3-(трифторметокси)фенил)пирролидин-2-карбоксамида (1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) при комнатной температуре добавляли 6-бром-2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин (1 экв.) и карбонат калия (2 экв.). После дегазации азотом $Pd(PPh_3)_4$ (0.05 экв.) добавляли к реакционной смеси. Полученную в результате смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли воду, и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **701**.

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.47 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.54 - 7.51 (m, 1H), 7.41 - 7.40 (m, 1H), 7.06 - 7.04 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.33 - 5.22 (m, 1H), 4.50 - 4.48 (m, 2H), 3.77 - 3.64 (m, 2H), 3.43 - 3.38 (m, 1H), 3.27 - 3.24 (m, 1H), 3.17 - 3.07 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.53 - 2.51 (m, 1H), 2.12 - 1.98 (m, 1H).

(2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-1-(2-(5-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-сульфамоил-1H-индол-1-ил)ацетил)пирролидин-2-карбоксамид (326)

Схема 133.



Стадия 1: 5-Бром-1H-индол-3-сульфонилхлорид (S2)

Раствор 5-бром-1H-индола (3.0 г, 15.39 ммоль) и пиридина триоксида серы (2.45 г, 15.39 ммоль) в пиридине (15 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 2 ч, и затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Водный слой концентрировали досуха. Остаток растворяли в сульфолане/CH_3CN (об./об. = 1:1). Полученную в результате смесь охлаждали до 0°C, и $POCl_3$ добавляли по каплям. Затем смесь нагревали до 70°C в течение 1 ч и медленно выливали на лед-воду. После фильтрования осадок на фильтре промывали водой и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (2.3 г, 51.1% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС: m/z (ES+): 294 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 5-Бром-N-(4-метоксибензил)-1H-индол-3-сульфонамид (S3)

К раствору 5-бром-1H-индол-3-сульфонилхлорида (100 мг, 0.34 ммоль) в MeCN (5 мл) добавляли (4-метоксифенил)метанамин (47 мг, 0.34 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь разбавляли H_2O и экстрагировали EtOAc, промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (30:1 до 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 89.2% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС: m/z (ES+): 266 $[M+H]^+$.

Стадия 3: трет-Бутил 2-(5-бром-3-(N-(4-метоксибензил)сульфамоил)-1H-индол-1-ил)ацетат (S4)

К раствору 5-бром-N-(4-метоксибензил)-1H-индол-3-сульфонамида (50 мг, 0.13 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли K_2CO_3 (53 мг, 0.38 ммоль) и трет-бутил 2-бромацетат (25 мг, 0.13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь разбавляли H_2O и экстрагировали EtOAc, промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (30:1 до 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 77.5% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС: m/z (ES+): 509 $[M+H]^+$.

Стадия 4: трет-Бутил 2-(3-(N-(4-метоксибензил)сульфамоил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетат (S5)

К смеси трет-бутил 2-(5-бром-3-(N-(4-метоксибензил)сульфамоил)-1H-индол-1-ил)ацетата (50 мг, 0.098 ммоль), 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (20 мг, 0.089 ммоль), K_2CO_3 (31 мг, 0.22 ммоль) в диоксане/H_2O (об./об. = 9:1) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (10 мг, 0.0089 ммоль) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч в атмосфере N_2. Затем разбавляли EtOAc, смесь промывали водой и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя DCM/MeOH (100:1 до 50:1) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 78.4% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС: m/z (ES+): 523 $[M+H]^+$.

Стадия 5: 2-(5-(2-Метилпиримидин-5-ил)-3-сульфамоил-1H-индол-1-ил)уксусная кислота (S6)

К раствору трет-бутил 2-(3-(N-(4-метоксибензил)сульфамоил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетата (40 мг, 0.077 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (1 мл), и

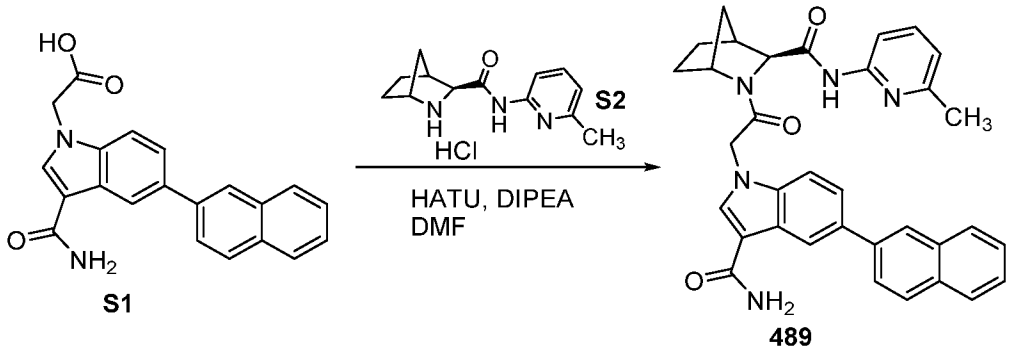
реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (26 мг, 98.1% выход) в виде желтого твердого вещества, которое сразу использовали на следующей стадии. ЖХ/МС: m/z (ES+): 347 $[M+H]^+$.

Стадия 6: (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-1-(2-(5-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-сульфамоил-1H-индол-1-ил)ацетил)пирролидин-2-карбоксамид (326)

К смеси 2-(5-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-сульфамоил-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты (26 мг, 0.075 ммоль), **S7** (26 мг, 0.09 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIPEA (48 мг, 0.38 ммоль) и HATU (63 мг, 0.17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 ч. Смесь разбавляли EtOAc и последовательно промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (5 мг, 10.9% выход) в виде белого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 11.01 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 – 7.62 (m, 2H), 7.34 – 7.30 (m, 2H), 5.74 – 5.19 (m, 3H), 4.79 – 4.59 (m, 1H), 4.25 – 3.91 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.36– 2.32 (m, 1H), 2.26 – 2.14 (m, 1H). ЖХ/МС: m/z (ES+): 616 $[M+H]^+$.

1-(2-((1R,3S,4S)-3-((6-Метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(нафталин-2-ил)-1H-индол-3-карбоксамид (489)

Схема 135.

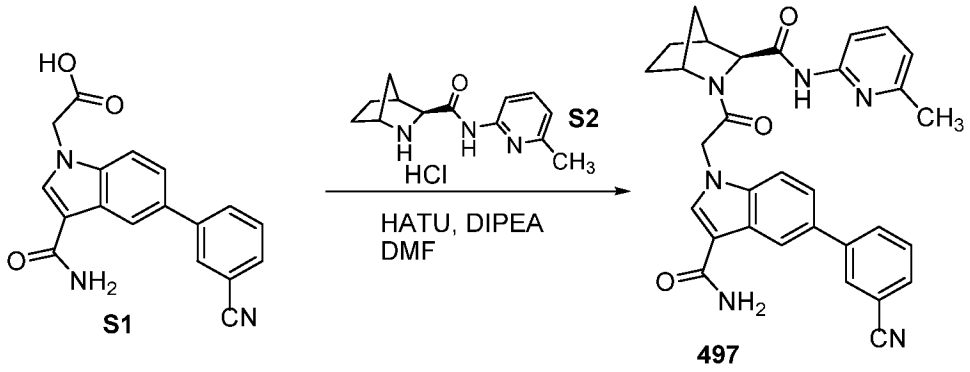


К смеси соединения **S1** и **S2** в DMF (1 мл) добавляли DIPEA и HATU при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разбавляли EtOAc и последовательно промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (DCM/MeOH = 20:1) с получением **489**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.35 (s, 1H), 8.00 (t, J = 17.7 Гц, 2H), 7.87 – 7.74 (m, 5H), 7.57 (d, J = 8.1 Гц,

3H), 7.46 – 7.35 (m, 3H), 6.89 – 6.83 (m, 1H), 5.69 (d, *J* = 56.7 Гц, 2H), 5.35 – 5.00 (m, 1H), 4.88 – 4.62 (m, 2H), 4.31 – 3.98 (m, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.37 (d, *J* = 15.6 Гц, 3H), 2.20 – 1.98 (m, 2H), 1.38 (s, 1H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 558 $(M+H)^+$.

5-(3-Цианофенил)-1-(2-((1R,3S,4S)-3-(6-метилпиридин-2-илкарбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-индол-3-карбоксамид (497)

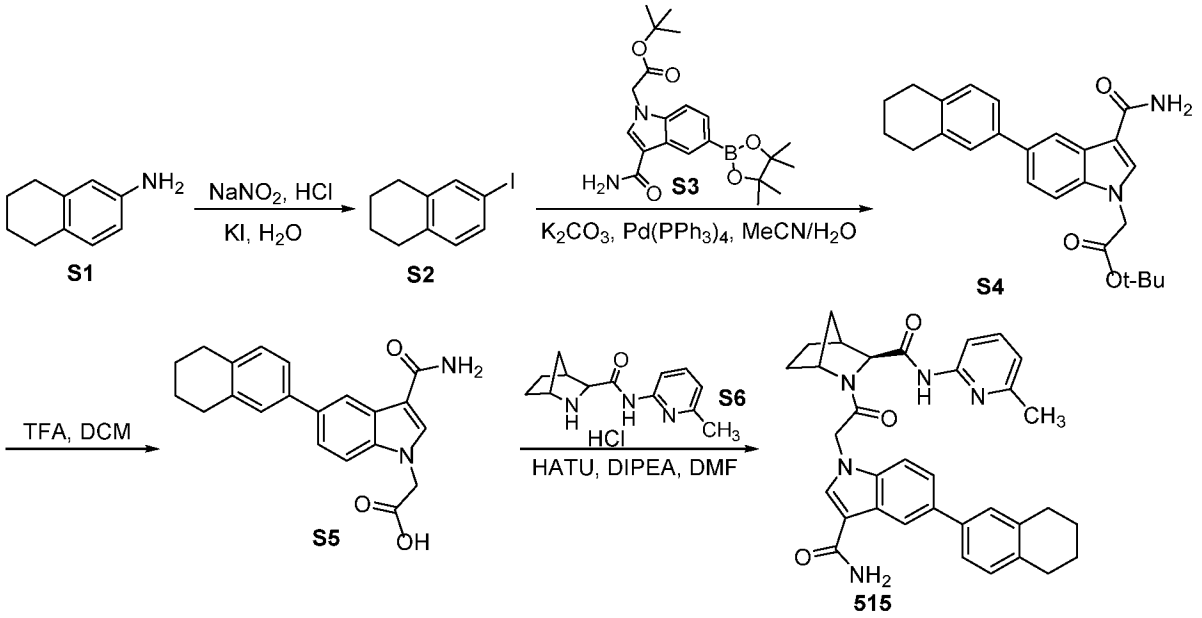
Схема 136.



Указанное в заголовке соединение получали согласно способу синтеза со Схемы 135 из соответствующих исходных материалов. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 10.44 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 8.00 (dd, *J* = 22.6, 9.0 Гц, 2H), 7.85 – 7.72 (m, 2H), 7.72 – 7.60 (m, 2H), 7.56 (dd, *J* = 6.4, 1.5 Гц, 2H), 6.98 (dd, *J* = 31.5, 7.5 Гц, 2H), 5.43 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 5.15 (dd, *J* = 17.0, 5.8 Гц, 1H), 4.70 – 4.42 (m, 2H), 4.13 (s, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.46 – 2.31 (m, 3H), 2.11 (d, *J* = 9.5 Гц, 1H), 1.81 – 1.58 (m, 3H), 1.47 (dd, *J* = 27.0, 9.1 Гц, 2H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 533 $(M+H)^+$.

1-(2-((1R,3S,4S)-3-(6-Метилпиридин-2-илкарбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-1H-индол-3-карбоксамид (515)

Схема 137.



Стадия 1: 6-Иод-1,2,3,4-тетрагидронафталин (S2)

К суспензии соединения **S1** (1 г, 6.8 ммоль) в 15% HCl (масс./масс., 6 мл) добавляли раствор нитрита натрия (563 мг, 8.16 ммоль) в воде (2.5 мл) по каплям на протяжении 15 мин при 0-5°C. После завершения добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Иодид калия (1.35 г, 8.16 ммоль) добавляли одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и при 60°C в течение 1 ч. Полученную в результате смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (10 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным $NaHCO_3$ и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя петролейным эфиром) с получением соединения **S2** (750 мг, 42.8% выход) в виде бесцветного масла.

Стадия 2: трет-Бутил 2-(3-карбамоил-5-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-1H-индол-1-ил)ацетат (S4)

К раствору соединения **S2** (154.8 мг, 0.60 ммоль), **S3** (200 мг, 0.50 ммоль) и K_2CO_3 (207 мг, 1.50 ммоль) в MeCN (4 мл)/воде (1 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (28.8 мг, 0.025 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в защитной атмосфере азота при 90°C в течение 2 ч и затем концентрировали. Добавляли воду (10 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (5 мл x 2). Органическую фазу промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH = 80:1) с получением соединения **S4** (185 мг, 73.1% выход) в виде коричневого масла.

Стадия 3: 2-(3-Карбамоил-5-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты TFA соль (S5)

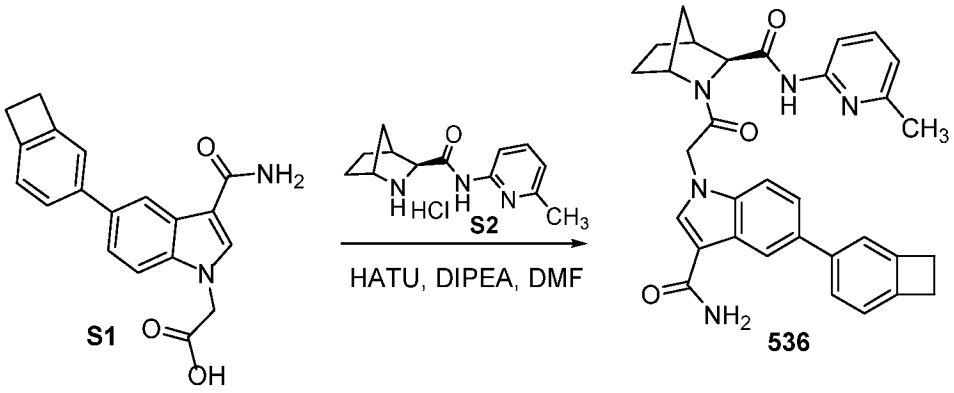
К смеси соединения **S4** (180 мг, 0.44 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли TFA (1 мл) по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь концентрировали под пониженным давлением с получением остатка. Со-выпаривали остаток с толуолом (2 мл x 2) с получением соединения **S5** (200 мг, выход 100%) в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 4: 1-(2-((1R,4S)-3-(6-Метилпиридин-2-илкарбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-1H-индол-3-карбоксамид (515)

К раствору соединения **S5** (70 мг, 0.11 ммоль) и **S6** (47 мг, 0.15 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (0.085 мл, 0.52 ммоль) и HATU (98 мг, 0.26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь выливали на лед-воду, и осажденное твердое вещество собирали фильтрованием. Очисткой с помощью препаративной TLC получали соединение **515** (13 мг, 11.6% выход) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ:10.42 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.81-7.83 (m, 1H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.41-7.48 (m, 6H), 7.12 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.93 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 5.35-5.39 (m, 1H), 5.09-5.14 (m, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 2.66-2.80 (m, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.09 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 1.76-1.78 (m, 6H), 1.42-1.48 (m, 2H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z:562 $(M+H)^+$.

5-(1,2-Дигидроциклобутабензол-4-ил)-1-(2-((1R,3S,4S)-3-(6-метилпиридин-2-илкарбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-индол-3-карбоксамид (536)

Схема 138

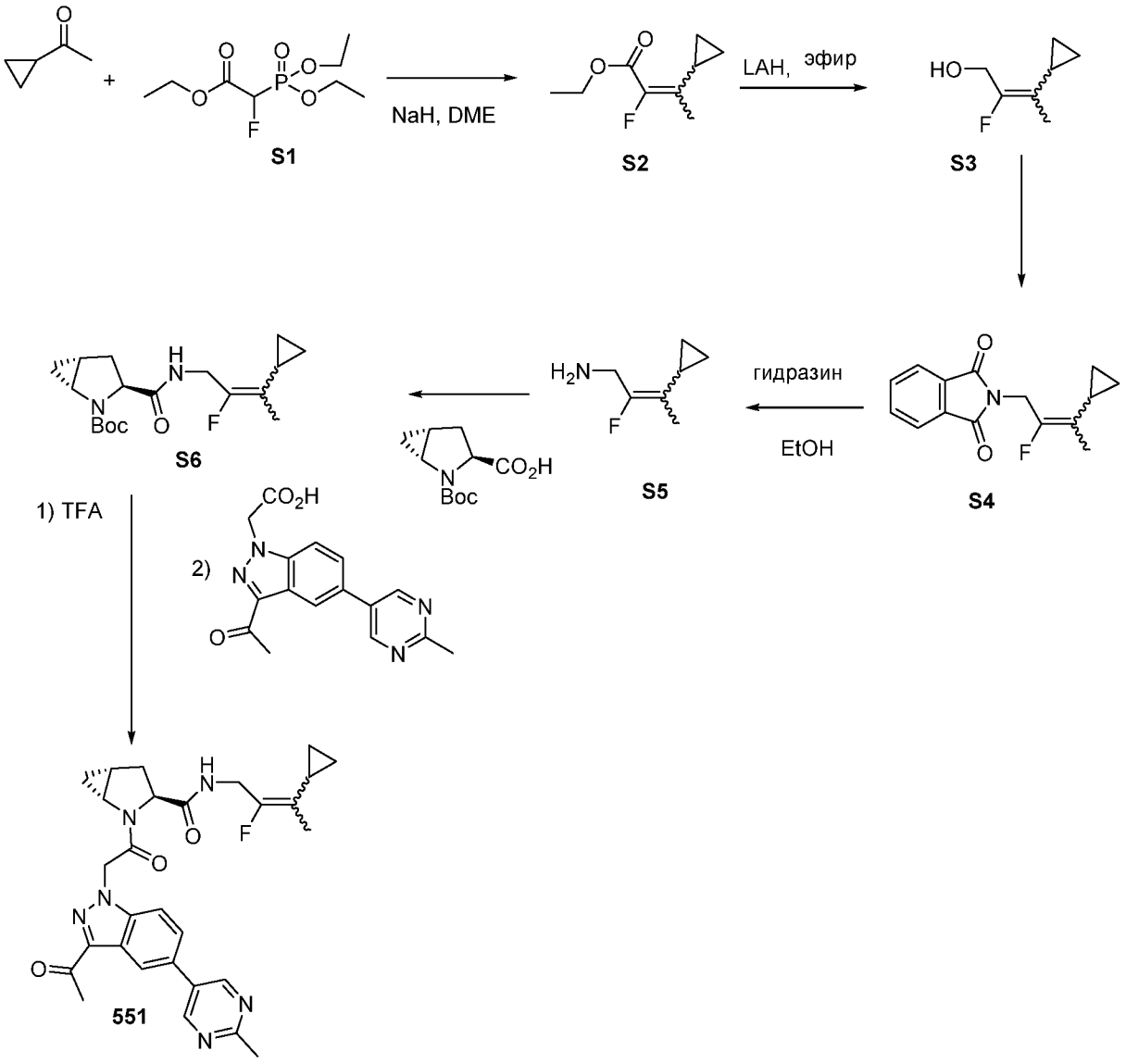


Указанное в заголовке соединение получали согласно способу синтеза со Схемы 135 из соответствующих исходных материалов. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 10.43 (s, 1H), 8.31 (d, J = 0.9 Гц, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.62 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.49 – 7.37 (m,

3H), 7.34 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 6.93 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 5.38 (d, *J* = 17.6 Гц, 1H), 5.11 (dd, *J* = 17.2, 6.8 Гц, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.50 (dd, *J* = 28.8, 17.2 Гц, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.18 (d, *J* = 2.8 Гц, 4H), 2.66 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.09 (d, *J* = 9.6 Гц, 1H), 1.81 – 1.58 (m, 2H), 1.53 – 1.22 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 534 $(M+H)^+$.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(3-циклопропил-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (551):

Схема 139

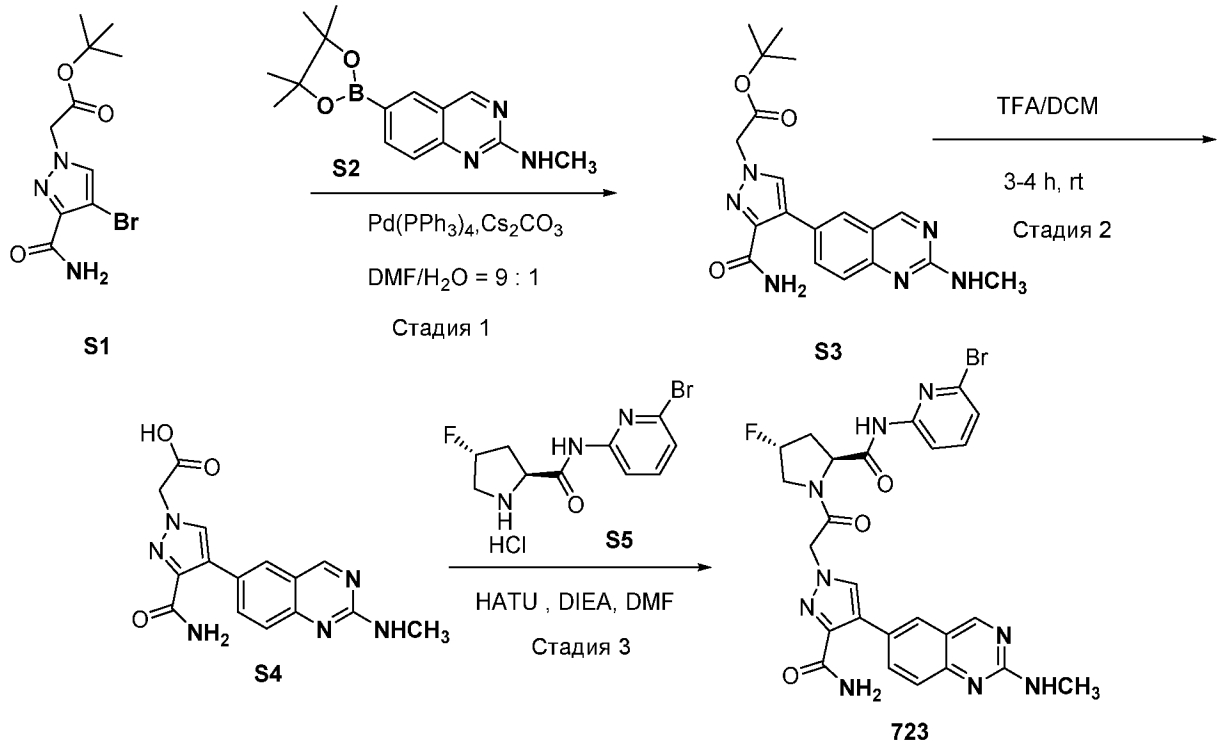


Этил 3-циклопропил-2-фторбут-2-еноат: Тот же способ, что и для синтеза этил (*E*)-2-фтор-3-фенилбут-2-еноата, но начиная с 1-(3-хлорфенил)этан-1-она. Сырой продукт очищали на ISCO (элюент: 0-0.4% EtOAc в гексанах) с получением неразделяемой смеси (E)- и (Z)-изомеров в виде светло-желтого масла.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(3-циклопропил-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (551): Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((*E*)-2-фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида из (*E*)-2-фтор-3-фенилбут-2-еноата, за исключением того, что исходное соединение этил 3-циклопропил-2-фторбут-2-еноат. Сырой продукт очищали с помощью ISCO (элюент: 0-2.5% MeOH в CH_2Cl_2) с получением белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) (основной ротамер) δ 0.42 – 0.58 (m, 4H), 0.75-0.82 (m, 1H), 1.02 (-1.06 (m, 1H), 1.30 (dd, *J* = 3.2, 14.6 Гц, 3H), 1.58-1.62 (m, 1H), 1.77-1.86 (m, 1H), 2.08-2.14 (m, 1H), 2.17 – 2.28 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.69-3.76 (m, 1H), 3.83-4.08 (m, 2H), 4.24-4.28 (m, 1H), 5.58 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 5.90 (d, *J* = 17.2 Гц, 1H), 7.86 (s, 2H), 8.10 – 8.19 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.05 (s, 2H). ^{19}F-ЯМР (DMSO-d_6) (основной ротамер): δ -112.6.

1-(2-((2S,4R)-2-((6-Бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-4-(2-(метиламино)хиназолин-6-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (723)

Схема 140.



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-карбамоил-4-(2-(метиламино)хиназолин-6-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетат (S3)

К раствору N-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хиназолин-2-амина (1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), Cs_2CO_3 (3 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **S3.**

Стадия 2: 2-(3-Карбамоил-4-(2-(метиламино)хиназолин-6-ил)-1H-пиразол-1-ил)уксусная кислота (S4)

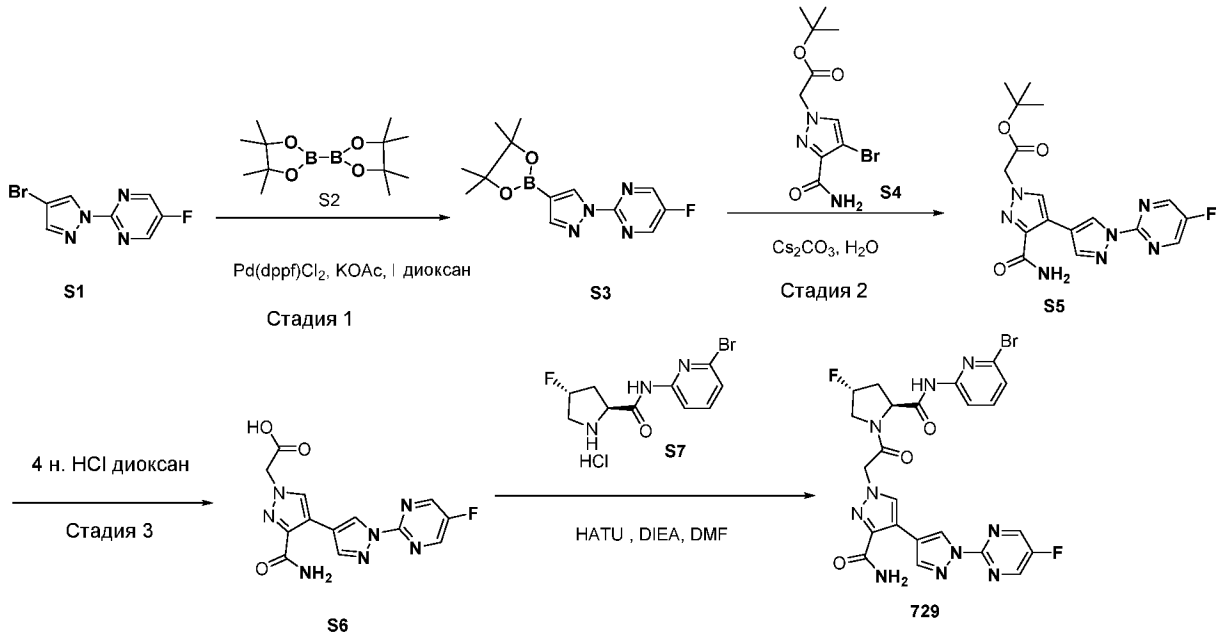
К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 3: 1-(2-((2S,4R)-2-((6-Бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-4-(2-(метиламино)хиназолин-6-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (723)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **723**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.04 – 2.26 (m, 1H), 2.52 – 2.63 (m, 1H), 2.91 (d, J = 4.8 Гц, 3H), 3.77 – 3.95 (m, 1H), 4.05 – 4.19 (m, 1H), 4.71 (t, J = 8.5 Гц, 1H), 5.17 (d, J = 16.8 Гц, 1H), 5.36 (d, J = 16.9 Гц, 1H), 5.51 (d, J = 52.3 Гц, 1H), 7.20 – 7.31 (m, 2H), 7.35 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.43 (d, J = 8.3 Гц, 2H), 7.73 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.85 – 7.91 (m, 1H), 7.95 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.03 – 8.09 (m, 1H), 9.05 (s, 1H), 11.06 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.82. ЖХ (метод A): tR = 1.13 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 596.

1-(2-((2S,4R)-2-((6-Бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1'-(5-фторпиримидин-2-ил)-1H,1'H-[4,4'-бипиразол]-3-карбоксамид (729)

Схема 141.



Стадия 1: 5-Фтор-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиримидин (S3)

К смеси соединения **S1** (1 экв.), AcOK (3 экв.) и соединения **S2** (1.2 экв.) в диоксане (10 об.) перемешанной при комнатной температуре в атмосфере азота, добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (0.05 экв.) одной порцией. Полученную в результате смесь перемешивали при 90°C в атмосфере азота в течение 3 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры ее сразу использовали на следующей стадии.

Стадия 2: трет-Бутил 2-(3-карбамоил-1'-(5-фторпиримидин-2-ил)-1H,1'H-[4,4'-бипиразол]-1-ил)ацетат (S5)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в диоксане и воде (9:1 об.) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли CS_2CO_3 (3 экв.) и соединение **S4**. Полученную в результате смесь перемешивали при 90°C в атмосфере азота в течение 3 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры, смесь фильтровали через целит и промывали диоксаном. Фильтрат концентрировали под высоким вакуумом, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/DCM) с получением соединения **S5**.

Стадия 3: 2-(3-Карбамоил-1'-(5-фторпиримидин-2-ил)-1H,1'H-[4,4'-бипиразол]-1-ил)уксусная кислота (S6)

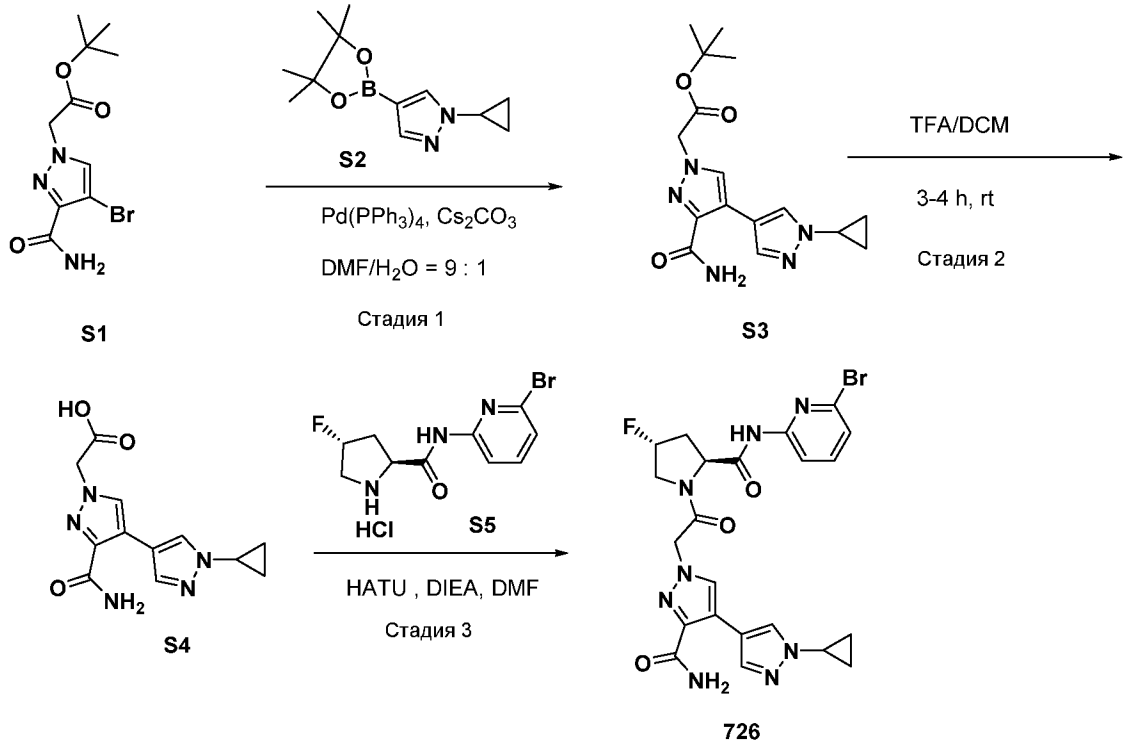
К раствору соединения **S5** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 4: 1-(2-((2S,4R)-2-((6-Бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1'-(5-фторпиримидин-2-ил)-1H,1'H-[4,4'-бипиразол]-3-карбоксамид (729)

К раствору соединения **S6** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.03 – 2.25 (m, 1H), 2.52 – 2.62 (m, 1H), 3.76 – 3.93 (m, 1H), 4.13 (dd, J = 12.7, 21.8 Гц, 1H), 4.71 (q, J = 8.5, 9.6 Гц, 1H), 5.16 (d, J = 16.9 Гц, 1H), 5.37 (d, J = 17.0 Гц, 1H), 5.51 (d, J = 52.2 Гц, 1H), 7.25 – 7.31 (m, 1H), 7.35 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.50 (d, J = 17.0 Гц, 1H), 7.73 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 8.06 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.25 (d, J = 5.8 Гц, 2H), 8.96 (s, 2H), 9.24 (d, J = 3.7 Гц, 1H), 11.08 (s, 1H).^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.88, -142.72. ЖХ (метод A): t_R = 1.32 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 601.

1-(2-((2S,4R)-2-((6-Бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1'-циклопропил-1H,1'H-[4,4'-бипиразол]-3-карбоксамид (726)

Схема 142



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-карбамоил-1'-циклопропил-1H,1'H-[4,4'-бипиразол]-1-ил)ацетат (S3)

К раствору 1-циклопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (**S2**, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), Cs_2CO_3 (3 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **S3.**

Стадия 2: 2-(3-Карбамоил-1'-циклопропил-1H,1'H-[4,4'-бипиразол]-1-ил)уксусная кислота (S4)

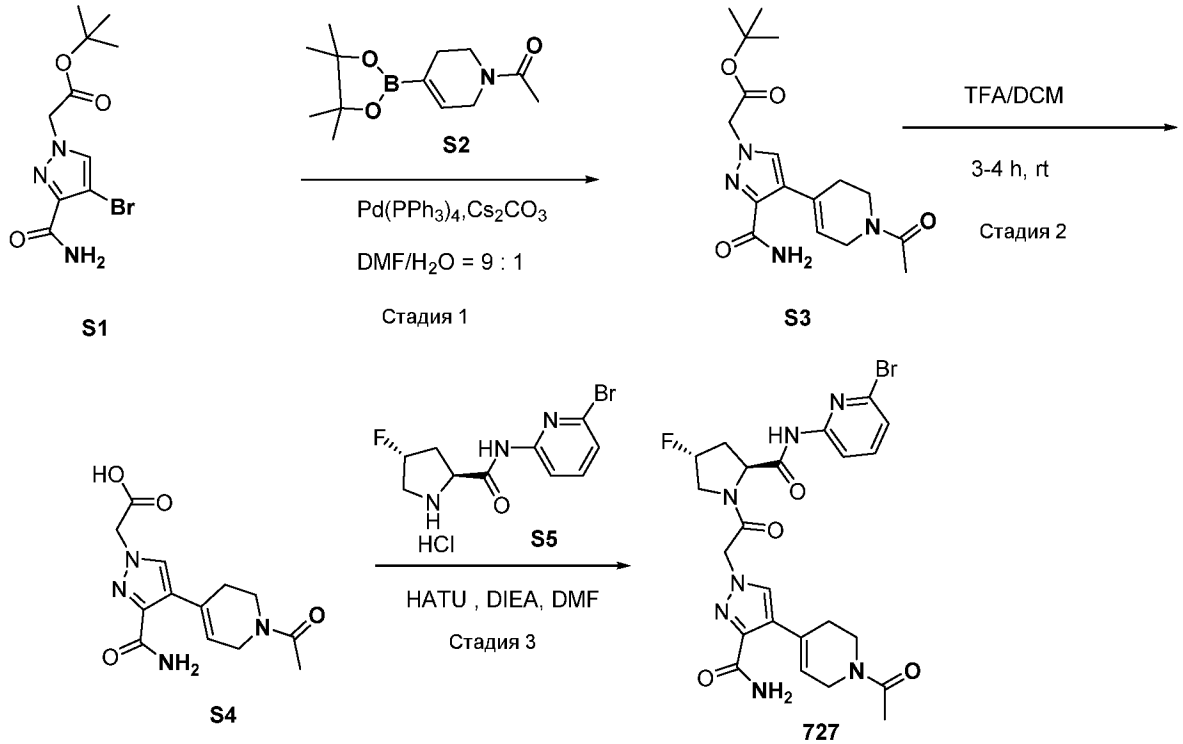
К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 3: 1-(2-((2S,4R)-2-((6-Бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1'-циклопропил-1H,1'H-[4,4'-бипиразол]-3-карбоксамид (726)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **726**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0.86 – 1.08 (m, 4H), 2.01 – 2.25 (m, 1H), 2.53 – 2.63 (m, 1H), 3.66 – 3.75 (m, 1H), 3.76 – 3.92 (m, 1H), 4.11 (dd, J = 12.6, 21.5 Гц, 1H), 4.70 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 5.11 (d, J = 16.9 Гц, 1H), 5.31 (d, J = 16.9 Гц, 1H), 5.50 (d, J = 52.2 Гц, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.33 – 7.38 (m, 2H), 7.70 – 7.79 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.03 – 8.08 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 11.06 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.88. ЖХ (метод A): t_R = 1.28 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 545.

4-(1-Ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (727)

Схема 143.



Стадия 1: трет-Бутил 2-(4-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-3-карбамоил-1H-пиразол-1-ил)ацетат (S3)

К раствору 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)этан-1-она (**S2**, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **1** (1 экв.), Cs_2CO_3 (3 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **S3.**

Стадия 2: 2-(4-(1-Ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-3-карбамоил-1H-пиразол-1-ил)уксусная кислота (S4)

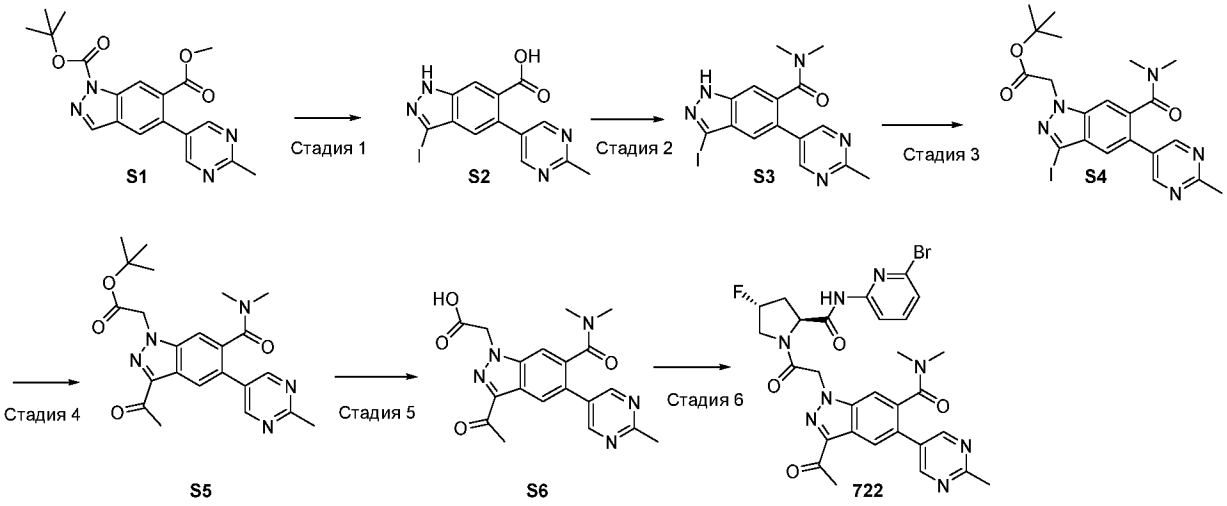
К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 3: 4-(1-Ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (727)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **727.** ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1.95 – 2.25 (m, 4H), 2.31 – 2.48 (m, 2H), 2.53 – 2.62 (m, 1H), 3.52 – 3.62 (m, 2H), 3.73 – 3.91 (m, 1H), 3.96 – 4.15 (m, 3H), 4.67 (t, J = 8.5 Гц, 1H), 5.08 (d, J = 16.8 Гц, 1H), 5.26 (d, J = 16.9 Гц, 1H), 5.49 (d, J = 52.2 Гц, 1H), 6.03 (d, J = 33.3 Гц, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Гц, 2H), 7.66 – 7.78 (m, 2H), 8.05 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 11.06 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.82. ЖХ (метод A): t_R = 1.08 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 562.

3-Ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-N,N-диметил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-6-карбоксамид (722)

Схема 144.



Стадия 1: 3-Иод-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-6-карбоновая кислота (S2)

К раствору 1-(трет-бутил) 6-метил 5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1,6-дикарбоксилата (177 мг, 0.48 ммоль) в безводном метаноле (3.0 мл) добавляли метоксид натрия (25% в метаноле) (1.0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, и затем иод (127 мг, 0.50 ммоль) добавляли одной порцией. Смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч и быстро охлаждали водой (1 мл). Затем раствор нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 1 ч. Раствор охлаждали до комнатной температуры, и летучие вещества удаляли. Остаток подкисляли 10% лимонной кислотой, и твердое вещество собирали, промывали водой и высушивали (162 мг) для использования на следующей стадии.

Стадия 2: 3-Иод-N,N-диметил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-6-карбоксамид (S3)

К суспензии 3-иод-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-6-карбоновой кислоты (777 мг, 2.0 ммоль) в DMF (10 мл) медленно добавляли раствор диметиламина в THF (2 M, 7.0 мл) при комнатной температуре. Суспензия превратилась в раствор. К раствору добавляли порциями HATU (1.91 г, 5.0 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 ч, и летучие вещества удаляли. Оставшийся материал обрабатывали насыщенным $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали рассолом и высушивали над $MgSO_4$. Раствор фильтровали, и фильтрат концентрировали. Оставшийся материал использовали на следующей стадии.

Стадия 3: трет-Бутил 2-(6-(диметилкарбамоил)-3-иод-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S4)

Остаток с предыдущей стадии растворяли в CH_3CN. К раствору добавляли трет-бутил 2-бромацетат (644 мг, 0.48 мл, 3.3 ммоль) и твердый K_2CO_3 (622 мг, 4.5 ммоль). Смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали дополнительным CH_3CN. Объединенный фильтрат концентрировали, и полученный в результате остаток очищали с получением 618 мг указанного в заголовке продукта.

Стадия 4: трет-Бутил 2-(3-ацетил-6-(диметилкарбамоил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S5)

К дегазированному раствору 3-иод-N,N-диметил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-6-карбоксамида (618 мг, 1.18 ммоль) в DMF (10 мл), трибутил(1-этоксивинил)олово (642 мг, 0.60 мл, 1.78 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (0.12 ммоль) добавляли в атмосфере аргона. Смесь нагревали при 100°C на протяжении ночи и затем охлаждали до комнатной температуры. К раствору добавляли водную HCl (1 н., 15 мл), и смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли, и остаток перемешивали с этилацетатом и водой. Органический слой отделяли от водной фазы и промывали рассолом. Органическую фазу высушивали над $MgSO_4$. Раствор фильтровали через короткий слой силикагеля. Фильтрат концентрировали, и остаток очищали с получением 438 мг указанного в заголовке продукта.

Стадия 5: 2-(3-Ацетил-6-(диметилкарбамоил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S6)

Трет-бутил 2-(3-ацетил-6-(диметилкарбамоил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (44 мг, 0.1 ммоль) растворяли в DCM (1.50 мл) и обрабатывали TFA (0.50 мл). Смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Летучие вещества выпаривали под пониженным давлением. Оставшийся материал выпаривали вместе с толуолом дважды. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

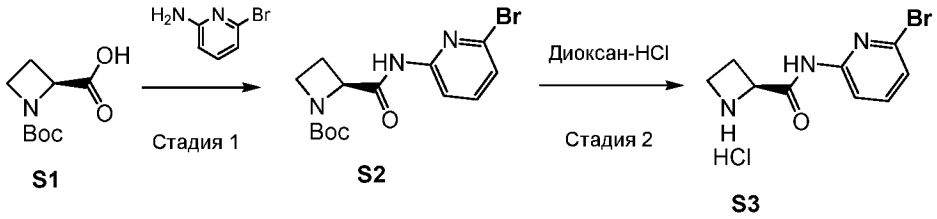
Стадия 6: 3-Ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-N,N-диметил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-6-карбоксамид (722)

К раствору (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида (35 мг, 0.11 ммоль), 2-(3-ацетил-6-(диметилкарбамоил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (0.1 ммоль) с предыдущей стадии в DMF (1.0 мл), добавляли HATU (1.5 экв.) с последующим добавлением по каплям DIEA (4.0 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, и раствор очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 43.1 мг указанного в

заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2..02-2.17 (m, 1H), 2.47-2.61 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.88-4.00 (m, 1H), 4.08-4.17 (m, 1H), 4.61 (t, J=8.4 Гц, 1H), 5.51 (d, J=52.4 Гц, 1H), 5.58-5.80 (m, 2H), 7.25 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.64 (t, J=8.0 Гц, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.94 (d, J=8.0 Гц, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.62 (s, 2H), 10.93 (s, 1H) ppm. ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ -175.56; ЖХ (метод А): t_R = 1.48 мин. ЖХ/МС (ЭИ) *m/z:* $[M + H]^+$ 651.25

(S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)азетидин-2-карбоксамид гидрохлорид

Схема 145.



Стадия 1: трет-Бутил (S)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)азетидин-1-карбоксилат (S2)

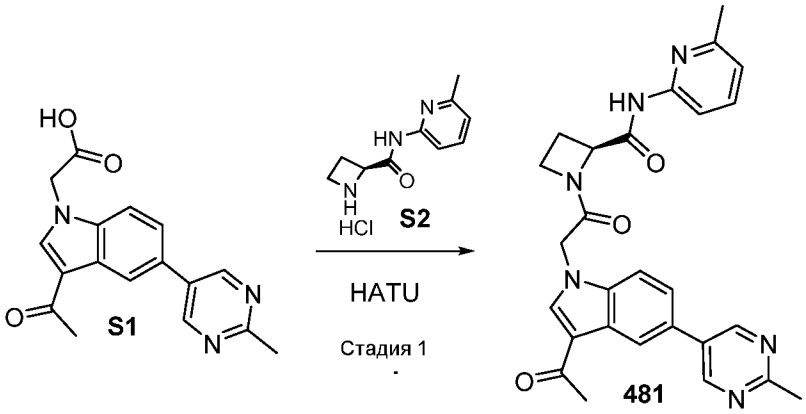
К раствору (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-2-карбоновой кислоты (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли реагент Ghosez. Реакционную смесь перемешивали при этой же температуре в течение 3 ч и затем к реакционной смеси добавляли 6-бромпиридин-2-амин (1 экв.), DIPEA (3 экв.), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя гексан/ EtOAc, с получением соединения 2.

Стадия 2: (S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)азетидин-2-карбоксамид гидрохлорид (S3)

К раствору соединения 2 (1 экв.) в 1,4-диоксане (3 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли 4 н. HCl в 1,4-диоксане (10 об.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Остаток переносили в MTBE и перемешивали в течение 30 мин. Полученное в результате твердое вещество фильтровали и высушивали с получением S3.

(S)-1-(2-(3-a=Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)азетидин-2-карбоксамид (481)

Схема 146.

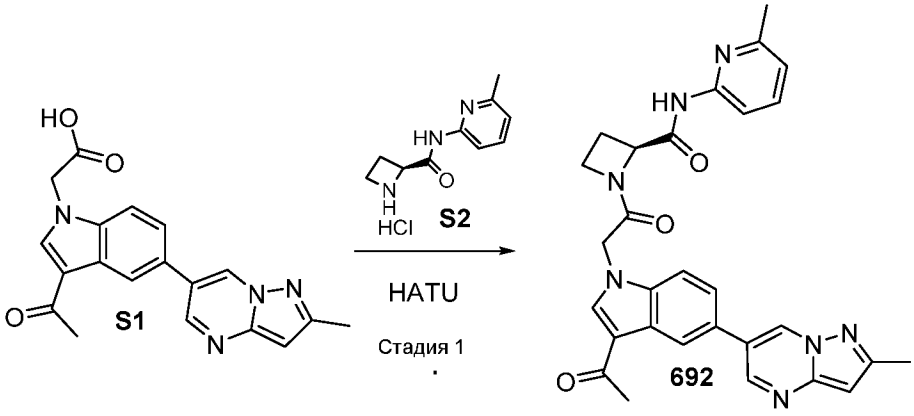


К раствору **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S2** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **481**.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 10.48 (s, 1H), 9.00 (s, 2H), 8.45 (d, J = 4.4 Гц, 1H), 8.35 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 7.91 - 7.63 (m, 4H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 5.16 - 5.10 (m, 2H), 5.03 - 4.99 (m, 1H), 4.33 - 4.28 (m, 1H), 3.89 - 3.86 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.33 - 2.32 (m, 2H).

(S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)азетидин-2-карбоксамид (692)

Схема 147



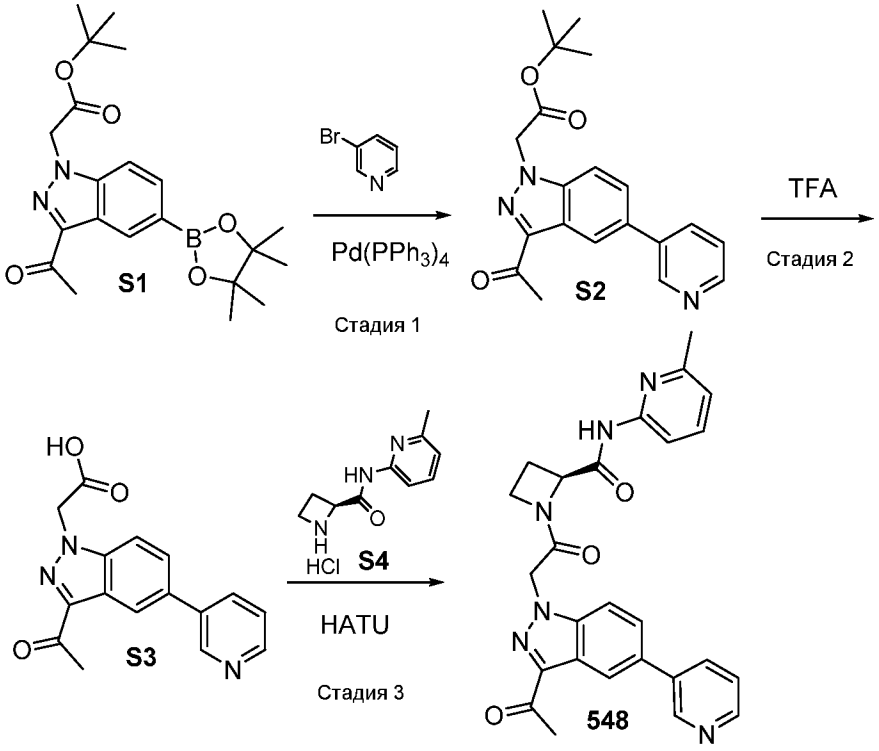
К раствору **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S2** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали

рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **692**.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 10.50 (s, 1H), 9.26 - 9.25 (m, 1H), 8.83 - 8.82 (m, 1H), 8.47 - 8.46 (m, 1H), 8.36 - 8.34 (m, 1H), 8.02 - 7.90 (m, 1H), 7.76 - 7.65 (m, 3H), 7.03- 6.99 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.21 - 5.17 (m, 2H), 5.11 - 5.09 (m, 1H), 4.32 - 4.31 (m, 1H), 3.89 - 3.88 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.42 - 2.38 (m, 2H).

(S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(пиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)азетидин-2-карбоксамид (548)

Схема 148



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(пиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S2)

К раствору трет-бутил 2-(3-ацетил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетата (1 экв.) в DMF/H_2O (8:2, 10 об.) при комнатной температуре добавляли 3-бромпиридин (1.2 экв.) и карбонат цезия (2 экв.). После дегазации азотом $Pd(PPh_3)_4$ (0.05 экв.) добавляли к реакционной смеси. Полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли воду, и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем

концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя гексан/EtOAc, с получением соединения **S1**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(пиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S3)

К раствору соединения **S2** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч и затем концентрировали. Остаток переносили в MTBE и перемешивали в течение 30 мин. Полученное в результате твердое вещество фильтровали и высушивали с получением соединения **S2**.

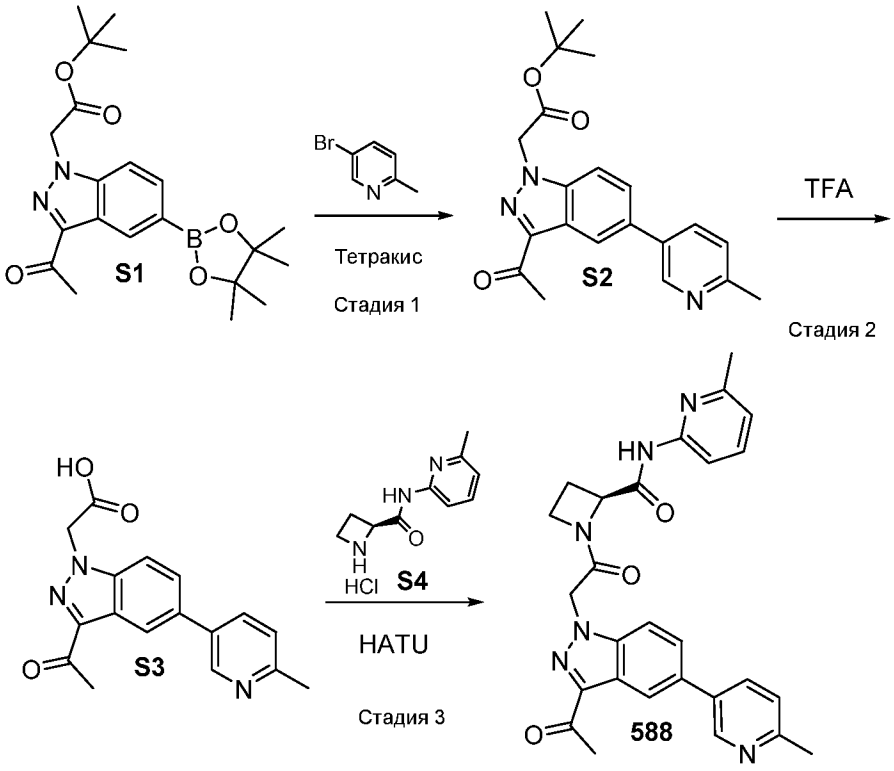
Стадия 3: (S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(пиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)азетидин-2-карбоксамид (548)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S4** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **548**.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 10.46 (s, 1H), 8.93 - 8.89 (m, 1H), 8.61 (d, J = 4.4 Гц, 1H), 8.40 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 1H), 7.91 - 7.65 (m, 4H), 7.54 - 7.51 (m, 1H), 7.00 - 6.96 (m, 1H), 5.52 - 5.47 (m, 2H), 5.17 - 5.02 (m, 1H), 4.35 - 4.31 (m, 1H), 3.89 - 3.87 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.61 - 2.59 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.37 - 2.33 (m, 1H).

(S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)азетидин-2-карбоксамид (588)

Схема 149



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S2)

К раствору трет-бутил 2-(3-ацетил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетата (1 экв.) в DMF/H_2O (8:2, 10 об.) при комнатной температуре добавляли 5-бром-2-метилпиридин (1.2 экв.) и карбонат цезия (2 экв.). После дегазации азотом $Pd(PPh_3)_4$ (0.05 экв.) добавляли к реакционной смеси. Полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли воду, и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя гексан/EtOAc, с получением соединения **S2**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S3)

К раствору соединения **S2** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч и затем концентрировали. Остаток переносили в MTBE и перемешивали в течение 30 мин. Полученное в результате твердое вещество фильтровали и высушивали с получением соединения **S3**.

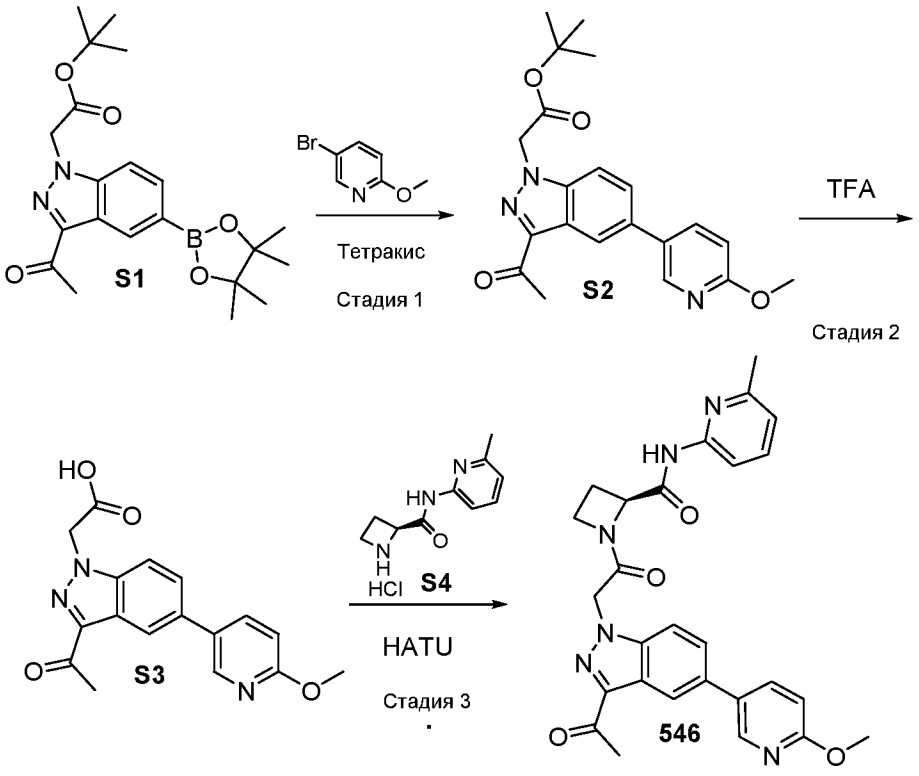
Стадия 3: (S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)азетидин-2-карбоксамид (588)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S4** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **588**.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 10.44 (s, 1H), 8.77 - 8.73 (m, 1H), 8.37 - 8.35 (m, 1H), 8.02 - 7.64 (m, 5H), 7.37 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.00 - 6.96 (m, 1H), 5.50 - 5.44 (m, 2H), 5.15 - 4.99 (m, 1H), 4.33 - 4.29 (m, 1H), 3.88 - 3.87 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.67 - 2.65 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.37 - 2.36 (m, 1H).

(S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(6-метоксипиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)азетидин-2-карбоксамид (546)

Схема 150



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(6-метоксипиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S2)

К раствору трет-бутил 2-(3-ацетил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетата (1 экв.) в DMF/H_2O (8:2, 10 об.) при комнатной температуре добавляли

5-бром-2-метоксипиридин (1.2 экв.) и карбонат цезия (2 экв.). После дегазации азотом $Pd(PPh_3)_4$ (0.05 экв.) добавляли к реакционной смеси. Полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли воду, и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя гексан/EtOAc, с получением соединения **S2**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(6-метоксипиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S3)

К раствору соединения **S2** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч и затем концентрировали. Остаток переносили в MTBE и перемешивали в течение 30 мин. Полученное в результате твердое вещество фильтровали и высушивали с получением соединения **S3**.

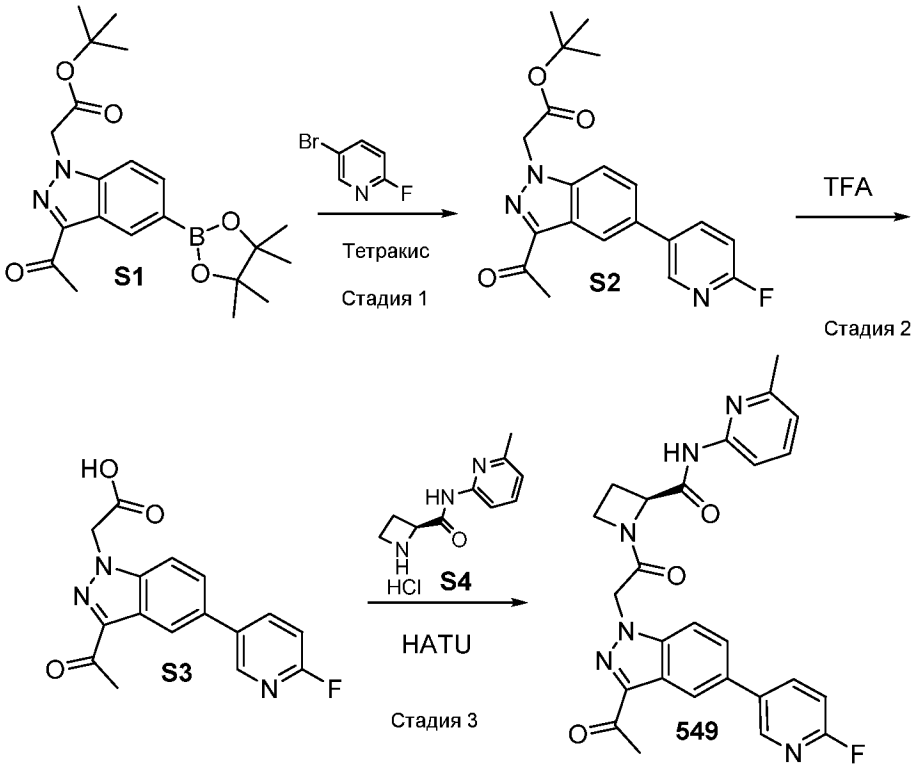
Стадия 3: (S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(6-метоксипиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)азетидин-2-карбоксамид (546)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S4** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **546**.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 10.46 (s, 1H), 8.50 - 8.46 (m, 1H), 8.32 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 8.07 - 7.65 (m, 5H), 7.01 - 6.94 (m, 2H), 5.50 - 5.49 (m, 2H), 5.15 - 4.98 (m, 1H), 4.34 - 4.30 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.90 - 3.89 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.63 - 2.60 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.33 - 2.32 (m, 1H).

(S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(6-фторпиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)азетидин-2-карбоксамид (549)

Схема 151



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(6-фторпиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S2)

К раствору трет-бутил 2-(3-ацетил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетата (1 экв.) в DMF/H_2O (8:2, 10 об.) при комнатной температуре добавляли 5-бром-2-фторпиридин (1.2 экв.) и карбонат цезия (2 экв.). После дегазации азотом $Pd(PPh_3)_4$ (0.05 экв.) добавляли к реакционной смеси. Полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли воду, и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя гексан/EtOAc, с получением соединения **S2**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(6-фторпиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S3)

К раствору соединения **S2** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч и затем концентрировали. Остаток переносили в MTBE и перемешивали в течение 30 мин. Полученное в результате твердое вещество фильтровали и высушивали с получением соединения **S3**.

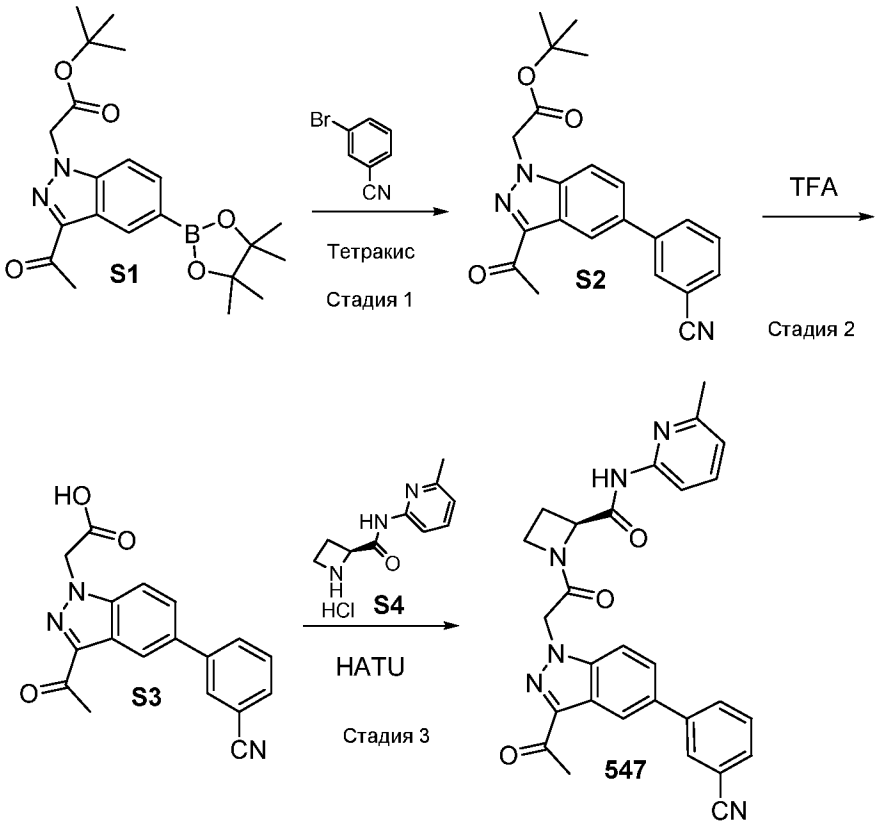
Стадия 3: (S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(6-фторпиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)азетидин-2-карбоксамид (549)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S4** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **549**.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 10.45 (s, 1H), 8.57 - 8.52 (m, 1H), 8.38 - 8.28 (m, 2H), 7.96 - 7.64 (m, 4H), 7.30 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 5.51 - 5.45 (m, 2H), 5.16 - 4.99 (m, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 3.90 - 3.86 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.60 - 2.58 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.35 - 2.33 (m, 1H).

(S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(3-цианофенил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)азетидин-2-карбоксамид (547)

Схема 152



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(3-цианофенил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S2)

К раствору трет-бутил 2-(3-ацетил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетата (1 экв.) в DMF/H_2O (8:2, 10 об.) при комнатной температуре добавляли

3-бромбензонитрил (1.2 экв.) и карбонат цезия (2 экв.). После дегазации азотом $Pd(PPh_3)_4$ (0.05 экв.) добавляли к реакционной смеси. Полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли воду, и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя гексан/EtOAc, с получением соединения **S2**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(3-цианофенил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S3)

К раствору соединения **S2** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч и затем концентрировали. Остаток переносили в MTBE и перемешивали в течение 30 мин. Полученное в результате твердое вещество фильтровали и высушивали с получением соединения **S3**.

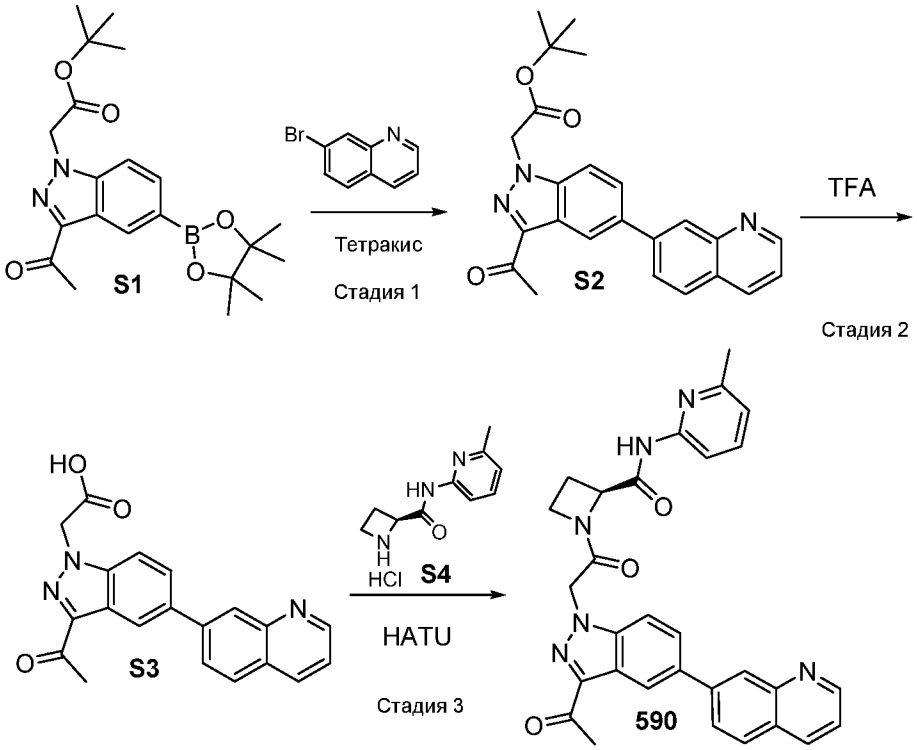
Стадия 3: (S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(3-цианофенил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)азетидин-2-карбоксамид (547)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S4** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **547**.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 10.46 (s, 1H), 8.43 - 8.40 (m, 1H), 8.21 - 8.20 (m, 1H), 8.13 - 7.82 (m, 5H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.00 - 6.96 (m, 1H), 5.52 - 5.47 (m, 2H), 5.17 - 5.01 (m, 1H), 4.35 - 4.31 (m, 1H), 3.91 - 3.89 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.69 - 2.66 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.34 - 2.33 (m, 1H).

(S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(хинолин-7-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)азетидин-2-карбоксамид (590)

Схема 153



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(хинолин-7-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S2)

К раствору трет-бутил 2-(3-ацетил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетата (1 экв.) в DMF/H_2O (8:2, 10 об.) при комнатной температуре добавляли 7-бромхинолин (1.2 экв.) и карбонат цезия (2 экв.). После дегазации азотом $Pd(PPh_3)_4$ (0.05 экв.) добавляли к реакционной смеси. Полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли воду, и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя гексан/EtOAc, с получением соединения **S2**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(хинолин-7-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S3)

К раствору соединения **S2** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч и затем концентрировали. Остаток переносили в MTBE и перемешивали в течение 30 мин. Полученное в результате твердое вещество фильтровали и высушивали с получением соединения **S3**.

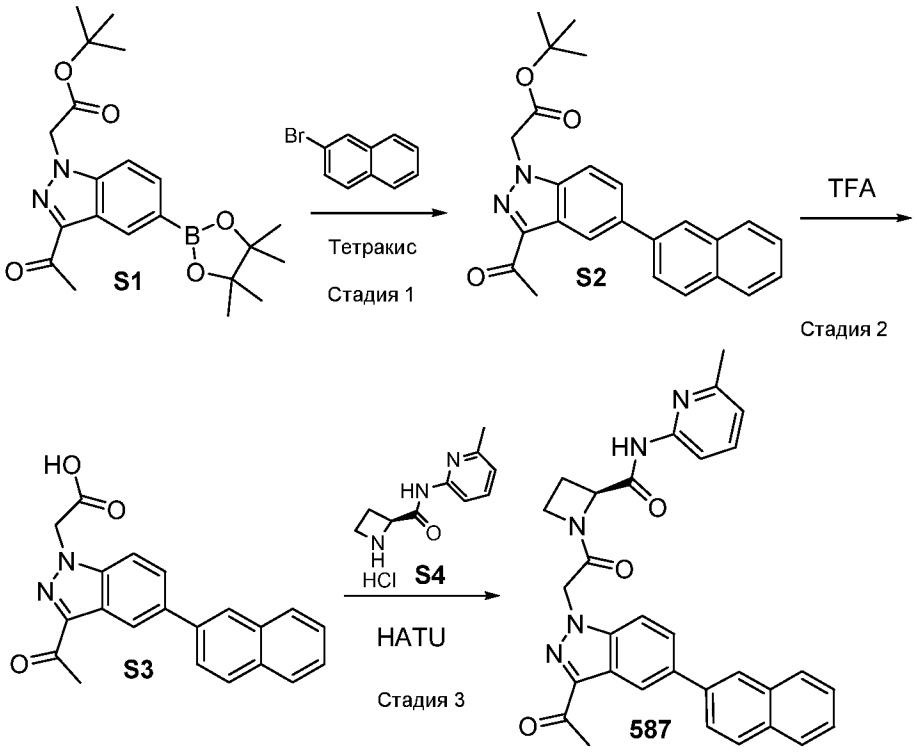
Стадия 3: (S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(хинолин-7-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)азетидин-2-карбоксамид (590)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S4** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **590**.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 10.48 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.56 - 8.54 (m, 1H), 8.43 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.31 - 8.27 (m, 1H), 8.14 - 8.12 (m, 1H), 8.05 - 7.86 (m, 4H), 7.70 - 7.68 (m, 1H), 7.58 - 7.55 (m, 1H), 6.99 - 6.97 (m, 1H), 5.54 - 5.48 (m, 2H), 5.19 - 5.18 (m, 1H), 4.34 - 4.33 (m, 1H), 3.91 - 3.90 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.73 - 2.72 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.33 - 2.32 (m, 1H).

(S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(нафталин-2-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)азетидин-2-карбоксамид (587)

Схема 154



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(нафталин-2-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S2)

К раствору трет-бутил 2-(3-ацетил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетата (1 экв.) в DMF/H_2O (8:2, 10 об.) при комнатной температуре добавляли 2-бромнафталин (1.2 экв.) и карбонат цезия (2 экв.). После дегазации азотом $Pd(PPh_3)_4$ (0.05

экв.) добавляли к реакционной смеси. Полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли воду, и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя гексан/EtOAc, с получением соединения **S2**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(нафталин-2-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S3)

К раствору соединения **S2** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч и затем концентрировали. Остаток переносили в MTBE и перемешивали в течение 30 мин. Полученное в результате твердое вещество фильтровали и высушивали с получением соединения **S3**.

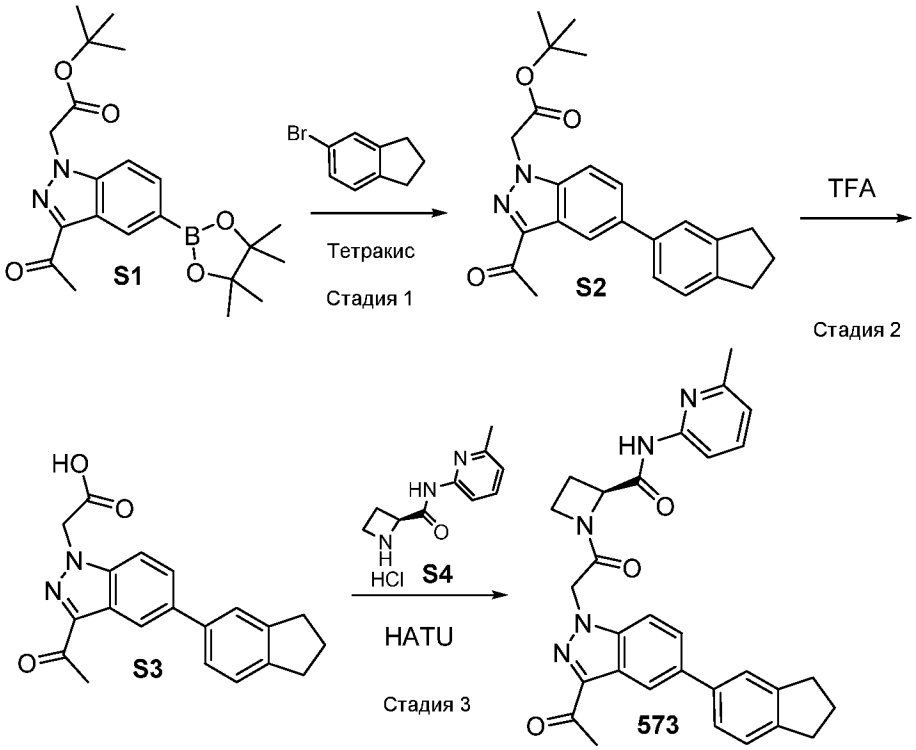
Стадия 3: (S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(нафталин-2-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)азетидин-2-карбоксамид (587)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S4** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **587**.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 10.47 (s, 1H), 8.53 - 8.51 (m, 1H), 8.27 - 8.21 (m, 1H), 8.06 - 7.82 (m, 7H), 7.13 - 7.59 (m, 3H), 7.01 - 6.97 (m, 1H), 5.53 - 5.47 (m, 2H), 5.18 - 5.02 (m, 1H), 4.33 - 4.32 (m, 1H), 3.92 - 3.91 (m, 1H), 2.89 - 2.88 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.32 - 2.31 (m, 1H).

(S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)азетидин-2-карбоксамид (573)

Схема 155.



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S2)

К раствору трет-бутил 2-(3-ацетил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетата (1 экв.) в DMF/H_2O (8:2, 10 об.) при комнатной температуре добавляли 5-бром-2,3-дигидро-1H-инден (1.2 экв.) и карбонат цезия (2 экв.). После дегазации азотом $Pd(PPh_3)_4$ (0.05 экв.) добавляли к реакционной смеси. Полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли воду, и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя гексан/EtOAc, с получением соединения **S2**.

Стадия 2: 2-(3-аАцетил-5-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S3)

К раствору соединения **S2** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч и затем концентрировали. Остаток переносили в MTBE и перемешивали в течение 30 мин. Полученное в результате твердое вещество фильтровали и высушивали с получением соединения **S3**.

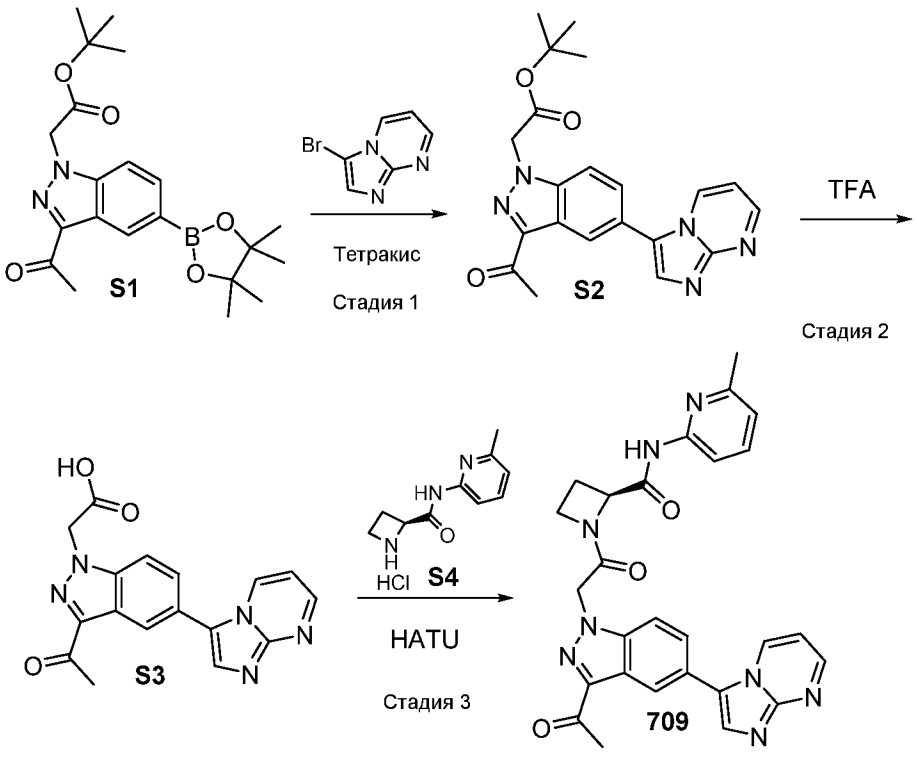
Стадия 3: (S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)азетидин-2-карбоксамид (573)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S4** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **573**.

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 8.34 (s, 1H), 7.83 - 7.81 (m, 2H), 7.76 - 7.72 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50 - 7.49 (m, 1H), 7.42- 7.41 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 1H), 5.42 - 5.25 (m, 2H), 5.13 - 5.05 (m, 1H), 4.36 - 4.32 (m, 1H), 4.11 - 4.08 (m, 1H), 2.99 - 2.94 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.50 - 2.49 (m, 2H), 2.15 - 2.10 (m, 2H).

(S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(имидазо[1,2-a]пиримидин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)азетидин-2-карбоксамид (709)

Схема 156



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(имидазо[1,2-a]пиримидин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S2)

К раствору трет-бутил 2-(3-ацетил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетата (1 экв.) в DMF/H_2O (8:2, 10 об.) при комнатной температуре добавляли 3-бромимидазо[1,2-a]пиримидин (1.2 экв.) и карбонат цезия (2 экв.). После дегазации азотом $Pd(PPh_3)_4$ (0.05 экв.) добавляли к реакционной смеси. Полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли воду, и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя гексан/EtOAc, с получением соединения **S2**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(имидазо[1,2-a]пиримидин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S3)

К раствору соединения **S2** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч и затем концентрировали. Остаток переносили в MTBE и перемешивали в течение 30 мин. Полученное в результате твердое вещество фильтровали и высушивали с получением соединения **S3**.

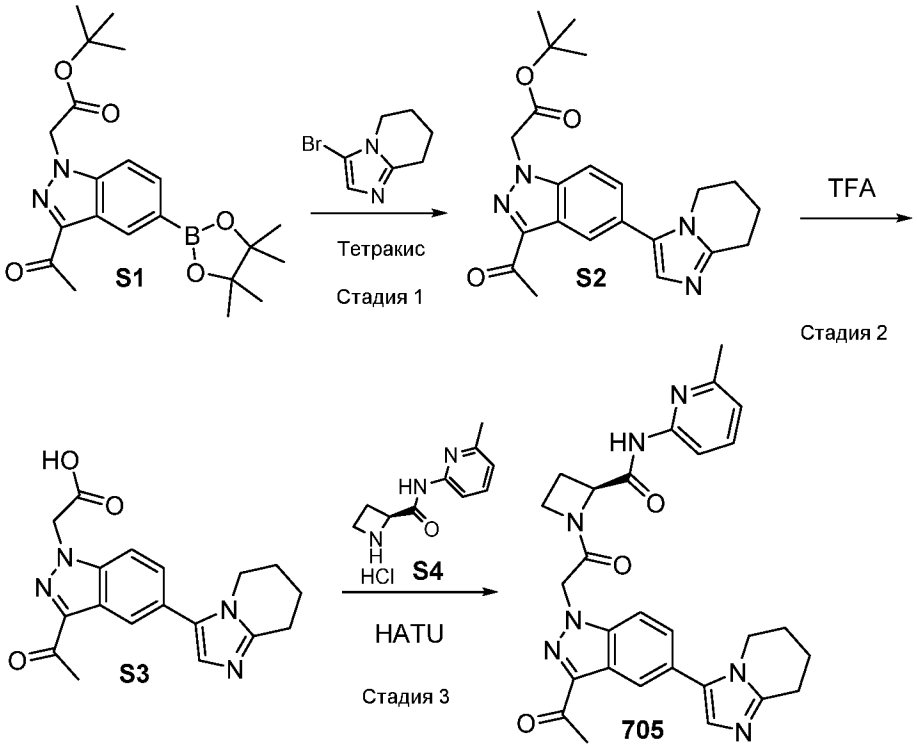
Стадия 3: (S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(имидазо[1,2-a]пиримидин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)азетидин-2-карбоксамид (709)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S4** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **709**.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 10.47 (s, 1H), 8.99 - 8.93 (m, 1H), 8.61 (d, J = 4.0 Гц, 1H), 8.38 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 7.97 - 7.66 (m, 5H), 7.15 - 7.14 (m, 1H), 7.01 - 6.97 (m, 1H), 5.53 - 5.49 (m, 2H), 5.25 - 5.16 (m, 1H), 4.36 - 4.33 (m, 1H), 3.92 - 3.88 (m, 1H), 2.68 - 2.67 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.38 - 2.37 (m, 1H).

(S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)азетидин-2-карбоксамид (705)

Схема 157



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S2)

К раствору трет-бутил 2-(3-ацетил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетата (1 экв.) в DMF/H_2O (8:2, 10 об.) при комнатной температуре добавляли 3-бром-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридин (1.2 экв.) и карбонат цезия (2 экв.). После дегазации азотом $Pd(PPh_3)_4$ (0.05 экв.) добавляли к реакционной смеси. Полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли воду, и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя гексан/EtOAc, с получением соединения **S2**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S3)

К раствору соединения **S2** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч и затем концентрировали. Остаток переносили в MTBE и перемешивали в течение 30 мин. Полученное в результате твердое вещество фильтровали и высушивали с получением соединения **S3**.

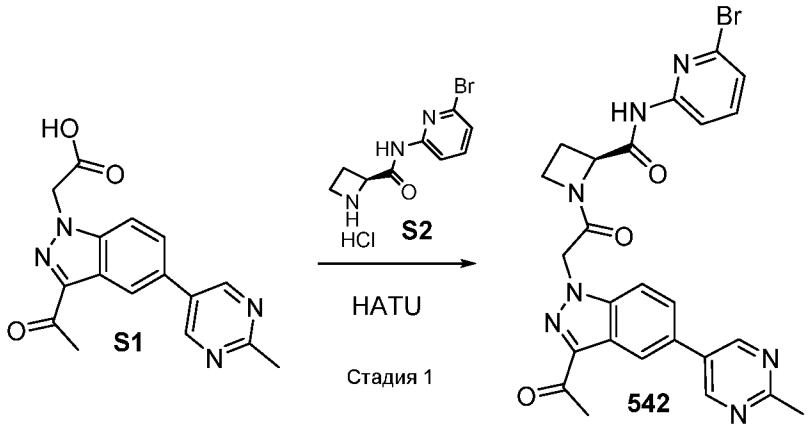
Стадия 3: (S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)азетидин-2-карбоксамид (705)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S4** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **705**.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 10.45 (s, 1H), 8.20 - 8.18 (m, 1H), 7.97 - 7.58 (m, 4H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 7.01 - 6.96 (m, 1H), 5.50 - 5.48 (m, 2H), 5.23 - 5.00 (m, 1H), 4.33 - 4.32 (m, 1H), 3.97 - 3.86 (m, 3H), 2.87 - 2.85 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.65 - 2.64 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.31 - 2.30 (m, 1H), 1.91 - 1.90 (m, 4H).

(S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)азетидин-2-карбоксамид (542)

Схема 158



Стадия 1: (S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)азетидин-2-карбоксамид (542)

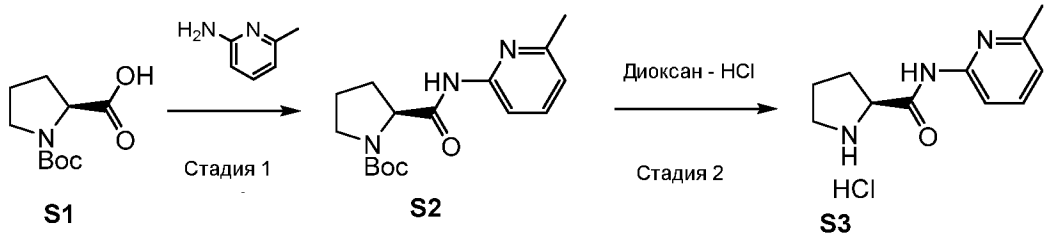
К раствору **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S2** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали.

Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **542**.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 10.90 (s, 1H), 9.05 - 9.01 (m, 2H), 8.43 (d, J = 10.0 Гц, 1H), 8.11 - 8.09 (m, 1H), 7.90 - 7.74 (m, 3H), 7.36 (dd, J = 8.0 Гц, 1.6 Гц, 1H), 5.52 - 5.47 (m, 2H), 5.00 - 4.96 (m, 1H), 4.34 - 4.30 (m, 1H), 3.91 - 3.87 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.39 - 2.25 (m, 2H).

(S)-N-(6-Метилпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид

Схема 159.



Стадия 1: трет-Бутил (S)-2-((6-метилпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (S2)

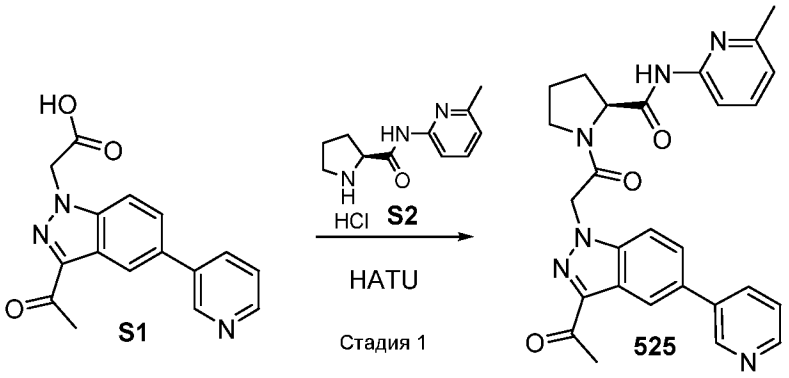
К раствору (трет-бутоксикарбонил)-L-пролина (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли реагент Ghosez. Реакционную смесь перемешивали при этой же температуре в течение 3 ч и затем к реакционной смеси добавляли 6-метилпиридин-2-амин (1 экв.), DIPEA (3 экв.), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя гексан/ EtOAc с получением соединения **S2**.

Стадия 2: (S)-N-(6-Метилпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (S3)

К раствору соединения **S2** (1 экв.) в 1,4-диоксане (3 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли 4 н. HCl в 1,4-диоксане (10 об.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Остаток переносили в MTBE и перемешивали в течение 30 мин. Полученное в результате твердое вещество фильтровали и высушивали с получением S3.

(S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(пиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (525)

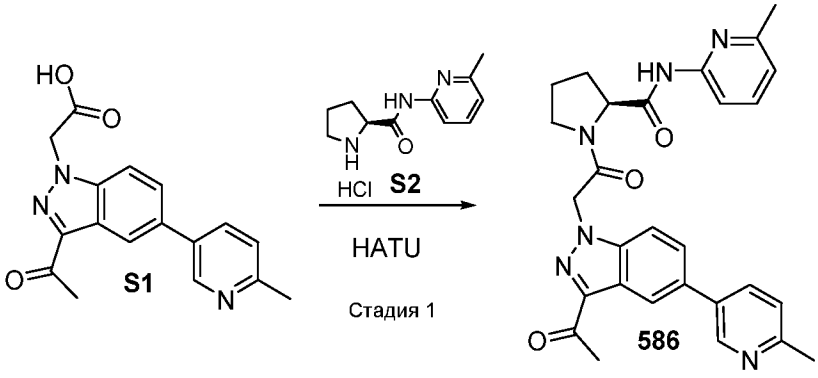
Схема 160.



К раствору 2-(3-ацетил-5-(пиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S2** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **525**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.46 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 3H), 7.65 - 7.54 (m, 2H), 6.93 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 5.78 - 5.66 (m, 2H), 4.61 - 4.59 (m, 1H), 3.85 - 3.76 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.23 - 1.87 (m, 4H).

(S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (586)

Схема 161



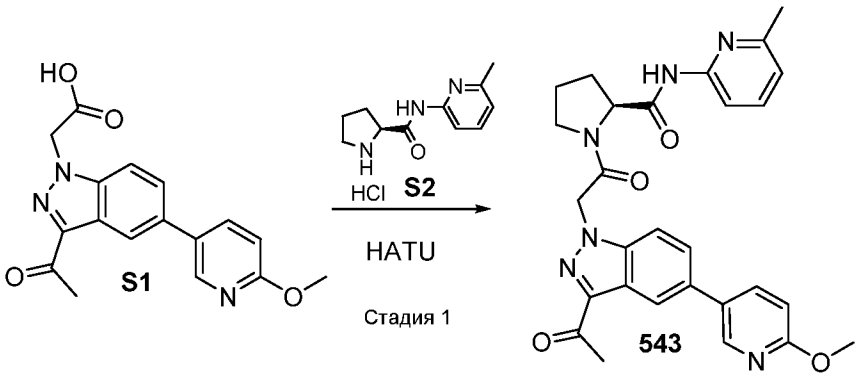
К раствору 2-(3-ацетил-5-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S2** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над

безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **543**.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.46 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.00 (d, J = 10.8 Гц, 1H), 7.85 - 7.82 (m, 3H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.94 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 5.72 - 5.67 (m, 2H), 4.60 - 4.59 (m, 1H), 3.85 - 3.78 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 1.91 (m, 4H).

(S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(6-метоксипиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (543)

Схема 162

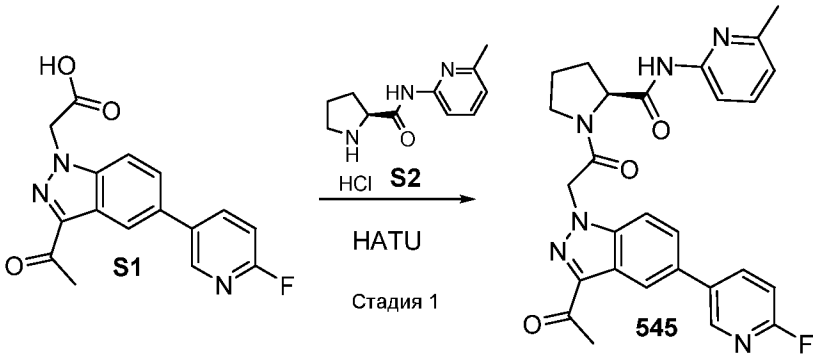


К раствору 2-(3-ацетил-5-(6-метоксипиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S2** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **543**.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.45 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 11.2 Гц, 2.4 Гц, 1H), 7.78 - 7.74 (m, 3H), 7.62 - 7.60 (m, 1H), 6.94 - 6.92 (m, 2H), 5.67 - 5.64 (m, 2H), 4.61 - 4.58 (m, 1H), 3. 90 (s, 3H), 3.85 - 3.77 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.20 - 1.92 (m, 4H).

(S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(6-фторпиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (545)

Схема 163

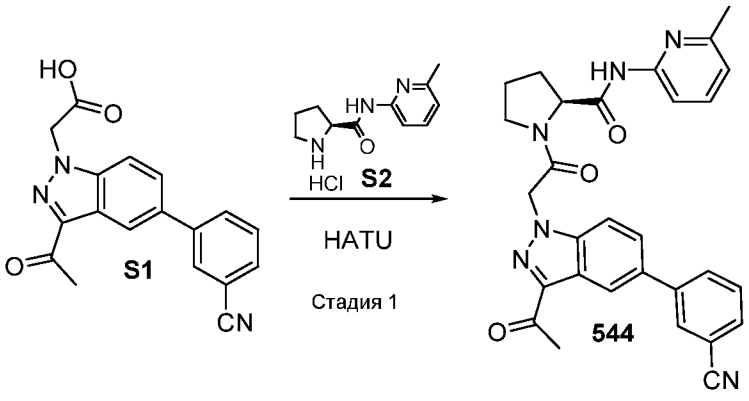


К раствору 2-(3-ацетил-5-(6-фторпиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S2** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.45 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.37 - 8.29 (m, 2H), 7.85 - 7.82 (m, 3H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.30 (dd, J = 8.0 Гц, 2.8 Гц, 1H), 6.93 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 5.69 - 5.67 (m, 2H), 4.61 - 4.57 (m, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.20 - 1.92 (m, 4H).

(S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(3-цианофенил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (544)

Схема 164



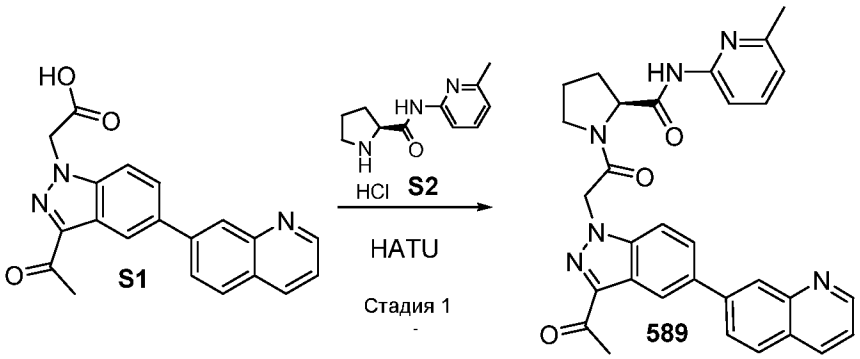
К раствору 2-(3-ацетил-5-(3-цианофенил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S2** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате

смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **544**.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.45 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.87 - 7.60 (m, 6H), 6.93 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 5.65 - 5.64 (m, 2H), 4.61 - 4.58 (m, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.20 - 1.93 (m, 4H).

(S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(хинолин-7-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (589)

Схема 165

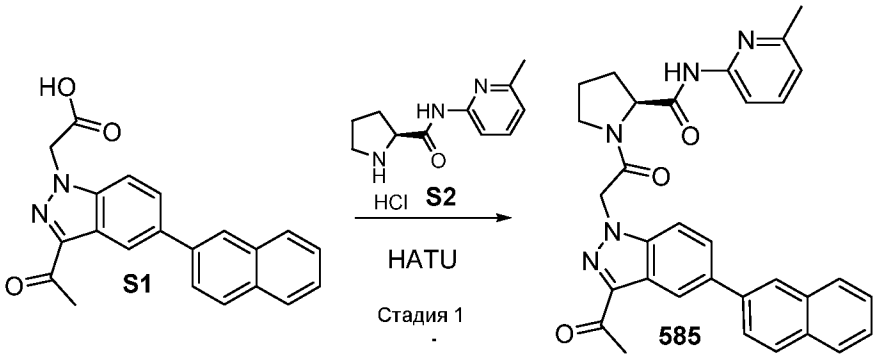


К раствору 2-(3-ацетил-5-(хинолин-7-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S2** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **589**.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.44 - 8.42 (s, 1H), 8.31 (d, J = 3.1 Гц, 1H), 8.13 - 8.11 (m, 1H), 8.03 - 7.86 (m, 4H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 6.96 - 6.93 (m, 1H), 5.72 - 5.71 (m, 2H), 4.62 - 4.61 (m, 1H), 3.92 - 3.75 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.25 - 1.98 (m, 4H).

(S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(нафталин-2-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (585)

Схема 166

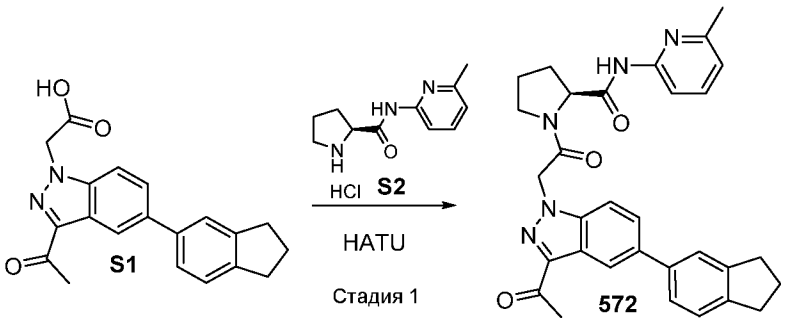


К раствору 2-(3-ацетил-5-(нафталин-2-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S2** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **585**.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.47 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.06 - 8.04 (m, 2H), 7.98 - 7.84 (m, 5H), 7.65 - 7.54 (m, 3H), 6.94 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 5.69 - 5.68 (m, 2H), 4.62 - 4.61 (m, 1H), 3.86 - 3.81 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.21 - 1.95 (m, 4H).

(S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (572)

Схема 167



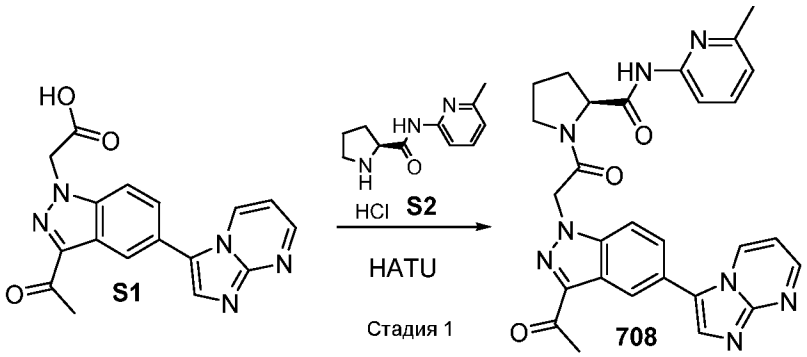
К раствору 2-(3-ацетил-5-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S2** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом,

высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **572**.

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.45 (s, 1H), 7.92 - 7.88 (s, 1H), 7.72 - 7.65 (s, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.29 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.16 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 5.58 - 5.57 (m, 2H), 4.68 - 4.64 (m, 1H), 3.94 - 3.88 (m, 2H), 3.00 - 2.93 (m, 5H), 2.68 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.39 - 2.11 (m, 5H).

(S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(имидазо[1,2-a]пиримидин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (708)

Схема 168

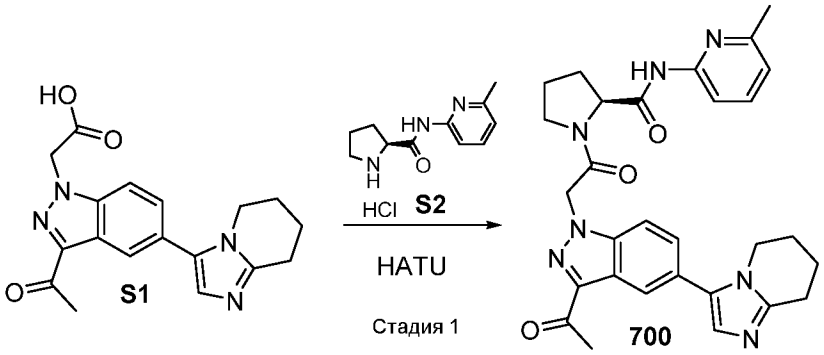


К раствору 2-(3-ацетил-5-(имидазо[1,2-a]пиримидин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S2** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **708**.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.47 (s, 1H), 8.97 (d, J = 5.6 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.99 - 7.67 (m, 5H), 7.14 - 7.12 (m, 1H), 6.94 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 5.72 - 5.71 (m, 2H), 4.61 - 4.60 (m, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.21 - 1.93 (m, 4H).

(S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (700)

Схема 169.

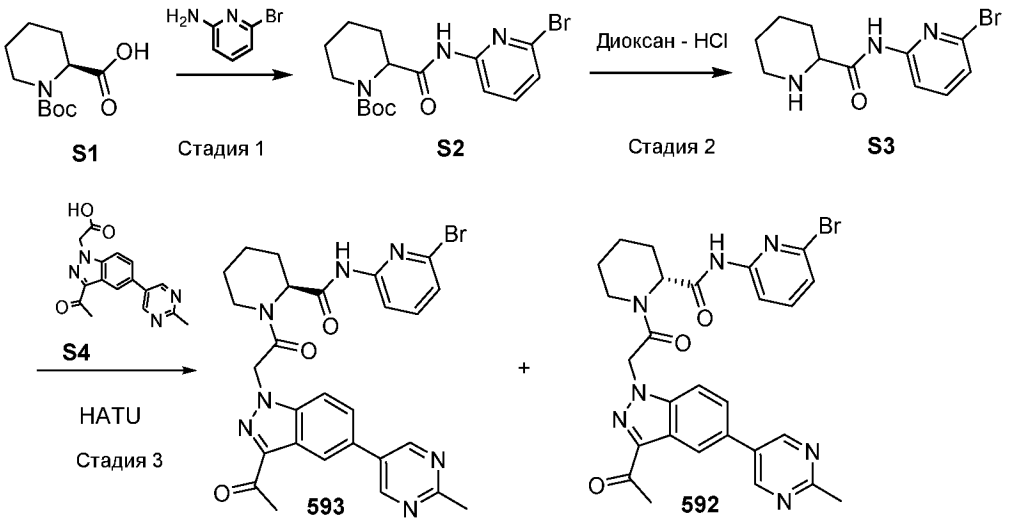


К раствору 2-(3-ацетил-5-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S2** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением соединения **700**.

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.44 (s, 1H), 7.87 - 7.76 (m, 3H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.12 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.69 - 4.66 (m, 1H), 4.09 - 4.08 (m, 2H), 3.97 - 3.89 (m, 2H), 3.13 - 3.12 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.42 - 2.16 (m, 4H), 2.08 - 2.05 (m, 4H).

(S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)пиперидин-2-карбоксамид (593) & (R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)пиперидин-2-карбоксамид (592)

Схема 170.



Стадия 1: трет-бутил 2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)пиперидин-1-карбоксилат (S2)

К раствору (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-2-карбоновой кислоты (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли 6-бромпиридин-2-амин (1.2 экв.), EEDQ (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали, и остаток экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя гексан/EtOAc, с получением соединения **S2**.

Стадия 2: N-(6-бромпиридин-2-ил)пиперидин-2-карбоксамид гидрохлорид (S3)

К раствору соединения 2 (1 экв.) в 1,4-диоксане (3 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли 4 н. HCl в 1,4-диоксане (10 об.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением соединения **S3**.

Стадия 3: (S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)пиперидин-2-карбоксамид (593) & (R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)пиперидин-2-карбоксамид (592)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли **S4** (1.2 экв.), HATU (1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь быстро охлаждали водой. Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя DCM/MeOH, с получением рацемического продукта. Этот

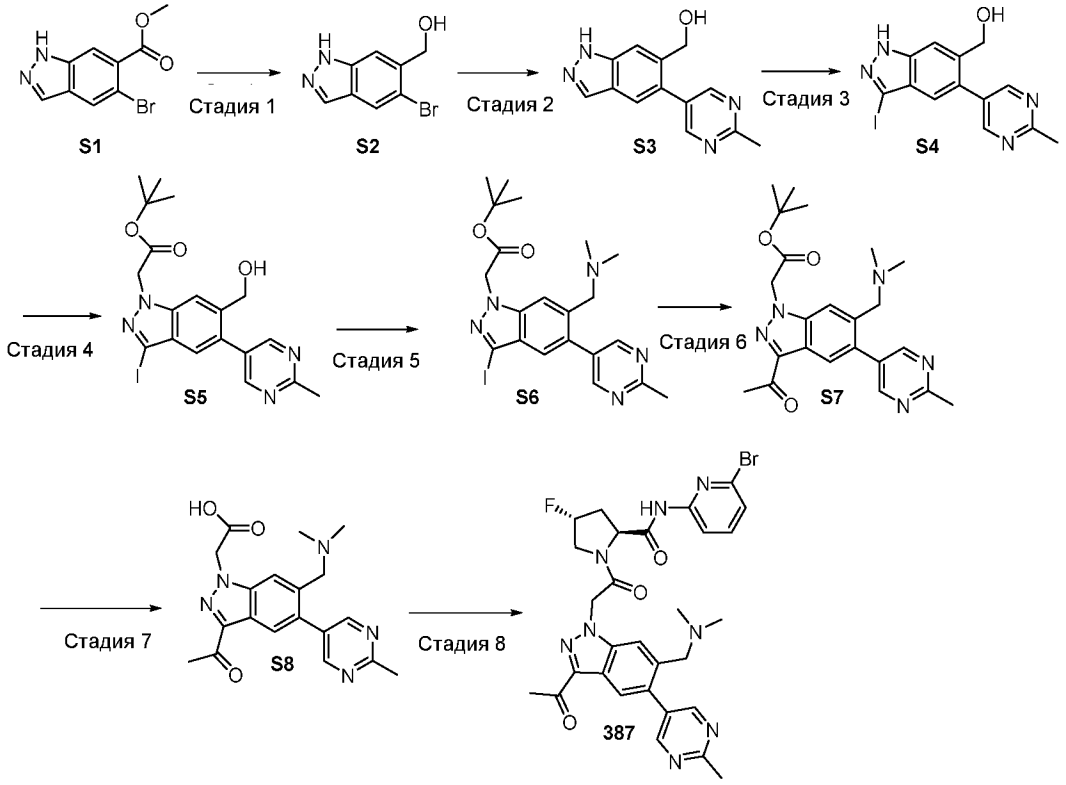
рацемический продукт очищали с помощью SFC с получением соединения **593** в виде одного изомера и соединения **592** в виде другого изомера.

593: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.85 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.87 - 7.72 (m, 3H), 7.34 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 5.89 - 5.85 (m, 1H), 5.75 - 5.69 (m, 1H), 5.08 - 5.07 (m, 1H), 3.97 - 3.94 (m, 1H), 3.68 - 3.61 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.17 - 2.13 (m, 1H), 1.76 - 1.59 (m, 4H), 1.47 - 1.32 (m, 1H).

592: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.87 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.88 - 7.73 (m, 3H), 7.35 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 5.91 - 5.87 (m, 1H), 5.76 - 5.70 (m, 1H), 5.09 - 5.08 (m, 1H), 3.98 - 3.95 (m, 1H), 3.72 - 3.58 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.18 - 2.14 (m, 1H), 1.80 - 1.72 (m, 4H), 1.45 - 1.32 (m, 1H).

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-6-((диметиламино)метил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (387)

Схема 172



Стадия 1: (5-Бром-1H-индазол-6-ил)метанол (S2)

К раствору метил 5-бром-1H-индазол-6-карбоксилата (1.02 г, 4.0 ммоль) в безводном THF (8.0 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор LAH в THF (1M, 7.0 мл) в атмосфере Ar. После завершения добавления мутную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, и затем дополнительные 2 ч при комнатной температуре. Смесь охлаждали на ледяной бане и

осторожно гасили водой. Смесь фильтровали через короткую пробку целита, и осадок на фильтре промывали THF-MeOH (1:1, 50 мл). Объединенный фильтрат высушивали над $MgSO_4$ и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: (5-(2-Метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-6-ил)метанол (S3)

Смесь (5-бром-1H-индазол-6-ил)метанола (0.72 г, 3.17 ммоль), 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (698 мг, 3.17 ммоль), K_3PO_4 (2.02 г, 9.51 ммоль) и $Pd(dppf)_2Cl_2$ (252 мг, 0.31 ммоль) в сорастворителе диоксан-H_2O (диоксан 15.0 мл, H_2O 3.0 мл) продували аргоном в сосуде высокого давления в течение 5 мин и перемешивали при 100°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Летучие вещества удаляли под пониженным давлением, и остаток выпаривали вместе с толуолом (30 мл) дважды. Оставшееся твердое вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: (3-иод-5-(2-Метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-6-ил)метанол (S4)

Остаток с предыдущей стадии растворяли в безводном метаноле (15.0 мл), добавляли метоксид натрия (25% в метаноле) (2.0 мл) с последующим добавлением иода (885 мг, 3.49 ммоль) одной порцией. Смесь перемешивали в течение 30 мин, и быстро охлаждали водой (1 мл). Летучие вещества удаляли, и остаток смешивали с этилацетатом (50 мл) и водой (30 мл). Органическую фазу собирали, и водную фазу экстрагировали дважды этилацетатом. Объединенный органический раствор высушивали над $MgSO_4$ и дополнительно концентрировали. Фильтрат концентрировали, и остаток использовали на следующей стадии.

Стадия 4: трет-Бутил 2-(6-(гидроксиметил)-3-иод-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S5)

Остаток с предыдущей стадии растворяли в CH_3CN (15 мл). К раствору добавляли трет-бутил 2-бромацетат (618 мг, 0.47 мл, 3.17 ммоль) и твердый K_2CO_3 (1.31 г, 9.5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакцию фильтровали. Осадок на фильтре промывали дополнительным CH_3CN. Объединенный раствор концентрировали, и полученный в результате остаток очищали с получением 547 мг указанного в заголовке продукта.

Стадия 5: трет-Бутил 2-(6-((диметиламино)метил)-3-иод-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S6)

К раствору трет-бутил 2-(6-(гидроксиметил)-3-иод-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетата (246 мг, 0.51 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли MsCl (88 мг, 0.77 ммоль) при -

78°C. Смесь перемешивали в течение 1 ч при такой же температуре и затем нагревали до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли раствор диметиламина в THF (2 M, 3 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и затем быстро охлаждали насыщенным водным $NaHCO_3$ (10 мл). DCM слой собирали, и водную фазу экстрагировали DCM (10 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали водой, рассолом и высушивали над $MgSO_4$. Раствор фильтровали. Фильтрат концентрировали, и остаток очищали с получением 207 мг указанного в заголовке продукта.

Стадия 6: трет-Бутил 2-(3-ацетил-6-((диметиламино)метил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S7)

К дегазированному раствору трет-бутил 2-(6-((диметиламино)метил)-3-иод-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетата (207 мг, 0.41 ммоль) в DMF (6.0 мл) добавляли трибутил(1-этоксивинил)олово (0.21 мл, 0.61 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (0.1 экв.) в атмосфере аргона. Смесь нагревали при 100°C в течение 5 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. К раствору добавляли водную HCl (1 н., 15 мл), и смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли, и остаток перемешивали с этилацетатом и водой. Органический слой отделяли от водной фазы и промывали рассолом. Органическую фазу высушивали над $MgSO_4$. Раствор фильтровали через короткий слой силикагеля. Фильтрат концентрировали, и остаток очищали с получением 137 мг указанного в заголовке продукта.

Стадия 7: 2-(3-Ацетил-6-((диметиламино)метил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S8)

Трет-бутил 2-(3-ацетил-6-((диметиламино)метил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (137 мг, 0.32 ммоль) переносили в 4 н. HCl диоксан (5.0 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. После завершения реакции, контролируемой с помощью ВЭЖХ, растворитель удаляли при пониженном давлении. Оставшийся остаток сразу использовали без дополнительной очистки.

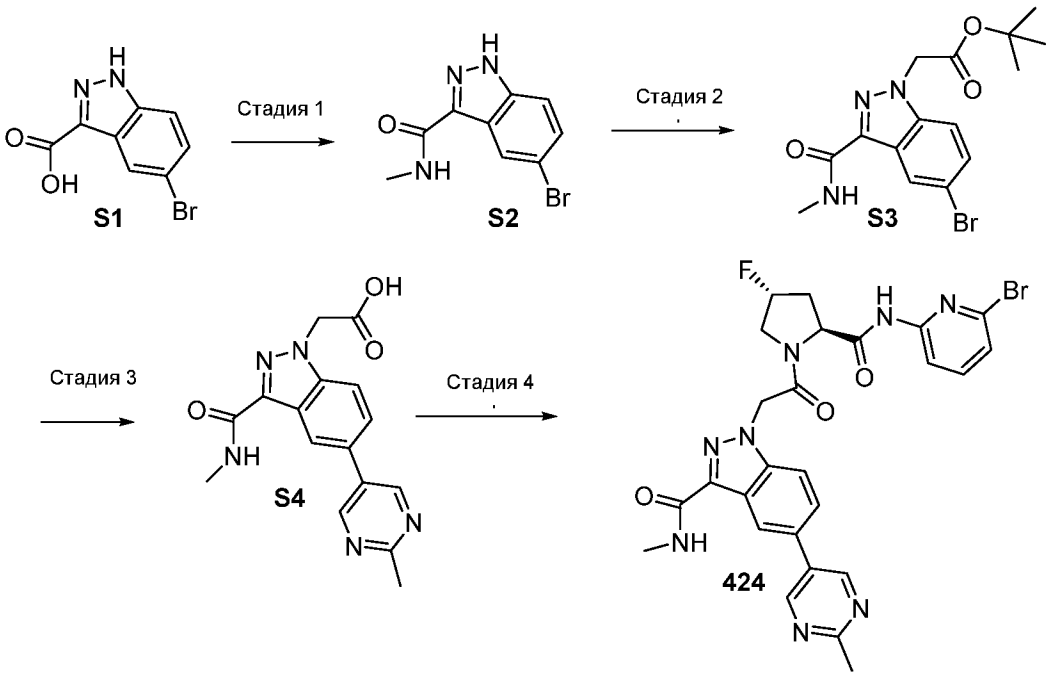
Стадия 8: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-6-((диметиламино)метил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (387)

К раствору (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида (104 мг, 0.32 ммоль) добавляли 2-(3-ацетил-6-((диметиламино)метил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусную кислоту (0.32 ммоль) с предыдущей

стадии в DMF (1.0 мл), HATU (1.5 экв.) с последующим добавлением по каплям DIEA (4.0 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, и раствор очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 58.3 мг указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2..07-2.18 (m, 1H), 2.47-2.61 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.91-4.02 (m, 1H), 4.13-4.22 (m, 1H), 4.61 (t, J=8.4 Гц, 1H), 5.51 (d, J=52.4 Гц, 1H), 5.55-5.79 (m, 2H), 7.24 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.63 (t, J=8.0 Гц, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.10 (d, J=8.4 Гц, 1H), 8.68 (s, 2H), 10.92 (s, 1H) ppm. ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ -175.55; ЖХ (метод A): t_R = 1.24 мин. ЖХ/МС (ЭИ) *m/z:* $[M + H]^+$ 639.21

1-(2-((2S,4R)-2-((6-Бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-N-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид (424)

Схема 173



Стадия 1: 5-Бром-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид (S2)

К раствору 5-бром-1H-индазол-3-карбоновой кислоты (723 мг, 3.0 ммоль) добавляли метиламин HCl (243 мг, 3.6 ммоль) в DMF (10.0 мл), HATU (1.37 г, 3.6 ммоль) с последующим добавлением по каплям DIEA (1.57 мл, 9.0 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали в течение дополнительных 1.5 ч, и летучие вещества выпаривали. Остаток разбавляли 50 мл 10% карбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический раствор последовательно промывали водой, рассолом и высушивали над

$MgSO_4$. Раствор фильтровали, и растворитель удаляли. Полученный в результате остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: трет-Бутил 2-(5-бром-3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S3)

Остаток со Стадии 1 растворяли в CH_3CN. К раствору добавляли трет-бутил 2-бромацетат (644 мг, 0.48 мл, 3.3 ммоль) и твердый K_2CO_3 (622 мг, 4.5 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали дополнительным CH_3CN. Объединенный раствор концентрировали, и полученный в результате остаток очищали с получением 565 мг указанного в заголовке продукта.

Стадия 3: 2-(3-(Метилкарбамоил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)

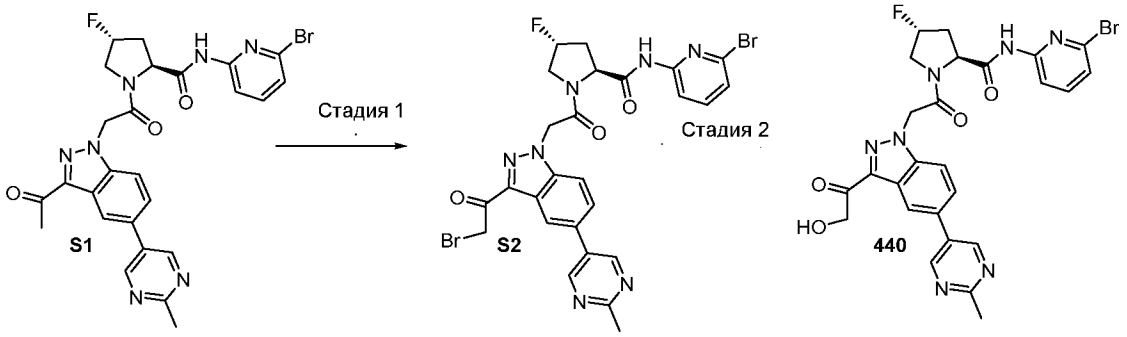
Смесь трет-бутил 2-(5-бром-3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-1-ил)ацетата (565 мг), 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (405 мг, 1.2 экв.), K_3PO_4 (975 мг) и $Pd(dppf)_2Cl_2$ (0.1 экв.) в сорастворителе (диоксан 15 мл, H_2O 4.0 мл) продували аргоном в сосуде высокого давления в течение 5 мин и перемешивали в течение 15 ч при 100°C. Летучие вещества удаляли под пониженным давлением, и остаток промывали этилацетатом дважды. Оставшееся твердое вещество затем быстро охлаждали лимонной кислотой (10%), и полученный в результате осадок собирали и высушивали для использования на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4: 1-(2-((2S,4R)-2-((6-Бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-N-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид (424)

К раствору (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида (0.3 ммоль) добавляли 2-(3-(метилкарбамоил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусную кислоту (98 мг, 0.3 ммоль) в DMF (3.0 мл), HATU (1.3 экв.) с последующим добавлением по каплям DIEA (4.0 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, и раствор очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 96.8 мг указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ1.99-2.17 (m, 1H), 2.48-2.53 (m,1H), 2.61(s, 3H), 2.75 (d, J=4.8 Гц, 3H), 3.83-3.95 (m, 1H), 4.11-4.20 (m, 1H), 4.60 (t, J=8.4 Гц, 1H), 5.37-5.66 (m, 3H), 7.32 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.71 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.91 (s, 2H), 8.08 (d, J=8.4 Гц, 1H), 8.27 (d, J=4.8 Гц, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.96 (s, 2H), 10.92 (s, 1H) ppm. ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): (основной) δ -175.68 ppm. ЖХ (метод А): t_R = 1.42 мин. ЖХ/МС (ЭИ) *m/z:* $[M + H]^+$ 597.06.

(2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-1-(2-(3-(2-гидроксиацетил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)пирролидин-2-карбоксамид (440)

Схема 174



Стадия 1: (2S,4R)-1-(2-(3-(2-Бромацетил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S2)

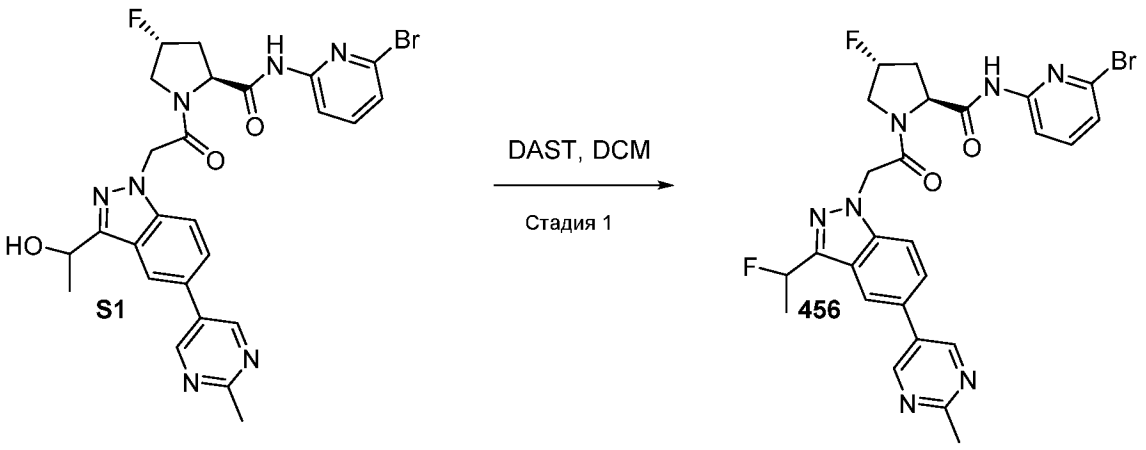
Смесь (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (498 мг, 0.858 ммоль) и триметилфениламмония трибромида (483 мг, 1.3 ммоль) в THF (12 мл) нагревали на масляной бане (60°C) в течение 30 ч. Реакцию охлаждали до комнатной температуры, и летучие вещества выпаривали. Остаток очищали с получением целевого продукта (120 мг).

Стадия 2: (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-1-(2-(3-(2-гидроксиацетил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)пирролидин-2-карбоксамид (440)

Раствор (2S,4R)-1-(2-(3-(2-бромацетил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (40 мг, 0.06 ммоль) и формиата натрия (62 мг, 0.91 ммоль) в этиловом спирте (4 мл)-H_2O (1 мл) нагревали при 95°C в течение 25 минут, используя микроволны. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 16.8 мг целевого продукта. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ: 2.00-2.17 (m, 1H), 2.47-2.54 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 3.89-4.02 (m, 1H), 4.11-4.20 (m, 1H),4.60 (t, J=8.4 Гц, 1H), 4.79 (s, 2H), 5.41-5.78(m, 4H), 7.24 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.63 (t, J=8.0 Гц, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.95 (d, J=8.0 Гц, 1H), 8.36(s, 1H), 8.98 (s, 2H), 10.91(s, 1H) ppm; ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ -175.69; ЖХ (метод A): t_R = 1.37 мин. ЖХ/МС (ЭИ) *m/z:* $[M + H]^+$ 595.94, 597.97.

(2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-1-(2-(3-(1-фторэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)пирролидин-2-карбоксамид (456)

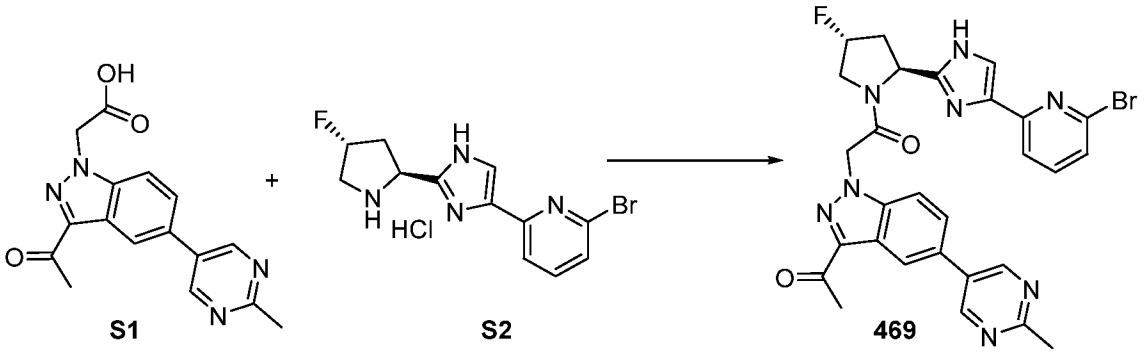
Схема 175



К раствору (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-1-(2-(3-(1-гидроксиэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)пирролидин-2-карбоксамида (100 мг) в DCM (3 мл) добавляли DAST (1.5 экв.). Смесь перемешивали на протяжении ночи. Реакцию быстро охлаждали насыщенным $NaHCO_3$. Органический слой собирали, и водную фазу экстрагировали DCM (15 мл) дважды. Объединенный DCM раствор высушивали над $MgSO_4$. Раствор фильтровали, фильтрат концентрировали, и остаток очищали с получением 35.5 мг указанного в заголовке продукта. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ: 1.78(dd, J=6.8, 23.6 Гц, 3H), 1.99-2.15 (m, 1H), 2.47-2.54 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 3.86-3.97 (m, 1H), 4.08-4.17 (m, 1H), 4.58 (t, J=8.4 Гц, 1H), 5.35-5.60 (m, 3H), 6.02-6.16 (m, 1H), 7.24 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.63 (t, J=8.0 Гц, 2H), 7.73 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.96 (d, J=8.4 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 10.91(s, 1H) ppm; ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ -162.55, -175.67; ЖХ (метод A): t_R = 1.79 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 584.04.

2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)-1-((2S,4R)-2-(4-(6-бромпиридин-2-ил)-1H-имидазол-2-ил)-4-фторпирролидин-1-ил)этан-1-он (469)

Схема 176

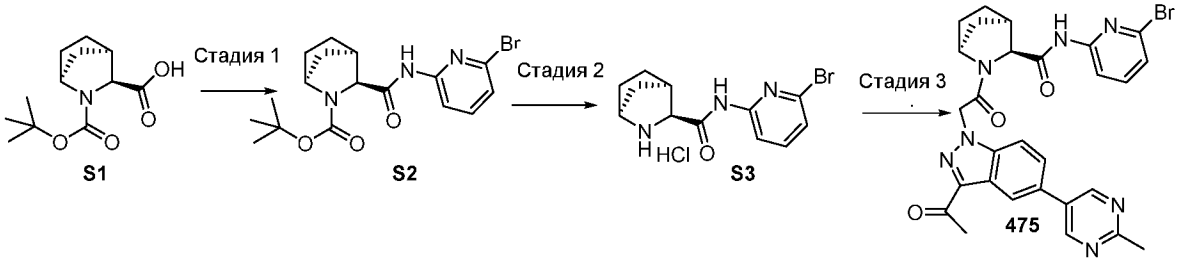


К раствору 2-бром-6-(2-((2S,4R)-4-фторпирролидин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пиридина гидрохлорида (125 мг, 0.36 ммоль) добавляли 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-

индазол-1-ил)уксусную кислоту (112 мг, 0.36 ммоль) в DMF (3.0 мл), HATU (205 мг, 0.54 ммоль) с последующим добавлением по каплям DIEA (4.0 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, и раствор очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 106.8 мг указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.21-2.47 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.64-2.81 (m, 1H), 3.95-4.16 (m, 1H), 4.22-4.34 (m, 1H), 5.22 (t, J=9.6 Гц, 1H), 5.44-5.83 (m, 3H), 7.56 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.71-7.88 (m, 4H), 8.14 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.92 (s, 2H), ppm. ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): (основной) δ -176.89ppm. ЖХ (метод A): t_R = 1.45 мин. ЖХ/МС (ЭИ) *m/z:* $[M+H]^+$ 605.11.

(3S,4S)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксамид (475)

Схема 177



Стадия 1: трет-Бутил (3S,4S)-3-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (S2)

К ледяному раствору (3S,4S)-2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоновой кислоты (251 мг, 1.04 ммоль) в 10 мл CH_2Cl_2 добавляли 1-хлор-N,N,2-триметил-1-пропениламин (0.15 мл, 1.1 экв.) с перемешиванием. Перемешивание продолжали в течение 2 ч при этой температуре, затем добавляли твердый 6-бромпиридин-2-амин (198 мг, 1.14 ммоль) с последующим добавлением iPr_2Net (3.0 экв.). Охлаждающую баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. После завершения реакции, контролируемой с помощью ВЭЖХ, реакционную смесь добавляли в воду (20 мл) и экстрагировали DCM (2 × 20 мл). Органический слой промывали последовательно водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл), водой (20 мл) и рассолом (20 мл), затем высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ISCO элюируя гексанами/EtOAc) с получением 228 мг целевого указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: (3S,4S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксамид·TFA (S3)

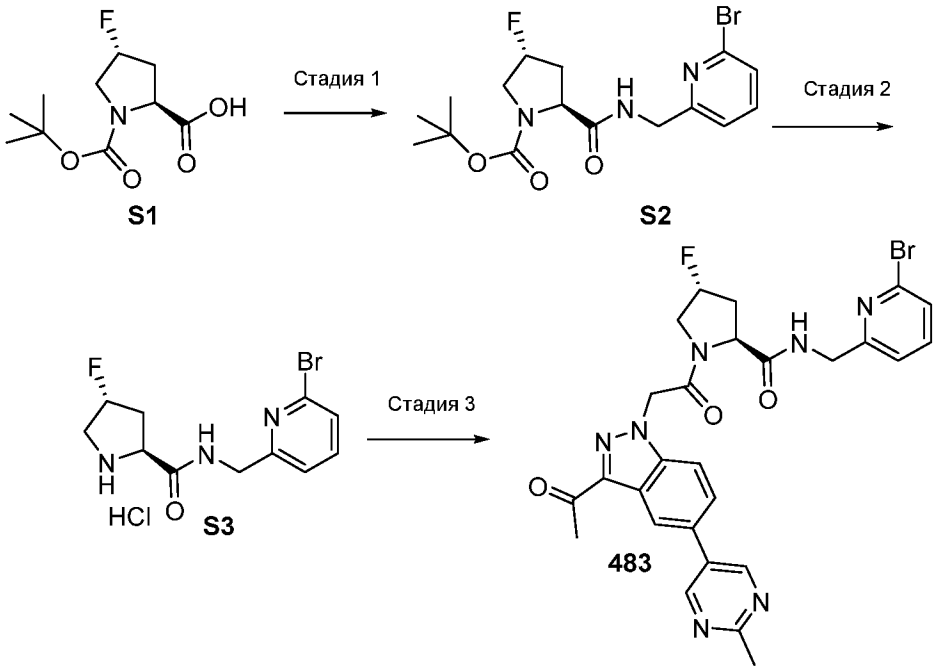
Остаток (228 мг) растворяли в DCM (4 мл) и обрабатывали TFA (2 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали на протяжении ночи. Летучие вещества выпаривали, и полученный в результате остаток выпаривали вместе с толуолом (10 мл) дважды. Остаток дополнительно высушивали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

Стадия 3: (3S,4S)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксамид (475)

К раствору (3S,4S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксамид.TFA (79 мг, 0.2 ммоль) добавляли 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусную кислоту (62 мг, 0.20 ммоль) в DMF (3.0 мл), HATU (1.3 экв.) с последующим добавлением по каплям DIEA (4.0 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, и летучие вещества выпаривали. Остаток разбавляли 50 мл 10% карбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический раствор последовательно промывали водой, рассолом и высушивали над $MgSO_4$. Раствор фильтровали, и растворитель удаляли. Остаток очищали с получением 53.8 мг указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ1.50-1.57 (m, 2H), 1.62-1.64 (m, 1H), 1.71-1.86 (m, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.85 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 5.52-5.79 (m, 2H), 7.38 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.70 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.78-7. 89 (m, 2H), 8.04 (d, J=8.4 Гц, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 10.88 (br, s, 1H) ppm. ЖХ (метод A): t_R = 1.87 мин. ЖХ/МС (ЭИ) *m/z:* $[M + H]^+$ 590.06.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((6-бромпиридин-2-ил)метил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (483)

Схема 178



Стадия 1: трет-Бутил (2S,4R)-2-(((6-бромпиридин-2-ил)метил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S2)

К смеси (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (233 мг, 1.0 ммоль), (6-бромпиридин-2-ил)метанамина (205 мг, 1.1 ммоль) в CH_3CN (10.0 мл) добавляли EDCI (1.3 экв.) с последующим добавлением по каплям DIEA (4.0 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, и летучие вещества выпаривали. Остаток разбавляли 50 мл 10% карбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический раствор последовательно промывали водой, рассолом и высушивали над $MgSO_4$. Раствор фильтровали, и растворитель удаляли. Остаток очищали с получением 101 мг указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: (2S,4R)-N-((6-Бромпиридин-2-ил)метил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (S3)

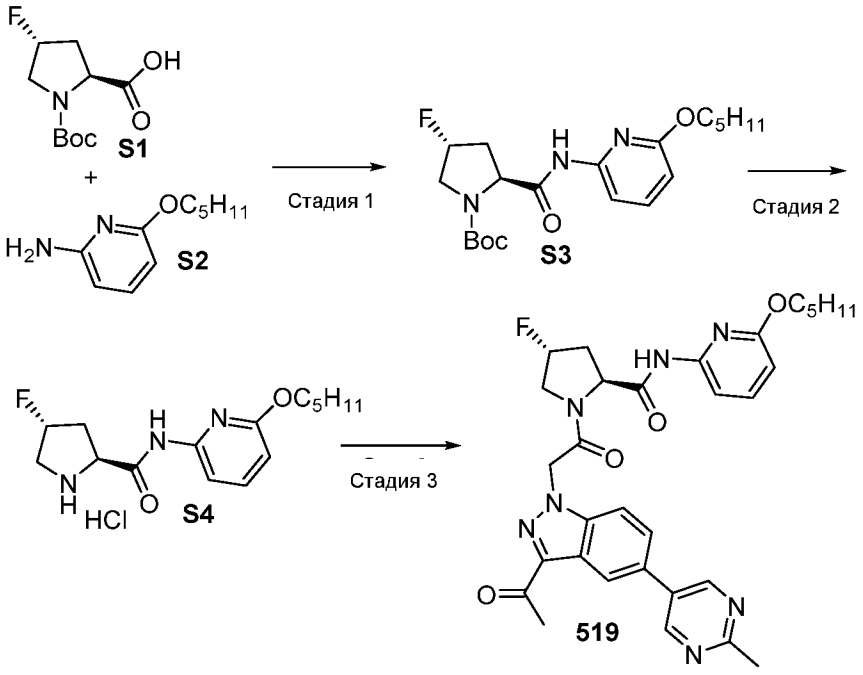
Трет-бутил (2S,4R)-2-(((6-бромпиридин-2-ил)метил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (100 мг) переносили в 4 н. HCl диоксан (3.0 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции, контролируемой с помощью ВЭЖХ, растворитель удаляли при пониженном давлении. Оставшийся остаток сразу использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((6-бромпиридин-2-ил)метил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (483)

К раствору (2S,4R)-N-((6-бромпиридин-2-ил)метил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида (0.24 ммоль) добавляли 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусную кислоту (62 мг, 0.20 ммоль) в DMF (3.0 мл), HATU (1.3 экв.) с последующим добавлением по каплям DIEA (4.0 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, и раствор очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 77.9 мг указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ2.00-2.16 (m, 1H), 2.47-2.53 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.84-3.97 (m, 1H), 4.12-4.23 (m, 1H), 4.25 (t, J=5.6 Гц, 1H), 4.39-4.44 (m, 1H), 5.40-5.78 (m, 3H), 7.16-7.187.23 (m, 1H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.75 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), ppm. ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): (основной) δ -176.35ppm. ЖХ (метод A): t_R = 1.37 мин. ЖХ/МС (ЭИ) *m/z:* [M + H]$^+$ 594.12.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(6-(пентилокси)пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (519)

Схема 179



Стадия 1: трет-Бутил (2S,4R)-4-фтор-2-((6-(пентилокси)пиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (S3)

В предварительно высушенную колбу помещали (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновую кислоту (583 мг, 2.50 ммоль), 6-(пентилокси)пиридин-2-амин (450 мг, 2.50 ммоль) и затем добавляли безводный DCM (12.0 мл). Колбу помещали на ледяную баню. К раствору добавляли сухой пиридин (0.61 мл, 7.5 ммоль) одной порцией с

последующим добавлением $POCl_3$ (0.48 мл, 5.0 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, и затем реакцию быстро охлаждали водой (15 мл). DCM слой собирали, и водную фазу экстрагировали DCM (15 мл×2). Объединенный DCM раствор промывали рассолом и высушивали над $MgSO_4$. Раствор фильтровали и концентрировали; полученный в результате остаток очищали с получением 904 мг целевого продукта.

Стадия 2: (2S,4R)-4-Фтор-N-(6-(пентилокси)пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (S4)

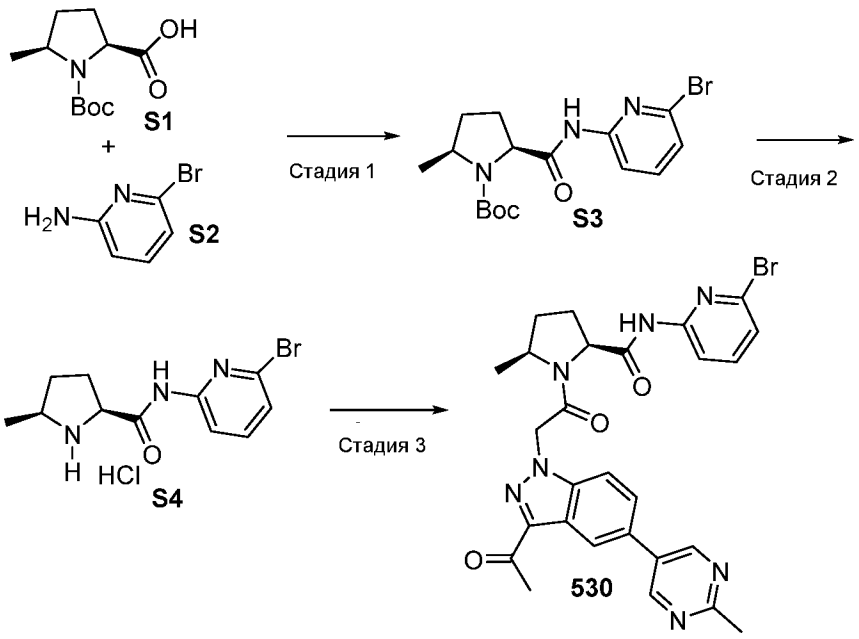
Трет-бутил (2S,4R)-4-фтор-2-((6-(пентилокси)пиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (904 мг) со Стадии 1 переносили в 4 н. HCl диоксан (8.0 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции, контролируемой с помощью ВЭЖХ, растворитель удаляли при пониженном давлении. Оставшийся остаток сразу использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(6-(пентилокси)пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (519)

В предварительно высушенную колбу помещали 2-(5-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-((метилсульфонил)карбамоил)-1H-индазол-1-ил)уксусную кислоту (217 мг, 0.70 ммоль), (2S,4R)-4-фтор-N-(6-(пентилокси)пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (308 мг, 0.84 ммоль), и затем добавляли безводный DCM (6.0 мл). Колбу помещали на ледяную баню. К раствору добавляли сухой пиридин (0.23 мл, 2.80 ммоль) одной порцией с последующим добавлением $POCl_3$ (70 мкл, 0.70 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, и затем реакцию быстро охлаждали водой (15 мл). DCM слой собирали, и водную фазу экстрагировали DCM (15 мл×2). Объединенный DCM раствор промывали рассолом и высушивали над $MgSO_4$. Раствор фильтровали и концентрировали; полученный в результате остаток очищали с получением 228 мг целевого продукта. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 0.78 (t, J=6.8 Гц, 3H), 1.22-1.27 (m, 4H), 1.56-1.62 (m, 2H), 2.01-2.18 (m, 1H), 2.43-2.52 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.97-4.00 (m, 1H), 4.09 (t, J=6.4 Гц, 2H), 4.13-4.21 (m, 1H), 4.69 (t, J=8.0 Гц, 1H), 5.50 (d, J=52.4 Гц, 1H), 5.55-5.78 (m, 2H), 6.38 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.52-7.55 (m, 2H), 7.77 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.95 (s,2H), 10.31 (s, 1H) ppm. ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ -175.67; ЖХ (метод A): t_R = 2.34 мин. ЖХ/МС (ЭИ) *m/z:* $[M + H]^+$ 588.24.

(2S,5S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамид (530)

Схема 180.



Стадия 1: трет-Бутил (2S,5S)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат (S3)

В предварительно высушенную колбу помещали (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (приобретена у Aldrich) (522 мг, 2.28 ммоль), 6-бромпиридин-2-амин (394 мг, 2.28 ммоль), и затем добавляли безводный DCM (15 мл). Колбу помещали на ледяную баню. К раствору добавляли сухой пиридин (0.37 мл, 4.56 ммоль) одной порцией с последующим добавлением $POCl_3$ (220 мкл, 2.28 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали в течение 4 часов при 0°C, и затем реакцию быстро охлаждали водой (15 мл). DCM слой собирали, и водную фазу экстрагировали DCM (15 мл×2). Объединенный DCM раствор промывали рассолом и высушивали над $MgSO_4$. Раствор фильтровали и концентрировали; полученный в результате остаток очищали с получением 737 мг чистого продукта.

Стадия 2: (2S,5S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (S4)

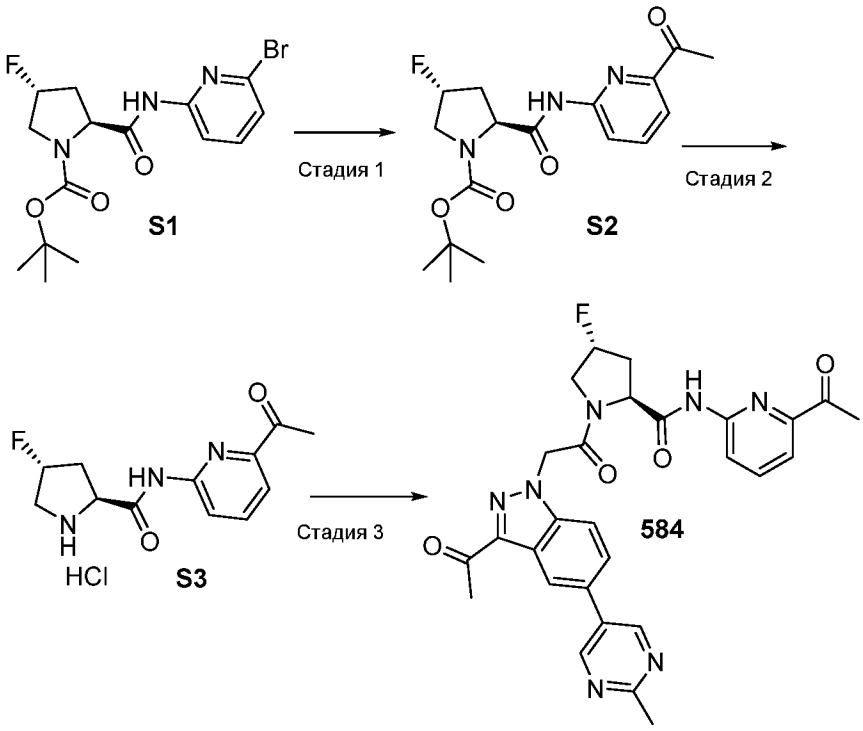
Трет-бутил (2S,5S)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат (737 мг) со Стадии 1 переносили в 4 н. HCl диоксан (2.0 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции, контролируемой с помощью ВЭЖХ, растворитель удаляли при пониженном давлении. Оставшийся остаток сразу использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3: (2S,5S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамид (530)

К раствору (2S,5S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида с предыдущей стадии добавляли 2-(5-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-((метилсульфонил)карбамоил)-1H-индазол-1-ил)уксусную кислоту (279 мг, 0.90 ммоль) в DMF (5.0 мл), HATU (1.1 экв.) с последующим добавлением по каплям DIEA (4.0 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, и летучие вещества выпаривали. Остаток разбавляли 50 мл 10% карбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический раствор последовательно промывали водой, рассолом и высушивали над $MgSO_4$. Раствор фильтровали, и растворитель удаляли. Остаток очищали с получением 208 мг указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 1.36 (d, J=6.4 Гц, 3H), 1.69-1.74 (m, 1H), 1.84-1.92 (m, 1H), 2.01-2.10 (m, 1H), 2.18-2.25 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 4.38-4.50 (m, 2H), 5.42-5.74 (m, 2H), 7.20 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.61 (t, J=8.0 Гц, 1H), 7.75-7.80 (m, 2H), 7.97 (d, J=8.4 Гц, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 10.82 (s, 1H) ppm. ЖХ (метод A): t_R = 1.90 мин. ЖХ/МС (ЭИ) *m/z:* $[M + H]^+$ 576.06, 578.09

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-ацетилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (584)

Схема 181



Стадия 1: трет-Бутил (2S,4R)-2-((6-ацетилпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S2)

К дегазированному раствору трет-бутил (2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (1.24 г, 3.12 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли трибутил(1-этоксивинил)олово (1.30 г, 1.21 мл, 3.59 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (0.1 экв.) в атмосфере аргона. Смесь нагревали при 100°C на протяжении ночи и затем охлаждали до комнатной температуры. К раствору добавляли водную HCl (1 н., 15 мл), и смесь перемешивали в течение 60 мин при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли, и остаток перемешивали с этилацетатом и водой. Органический слой отделяли от водной фазы и промывали рассолом. Органическую фазу высушивали над $MgSO_4$. Раствор фильтровали через короткий слой силикагеля. Фильтрат концентрировали, и остаток очищали с получением 925 мг указанного в заголовке продукта.

Стадия 2: (2S,4R)-N-(6-Ацетилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (S3)

Трет-бутил (2S,4R)-2-((6-ацетилпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (109 мг, 0.31 ммоль) со Стадии 1 переносили в 4 н. HCl диоксан (2.0 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции, контролируемой с помощью ВЭЖХ, растворитель удаляли при пониженном давлении. Оставшийся остаток сразу использовали без дополнительной очистки.

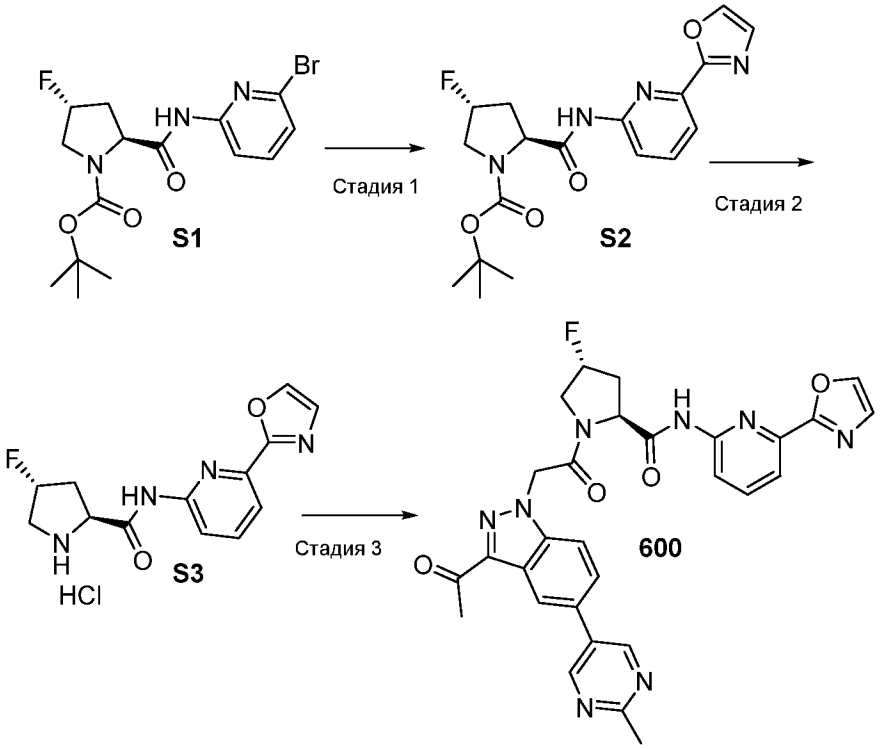
Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-ацетилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (584)

К раствору (2S,4R)-N-(6-ацетилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида (0.31 ммоль) добавляли 2-(5-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-((метилсульфонил)карбамоил)-1H-индазол-1-ил)уксусную кислоту (96 мг, 0.31 ммоль) в DMF (2.0 мл), HATU (1.3 экв.) с последующим добавлением по каплям DIEA (4.0 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, и раствор очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 95.3 мг указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.04-2.22 (m, 1H), 2.48-2.65 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.89-4.02 (m, 1H), 4.14-4.23 (m, 1H), 4.74 (t, J=8.0 Гц, 1H), 5.50 (d, J=52.4 Гц, 1H), 5.57-5.80 (m, 2H), 7.56 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.87 (t, J=8.0 Гц, 1H), 8.17 (d, J=8.0 Гц, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.95 (s,1H), 10.76 (s, 1H) ppm. ^{19}F

ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ -175.66; ЖХ (метод A): t_R = 1.43 мин. ЖХ/МС (ЭИ) *m/z:* $[M + H]^+$ 544.14.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(6-(оксазол-2-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (600)

Схема 182



Стадия 1: трет-Бутил (2S,4R)-4-фтор-2-((6-(оксазол-2-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (S2)

К дегазированному раствору трет-бутил (2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (400 мг, 1.03 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли 2-(трибутилстаннил)оксазол (406 мг, 1.15 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (0.1 экв.) в атмосфере аргона. Смесь нагревали при 100°C на протяжении ночи и затем охлаждали до комнатной температуры. Летучие вещества удаляли, и остаток перемешивали с этилацетатом и водой. Органический слой отделяли от водной фазы и промывали рассолом. Органическую фазу высушивали над $MgSO_4$. Раствор фильтровали через короткий слой силикагеля. Фильтрат концентрировали, и остаток очищали с получением 337 мг указанного в заголовке продукта.

Стадия 2: (2S,4R)-4-Фтор-N-(6-(оксазол-2-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (S3)

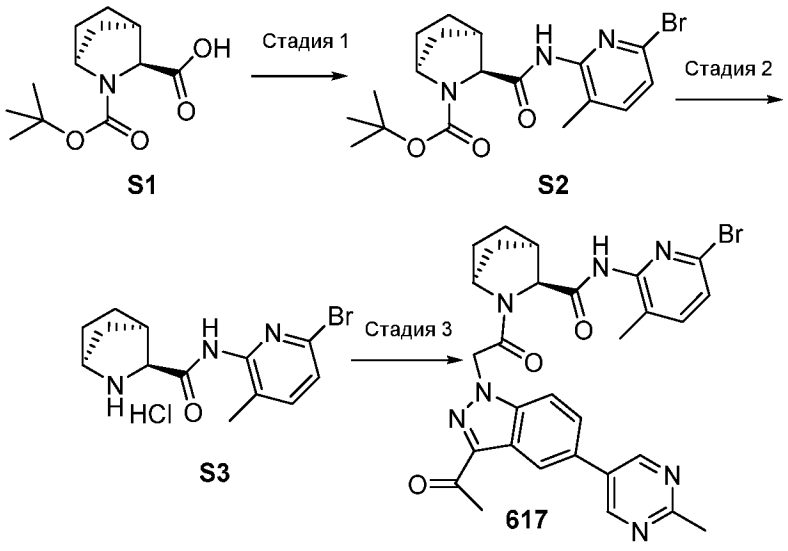
Трет-бутил (2S,4R)-4-фтор-2-((6-(оксазол-2-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (337 мг) со Стадии 1 переносили в 4 н. HCl диоксан (2.0 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции, контролируемой с помощью ВЭЖХ, растворитель удаляли при пониженном давлении. Оставшийся остаток сразу использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(6-(оксазол-2-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (600)

К раствору (2S,4R)-4-фтор-N-(6-(оксазол-2-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида (200 мг, 0.64 ммоль) добавляли 2-(5-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-((метилсульфонил)карбамоил)-1H-индазол-1-ил)уксусную кислоту (0.64 ммоль) в DMF (2.0 мл), HATU (292 мг, 0.77 ммоль) с последующим добавлением по каплям DIEA (4.0 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, и раствор очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 65.5 мг указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.11-2.29 (m, 1H), 2.53-2.63 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3. 98-4.11 (m, 1H), 4.21-4.30 (m, 1H), 4.80 (t, J=8.0 Гц, 1H), 5.57 (d, J=52.4 Гц, 1H), 5.64-5.87 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.78-7.88 (m, 3H), 7.93 (t, J=8.0 Гц, 1H), 8.16 (d, J=8.0 Гц, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 11.00 (s, 1H) ppm. ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ -175.60; ЖХ (метод A): t_R = 1.39 мин. ЖХ/МС (ЭИ) *m/z:* $[M + H]^+$ 569.27.

(3S,4S)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксамид (617)

Схема 183



Стадия 1: трет-Бутил (3S,4S)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (S2)

В предварительно высушенную колбу помещали (3S,4S)-2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоновую кислоту (48 мг, 0.2 ммоль), 6-бром-3-метилпиридин-2-амин (37 мг, 0.2 ммоль) и затем добавляли безводный DCM (5 мл). Колбу помещали на ледяную баню. К раствору добавляли сухой пиридин (50 мкл, 0.6 ммоль) одной порцией с последующим добавлением $POCl_3$ (20 мкл, 0.2 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре, и затем реакцию быстро охлаждали водой (5 мл). DCM слой собирали, и водную фазу экстрагировали DCM (10 мл×2). Объединенный DCM раствор промывали рассолом и высушивали над $MgSO_4$. Раствор фильтровали и концентрировали; полученный в результате остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: (3S,4S)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксамид гидрохлорид (S3)

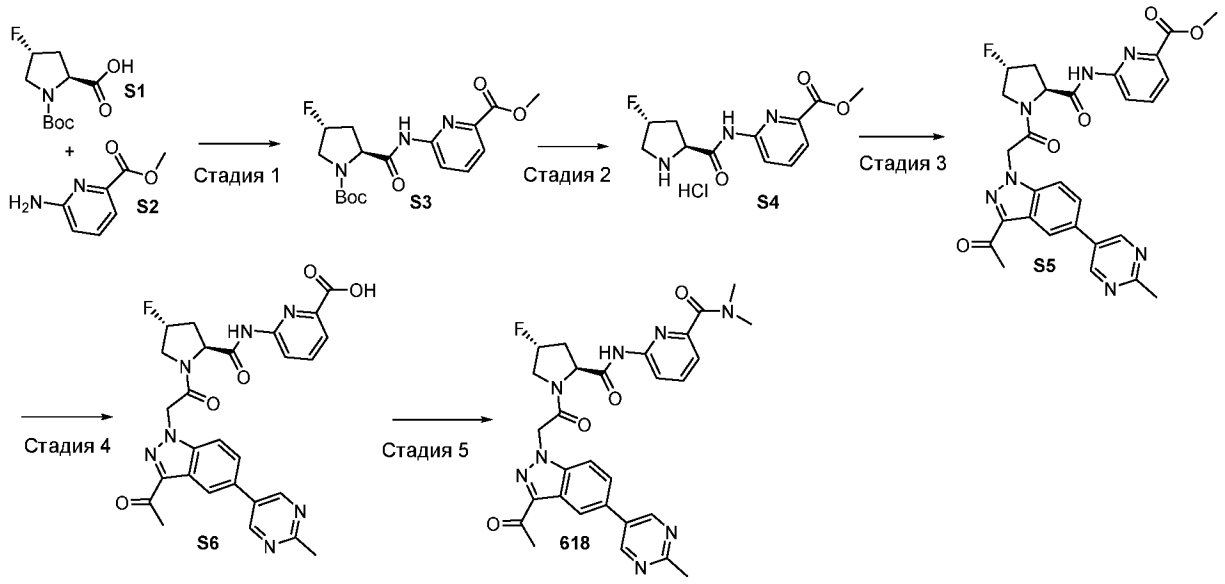
трет-Бутил (3S,4S)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат со Стадии 1 переносили в 4 н. HCl диоксан (2.0 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции, контролируемой с помощью ВЭЖХ, растворитель удаляли при пониженном давлении. Оставшийся остаток сразу использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3: (3S,4S)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксамид (617)

К раствору (3S,4S)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксамида гидрохлорида (0.2 ммоль) добавляли 2-(5-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-((метилсульфонил)карбамоил)-1H-индазол-1-ил)уксусную кислоту (47 мг, 0.15 ммоль) в DMF (3.0 мл), HATU (1.3 экв.) с последующим добавлением по каплям DIEA (4.0 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, и раствор очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 32.4 мг указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ1.53-1.64 (m, 3H), 1.74-1.85 (m, 2H), 1.88-1.91 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.88 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 5.50-5.80 (m, 2H), 7.42 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.61 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.81-7. 86 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 10.23 (s, 1H) ppm. ЖХ (метод A): t_R = 1.67 мин. ЖХ/МС (ЭИ) *m/z:* $[M + H]^+$ 604.27.

6-((2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)-N,N-диметилпиколинамид (618)

Схема 184



Стадия 1: Метил 6-((2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)пиколинат (S3)

В предварительно высушенную колбу помещали (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновую кислоту (1.17 г, 5.0 ммоль), метил 6-аминопиколинат (837 мг, 5.5 ммоль) и затем добавляли безводный DCM (20 мл). Колбу помещали на ледяную баню. К раствору добавляли сухой пиридин (0.81 мл, 10.0 ммоль) одной порцией с последующим добавлением $POCl_3$ (0.48 мл, 5.0 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, и затем реакцию быстро охлаждали водой (15 мл). DCM слой собирали, и водную фазу экстрагировали DCM (15 мл×2). Объединенный DCM раствор промывали рассолом и высушивали над $MgSO_4$. Раствор фильтровали и концентрировали; полученный в результате остаток очищали с получением 1.65 г целевого продукта.

Стадия 2: Метил 6-((2S,4R)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)пиколинат гидрохлорид (S4)

Метил 6-((2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)пиколинат (1.65 г) со Стадии 1 переносили в 4 н. HCl диоксан (8.0 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции, контролируемой с помощью ВЭЖХ, растворитель удаляли при пониженном давлении. Оставшийся остаток сразу использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3: Метил 6-((2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)пиколинат (S5)

К раствору метил 6-((2S,4R)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)пиколината гидрохлорида (1.06 г, 3.50 ммоль) добавляли 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусную кислоту (1.08 г, 3.50 ммоль) в DMF (10.0 мл), HATU (1.52 г, 4.0 ммоль) с последующим добавлением по каплям DIEA (1.81 г, 2.50 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, и летучие вещества выпаривали. Остаток разбавляли 50 мл 10% карбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический раствор последовательно промывали водой, рассолом и высушивали над $MgSO_4$. Раствор фильтровали, и растворитель удаляли. Остаток очищали с получением 1.75 г указанного в заголовке соединения.

Стадия 4: 6-((2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)пиколиновая кислота (S6)

Метил 6-((2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)пиколинат (1.75 г, 3.13 ммоль) растворяли в смеси CH_3OH-THF-H_2O (5 мл-5 мл-5 мл) и обрабатывали LiOH (225 мг, 9.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Летучие вещества выпаривали под пониженным давлением, и оставшийся остаток подкисляли 10% лимонной кислотой (10 мл). Твердое вещество собирали, промывали водой, и высушивали для использования на следующей стадии.

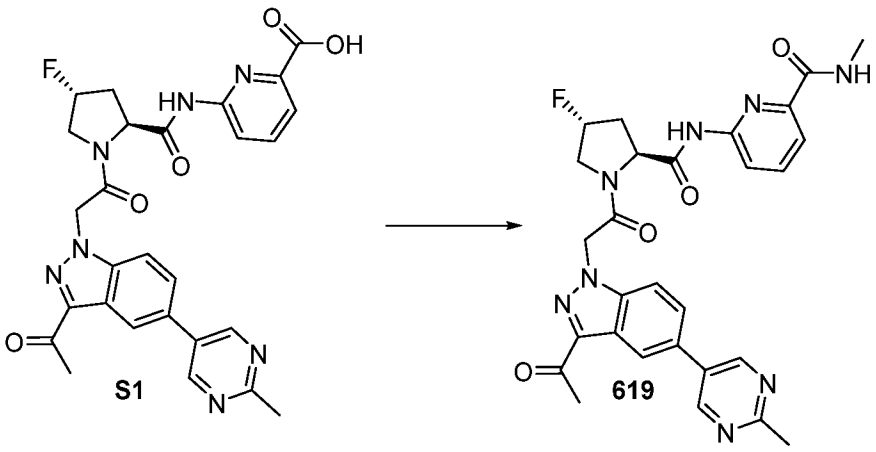
Стадия 5: 6-((2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)-N,N-диметилпиколинамид (618)

К раствору 6-((2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)пиколиновой кислоты (134 мг, 0.25 ммоль) добавляли диметиламин гидрохлорид (41 мг, 0.50 ммоль) в DMF (3.0 мл), HATU (114 мг, 0.30 ммоль) с последующим добавлением по каплям DIEA (4.0 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, и раствор очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 104.4 мг указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.10-2.27 (m, 1H), 2.50-2.61 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.98-4.11 (m, 1H), 4.20-4.29 (m, 1H), 4.70 (t, J=8.0 Гц, 1H), 5.59 (d, J=52.4 Гц, 1H), 5.67-5.87 (m, 2H), 7.17 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.79-7.88 (m, 3H), 8.07 (d, J=8.4 Гц, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 10.87 (s, 1H) ppm. ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6):

(основной ротамер) δ -175.70; ЖХ (метод А): t_R = 1.20 мин. ЖХ/МС (ЭИ) *m/z:* [M + H]$^+$ 573.33.

6-((2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)-N-метилпиколинамид (619)

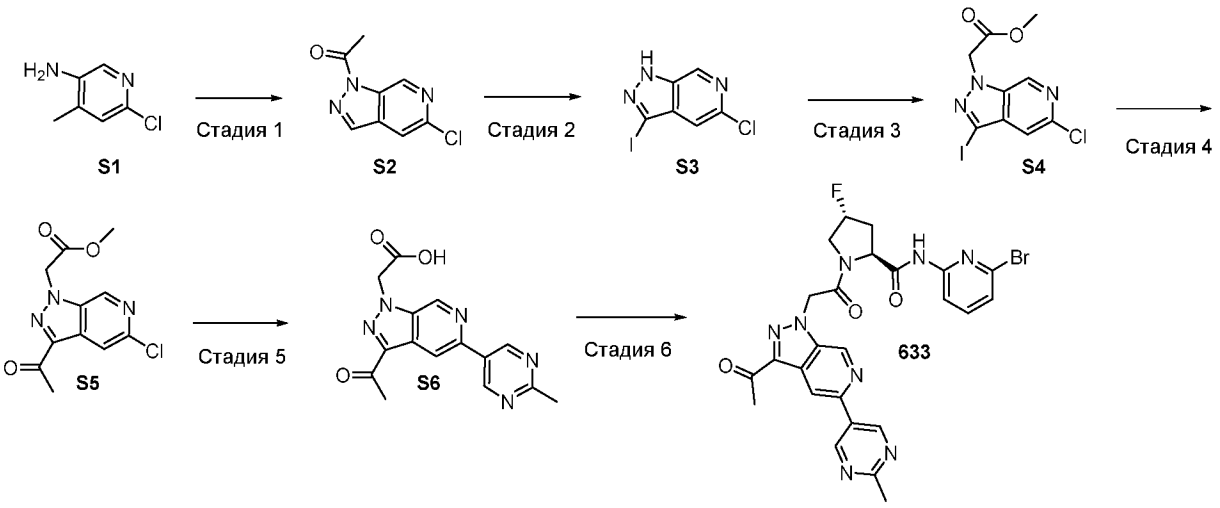
Схема 185



К раствору 6-((2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)пиколиновой кислоты (134 мг, 0.25 ммоль), метиламина гидрохлорида (34 мг, 0.50 ммоль) в DMF (3.0 мл) добавляли HATU (114 мг, 0.30 ммоль) с последующим добавлением по каплям DIEA (4.0 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, и раствор очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 104.4 мг указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.13-2.30 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.82 (d, J=4.8 Гц, 3H), 3.97-4.10 (m, 1H), 4.22-4.31 (m, 1H), 4.74 (t, J=8.0 Гц, 1H), 5.58 (d, J=52.4 Гц, 1H), 5.68-5.87 (m, 2H), 7.67 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.93 (t, J=8.0 Гц, 1H), 8.15 (d, J=8.4 Гц, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 10.74 (s, 1H) ppm. ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ -175.65; ЖХ (метод А): t_R = 1.21 мин. ЖХ/МС (ЭИ) *m/z:* [M + H]$^+$ 559.33.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (633)

Схема 186.



Стадия 1: 1-(5-Хлор-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)этан-1-он (S2)

К суспензии 6-хлор-4-метилпиридин-3-амина (10.0 г, 70 ммоль) в толуоле (110 мл) добавляли KOAc (8.2 г, 84.0 ммоль) одной порцией с последующим добавлением Ac_2O (84 ммоль). Смесь нагревали при 70°C на протяжении ночи. Затем к смеси добавляли изоамилнитрит (10.4 мл, 77 ммоль). Смесь нагревали при 95°C в течение 30 ч в атмосфере Ar. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через короткую пробку целита, и остаток промывали этилацетатом. Объединенный раствор концентрировали, и полученный в результате остаток очищали с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: 5-Хлор-3-иод-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин (S3)

К раствору 1-(5-хлор-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)этан-1-она (2.12 г, 10.83 ммоль) в безводном метаноле (30.0 мл) добавляли метоксид натрия (25% в метаноле) (5.0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, и затем добавляли иод (3.30 г) одной порцией. Смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч. Летучие вещества удаляли, и остаток смешивали с этилацетатом и фильтровали через короткий слой силикагеля. Фильтрат концентрировали, и полученное в результате твердое вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: Метил 2-(5-хлор-3-иод-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетат (S4)

К раствору 5-хлор-3-иод-1H-пиразоло[3,4-c]пиридина, полученного на предыдущей стадии в CH_3CN (30 мл), добавляли метил 2-бромацетат (2.0 г, 1.23 мл, 13.0 ммоль) и твердый карбонат калия (4.50 г, 33.0 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником на масляной бане на протяжении ночи в атмосфере Ar. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через пробку целита. Твердый осадок на фильтре промывали

дополнительным CH_3CN (20 мл), и объединенный раствор концентрировали. Остаток очищали с получением 1.83 г целевого продукта.

Стадия 4: Метил 2-(3-ацетил-5-хлор-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетат (S5)

К дегазированному раствору метил 2-(5-хлор-3-иод-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетата (1.83 г, 5.2 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли трибутил(1-этоксивинил)олово (1.93 мл, 5.72 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (500 мг) в атмосфере аргона. Смесь нагревали при 100°C на протяжении ночи и затем охлаждали до комнатной температуры. К раствору добавляли водную HCl (1 н., 15 мл), и смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли, и остаток перемешивали с этилацетатом и водой. Органический слой отделяли от водной фазы и промывали рассолом. Органическую фазу высушивали над $MgSO_4$. Раствор фильтровали через короткий слой силикагеля. Фильтрат концентрировали, и остаток очищали с получением 987 мг указанного в заголовке продукта.

Стадия 5: 2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)уксусная кислота (S6)

Метил 2-(3-ацетил-5-хлор-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетат (670 мг, 2.50 ммоль), 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (609 мг, 2.76 ммоль) и K_3PO_4 (1.60 г, 7.50 ммоль) перемешивали в сорастворителе диоксан (16 мл) и H_2O (4 мл). Смесь дегазировали и заполняли аргоном. К смеси добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (0.1 экв.) в атмосфере Ar. Реакцию нагревали на масляной бане (125°C) в течение 30 ч. Реакцию охлаждали до комнатной температуры, и летучие вещества выпаривали. Оставшиеся вещества очищали с получением 240 мг указанного в заголовке продукта.

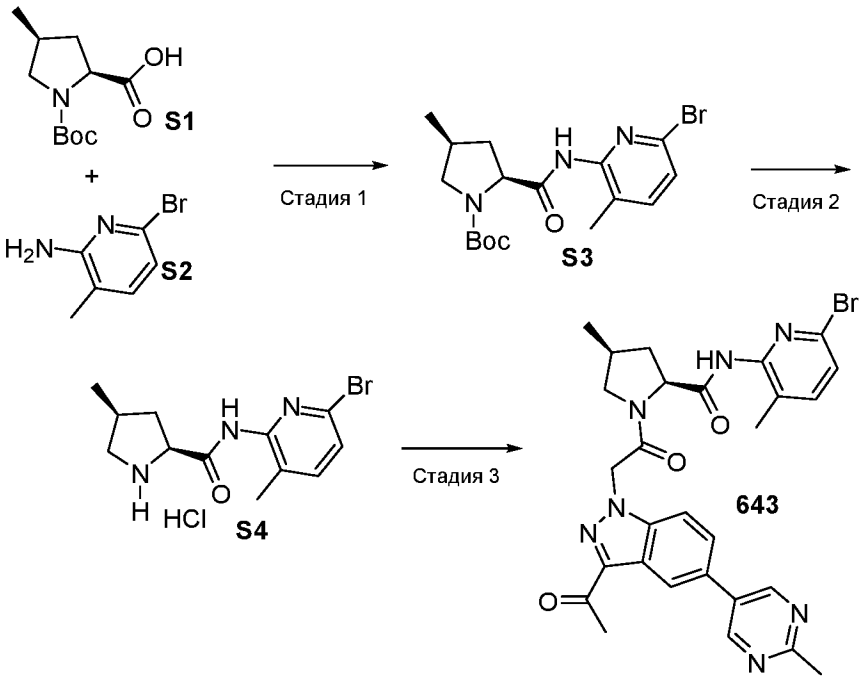
Стадия 6: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (633)

К раствору (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида (117 мг, 0.32 ммоль) добавляли 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)уксусную кислоту (0.32 ммоль) в DMF (3.0 мл), HATU (146 мг, 0.38 ммоль) с последующим добавлением по каплям DIEA (4.0 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, и раствор очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 118.4 мг указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ2.10-2.27 (m, 1H), 2.54-2.65 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 4.00-4.13 (m, 1H), 4.20-4.28 (m, 1H), 4.71 (t, J=8.4 Гц, 1H),

5.55 (d, J=52.4 Гц, 1H), 5.78-6.00 (m, 2H), 7.30 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.70 (t, J=8.0 Гц, 1H), 8.02 (d, J=8.0 Гц, 1H), 8.58(s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 11.02 (s, 1H) ppm; ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ -175.65; ЖХ (метод A): t_R = 1.57 мин. ЖХ/МС (ЭИ) *m/z:* [M + H]$^+$ 581.24, 583.27.

(2S,4S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-метилпирролидин-2-карбоксамид (643)

Схема 187



Стадия 1: трет-Бутил (2S,4S)-2-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилат (S3)

В предварительно высушенную колбу помещали (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (приобретена у Aldrich) (230 мг, 1.0 ммоль), 6-бром-3-метилпиридин-2-амин (188 мг, 1.0 ммоль) и затем добавляли безводный DCM (15 мл). Колбу помещали на ледяную баню. К раствору добавляли сухой пиридин (0.25 мл, 3.0 ммоль) одной порцией с последующим добавлением $POCl_3$ (100 мкл, 1.0 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали в течение 4 часов при 0°C, и затем реакцию быстро охлаждали водой (15 мл). DCM слой собирали, и водную фазу экстрагировали DCM (15 мл×2). Объединенный DCM раствор промывали рассолом и высушивали над $MgSO_4$. Раствор фильтровали и концентрировали; полученный в результате остаток очищали с получением 194 мг чистого продукта. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 1.06 (d, J=6.4

Гц, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.38-1.49 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.15-2.25 (m, 1H), 2.42-2.50 (m, 1H), 2.84-2.90 (m, 1H), 3.61-3.65 (m, 1H), 4.28 (t, J=8.0 Гц, 1H), 7.43 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.63 (t, J=7.6 Гц, 1H), 10.25 ppm. ЖХ (метод A): t_R = 2.00 мин. ЖХ/МС (ЭИ) *m/z:* $[M + H]^+$ 398.25.

Стадия 2: (2S,4S)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-метилпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (S4)

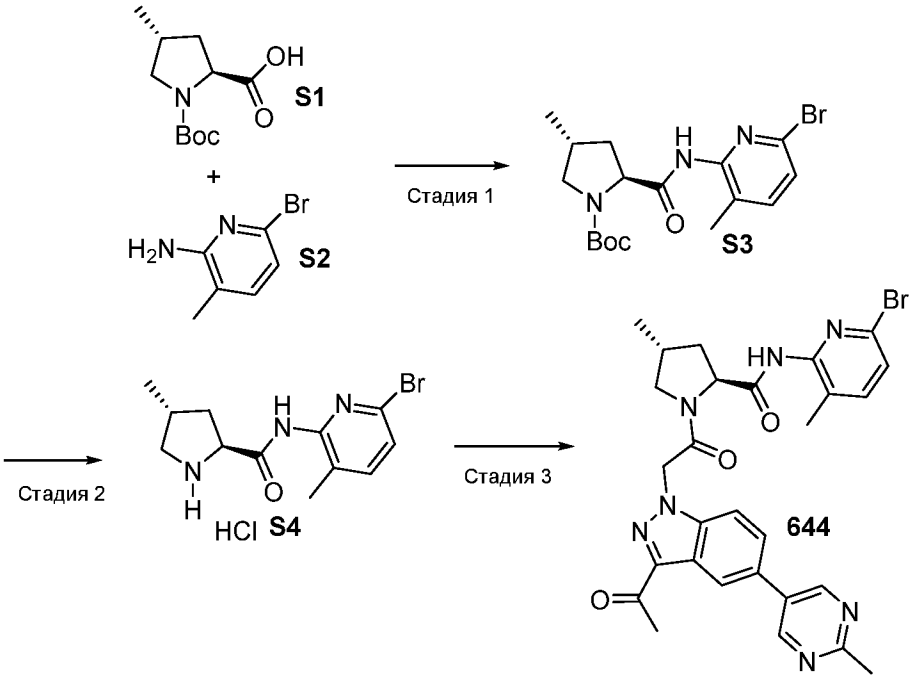
Трет-бутил (2S,4S)-2-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилат (182 мг, 0.456 ммоль) со Стадии 1 переносили в 4 н. HCl диоксан (2.0 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции, контролируемой с помощью ВЭЖХ, растворитель удаляли при пониженном давлении. Оставшийся остаток сразу использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3: (2S,4S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-метилпирролидин-2-карбоксамид (643)

К раствору (2S,4S)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-метилпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида (0.456 ммоль) с предыдущей стадии добавляли 2-(5-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-((метилсульфонил)карбамоил)-1H-индазол-1-ил)уксусную кислоту (140 мг, 0.45 ммоль) в DMF (3.0 мл), HATU (190 мг) с последующим добавлением по каплям DIEA (4.0 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, и летучие вещества выпаривали. Остаток разбавляли 50 мл 10% карбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический раствор последовательно промывали водой, рассолом и высушивали над $MgSO_4$. Раствор фильтровали, и растворитель удаляли. Остаток очищали с получением 186.2 мг указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 1.14 (d, J=6.4 Гц, 3H), 1.50-1.59 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 2.39-2.48 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.26-3.33 (m, 1H), 4.07 (t, J=7.6 Гц, 1H), 4.44 (t, J=8.0 Гц, 1H), 5.53-5.75 (m, 2H), 7.42 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.52 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.83 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 10.34 (s, 1H) ppm. ЖХ (метод A): t_R = 1.67 мин. ЖХ/МС (ЭИ) *m/z:* $[M + H]^+$ 590.34, 592.30.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-метилпирролидин-2-карбоксамид (644)

Схема 188



Стадия 1: трет-Бутил (2S,4R)-2-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилат (S3)

В предварительно высушенную колбу помещали (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (приобретена у Synthonix) (230 мг, 1.0 ммоль), 6-бром-3-метилпиридин-2-амин (188 мг, 1.0 ммоль) и затем добавляли безводный DCM (15 мл). Колбу помещали на ледяную баню. К раствору добавляли сухой пиридин (0.25 мл, 3.0 ммоль) одной порцией с последующим добавлением $POCl_3$ (100 мкл, 1.0 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали в течение 4 часов при 0°C, и затем реакцию быстро охлаждали водой (15 мл). DCM слой собирали, и водную фазу экстрагировали DCM (15 мл×2). Объединенный DCM раствор промывали рассолом и высушивали над $MgSO_4$. Раствор фильтровали и концентрировали; полученный в результате остаток очищали с получением 227 мг чистого продукта. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 0.99 (d, J=6.4 Гц, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.82-1.93 (m, 1H), 2.02-2.06 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.30-2.37 (m, 1H), 2.86 (t, J=8.0 Гц, 1H), 3.57-3.61 (m, 1H), 4.35 (t, J=8.0 Гц, 1H), 7.43 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.63 (t, J=7.6 Гц, 1H), 10.25 ppm. ЖХ (метод A): t_R = 2.04 мин. ЖХ/МС (ЭИ) *m/z:* $[M + H]^+$ 398.25.

Стадия 2: (2S,4R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-метилпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (S4)

Трет-бутил (2S,4R)-2-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилат (227 мг, 0.57 ммоль) со Стадии 1 переносили в 4 н. HCl диоксан (2.0 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч.

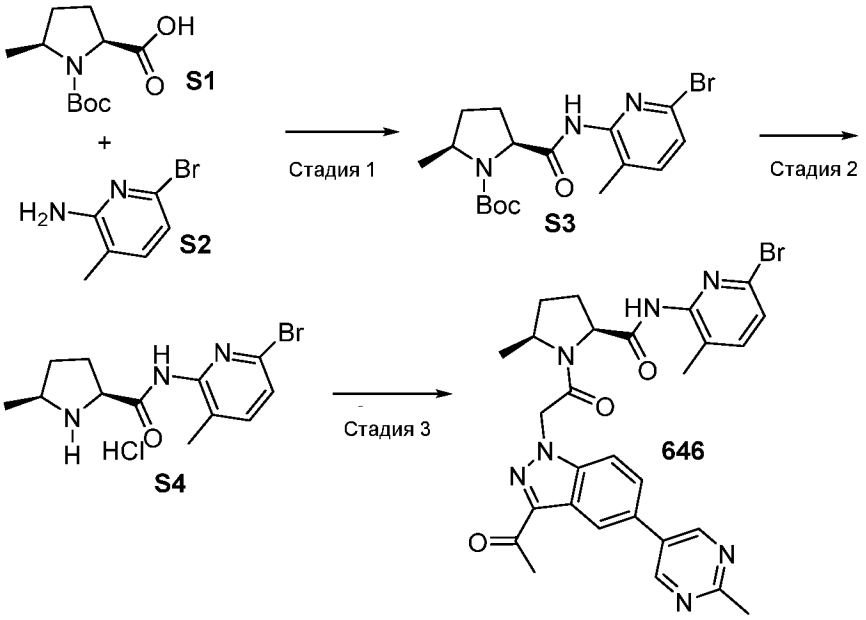
После завершения реакции, контролируемой с помощью ВЭЖХ, растворитель удаляли при пониженном давлении. Оставшийся остаток сразу использовали без дополнительной очистки. ЖХ (метод А): t_R = 0.63 мин. ЖХ/МС (ЭИ) *m/z:* $[M + H]^+$ 298.14.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-метилпирролидин-2-карбоксамид (644)

К раствору (2S,4R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-метилпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида (0.456 ммоль) с предыдущей стадии добавляли 2-(5-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-((метилсульфонил)карбамоил)-1H-индазол-1-ил)уксусную кислоту (177 мг, 0.57 ммоль) в DMF (3.0 мл), HATU (217 мг) с последующим добавлением по каплям DIEA (4.0 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, и летучие вещества выпаривали. Остаток разбавляли 50 мл 10% карбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический раствор последовательно промывали водой, рассолом и высушивали над $MgSO_4$. Раствор фильтровали, и растворитель удаляли. Остаток очищали с получением 270.4 мг указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 1.12 (d, J=6.4 Гц, 3H), 1.87-1.92 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 2.10-2.15 (m, 1H), 2.52-2.58 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.31-3.37 (m, 1H), 4.04 (t, J=7.6 Гц, 1H), 4.55 (d, J=7.6 Гц, 1H), 5.60-5.80 (m, 2H), 7.44 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.62 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.83 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 10.28 (s, 1H) ppm. ЖХ (метод А): t_R = 1.70 мин. ЖХ/МС (ЭИ) *m/z:* $[M + H]^+$ 590.27, 592.30.

(2S,5S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамид (646)

Схема 189



Стадия 1: трет-Бутил (2S,5S)-2-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат (S3)

В предварительно высушенную колбу помещали (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (приобретена у Aldrich) (230 мг, 1.0 ммоль), 6-бром-3-метилпиридин-2-амин (188 мг, 1.0 ммоль) и затем добавляли безводный DCM (15 мл). Колбу помещали на ледяную баню. К раствору добавляли сухой пиридин (0.25 мл, 3.0 ммоль) одной порцией с последующим добавлением $POCl_3$ (100 мкл, 1.0 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали в течение 4 часов при 0°C, и затем реакцию быстро охлаждали водой (15 мл). DCM слой собирали, и водную фазу экстрагировали DCM (15 мл×2). Объединенный DCM раствор промывали рассолом и высушивали над $MgSO_4$. Раствор фильтровали и концентрировали; полученный в результате остаток очищали с получением 310.0 мг чистого продукта. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 1.21 (d, J=6.4 Гц, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.97-2.00 (m, 2H), 1.57 (s, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.15-2.22 (m, 1H), 3.88 (s, 1H), 4.35 (t, J=8.0 Гц, 1H), 7.43 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.63 (t, J=7.6 Гц, 1H), 10.23 ppm. ЖХ (метод A): t_R = 2.11 мин. ЖХ/МС (ЭИ) *m/z:* $[M + H]^+$ 398.25.

Стадия 2: (2S,5S)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (S4)

Трет-бутил (2S,5S)-2-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат (310 мг, 0.78 ммоль) со Стадии 1 переносили в 4 н. HCl диоксан (2.0 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции, контролируемой с помощью ВЭЖХ, растворитель удаляли при

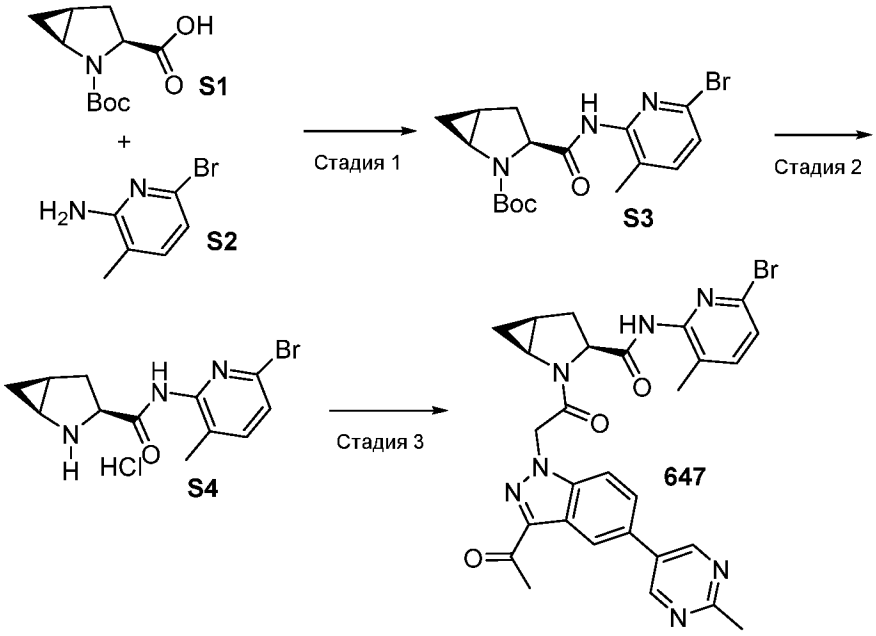
пониженном давлении. Оставшийся остаток сразу использовали без дополнительной очистки. ЖХ (метод А): t_R =0.51 мин. ЖХ/МС (ЭИ) *m/z:* $[M + H]^+$ 298.14.

Стадия 3: (2S,5S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамид (646)

К раствору (2S,5S)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида (0.456 ммоль) с предыдущей стадии добавляли 2-(5-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-((метилсульфонил)карбамоил)-1H-индазол-1-ил)уксусную кислоту (140 мг, 0.45 ммоль) в DMF (3.0 мл), HATU (190 мг) с последующим добавлением по каплям DIEA (4.0 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, и летучие вещества выпаривали. Остаток разбавляли 50 мл 10% карбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический раствор последовательно промывали водой, рассолом и высушивали над $MgSO_4$. Раствор фильтровали, и растворитель удаляли. Остаток очищали с получением 300.7 мг указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 1.42 (d, J=6.4 Гц, 3H), 1.78-1.80 (m, 1H), 1.97-2.04 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.08-2.13 (m, 1H), 2.27-2.34 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 4.48-4.52 (m, 2H), 5.50-5.83 (m, 2H), 7.51 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.59 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.80-7.89 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 10.33 (s, 1H) ppm. ЖХ (метод А): t_R = 1.70 мин. ЖХ/МС (ЭИ) *m/z:* $[M + H]^+$ 590.34, 592.30.

(1S,3S,5S)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (647)

Схема 190



Стадия 1: трет-Бутил (1S,3S,5S)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (S3)

В предварительно высушенную колбу помещали (1S,3S,5S)-2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновую кислоту (228 мг, 1.0 ммоль), 6-бром-3-метилпиридин-2-амин (188 мг, 1.0 ммоль) и затем добавляли безводный DCM (15 мл). Колбу помещали на ледяную баню. К раствору добавляли сухой пиридин (0.25 мл, 3.0 ммоль) одной порцией с последующим добавлением $POCl_3$ (100 мкл, 1.0 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали в течение 4 часов при 0°C, и затем реакцию быстро охлаждали водой (15 мл). DCM слой собирали, и водную фазу экстрагировали DCM (15 мл×2). Объединенный DCM раствор промывали рассолом и высушивали над $MgSO_4$. Раствор фильтровали и концентрировали; полученный в результате остаток очищали с получением 302.0 мг чистого продукта. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 0.62-0.64 (m, 1H), 0.97 (s, br, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.49-1.58 (m, 1H), 1.90-1.96 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.54-2.69 (m, 1H), 3.37-3.41 (m, 1H), 4.66 (t, J=11.2 Гц, 1H), 7.43 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.63 (t, J=7.6 Гц, 1H), 10.31 ppm. ЖХ (метод A): t_R = 2.01 мин. ЖХ/МС (ЭИ) *m/z:* $[M + H]^+$ 396.15, 398.25.

Стадия 2: (1S,3S,5S)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид гидрохлорид (S4)

Трет-бутил (1S,3S,5S)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (302 мг, 0.762 ммоль) со Стадии 1 переносили в 4 н. HCl диоксан (2.0 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной

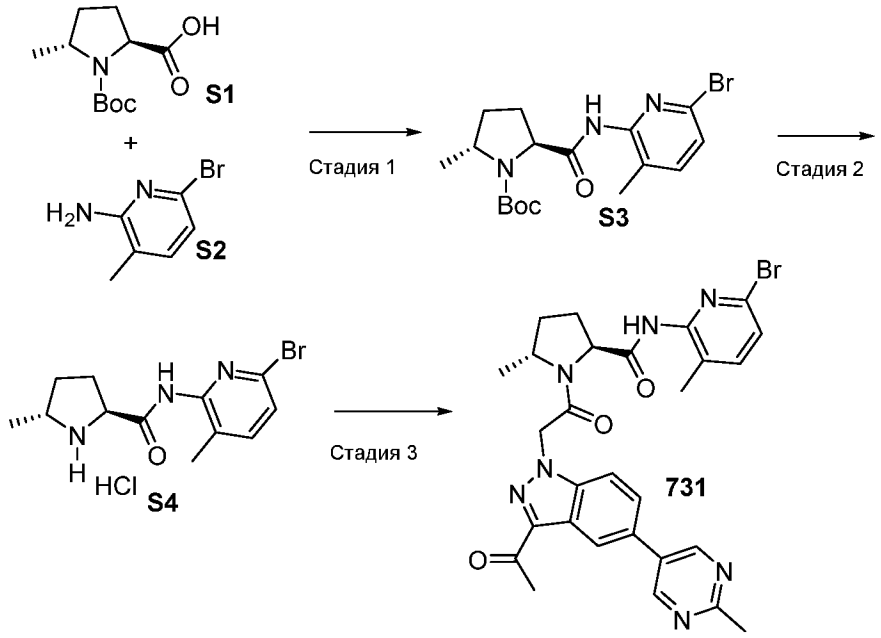
температуре в течение 2 ч. После завершения реакции, контролируемой с помощью ВЭЖХ, растворитель удаляли при пониженном давлении. Оставшийся остаток сразу использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3: (1S,3S,5S)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (647)

К раствору (1S,3S,5S)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида гидрохлорида (225 мг, 0.61 ммоль) с предыдущей стадии добавляли 2-(5-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-((метилсульфонил)карбамоил)-1H-индазол-1-ил)уксусную кислоту (189 мг, 0.61 ммоль) в DMF (3.0 мл), HATU (255 мг, 0.67 ммоль) с последующим добавлением по каплям DIEA (4.0 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, и летучие вещества выпаривали. Остаток разбавляли 50 мл 10% карбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический раствор последовательно промывали водой, рассолом и высушивали над $MgSO_4$. Раствор фильтровали, и растворитель удаляли. Остаток очищали с получением 230.5 мг указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 0.89-0.94 (m, 1H), 1.10-1.24 (m, 1H), 1.81-1.87 (m, 1H), 1.97-2.04 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.67-2.69 (m, 1H), 3.86-3.88 (m, 1H), 4.90 (d, J=11.2 Гц, 1H), 5.59-6.03 (m, 2H), 7.41 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.59 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.79-7.87 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 10.37 (s, 1H) ppm. ЖХ (метод A): t_R = 1.67 мин. ЖХ/МС (ЭИ) *m/z:* $[M + H]^+$ 590.20.

(2S,5R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамид (731)

Схема 191



Стадия 1: трет-Бутил (2S,5R)-2-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилат (S3)

В предварительно высушенную колбу помещали (2S,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (230 мг, 1.0 ммоль), 6-бром-3-метилпиридин-2-амин (188 мг, 1.0 ммоль), и затем добавляли безводный DCM (15 мл). Колбу помещали на ледяную баню. К раствору сухой добавляли пиридин (0.25 мл, 3.0 ммоль) одной порцией с последующим добавлением $POCl_3$ (100 мкл, 1.0 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали в течение 4 часов при 0°C, и затем реакцию быстро охлаждали водой (15 мл). DCM слой собирали, и водную фазу экстрагировали DCM (15 мл×2). Объединенный DCM раствор промывали рассолом и высушивали над $MgSO_4$. Раствор фильтровали и концентрировали; полученный в результате остаток очищали с получением 188 мг чистого продукта. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 1.12 (t, J=8.8 Гц, 3H), 1.34 (s, 9H), 1.46-1.55 (m, 1H), 1.84-1.91 (m, 1H), 2.02-2.08 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.28-2.37 (m, 1H), 3.95-4.02 (m, 1H), 4.35 (t, J=8.8 Гц, 1H), 7.43 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.62 (t, J=7.6 Гц, 1H), 10.26 ppm. ЖХ (метод A): t_R = 2.10 мин. ЖХ/МС (ЭИ) *m/z:* $[M + H]^+$ 398.25.

Стадия 2: (2S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (S4)

Трет-бутил (2S,5R)-2-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилат (310 мг, 0.78 ммоль) со Стадии 1 переносили в 4 н. HCl диоксан (2.0 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч.

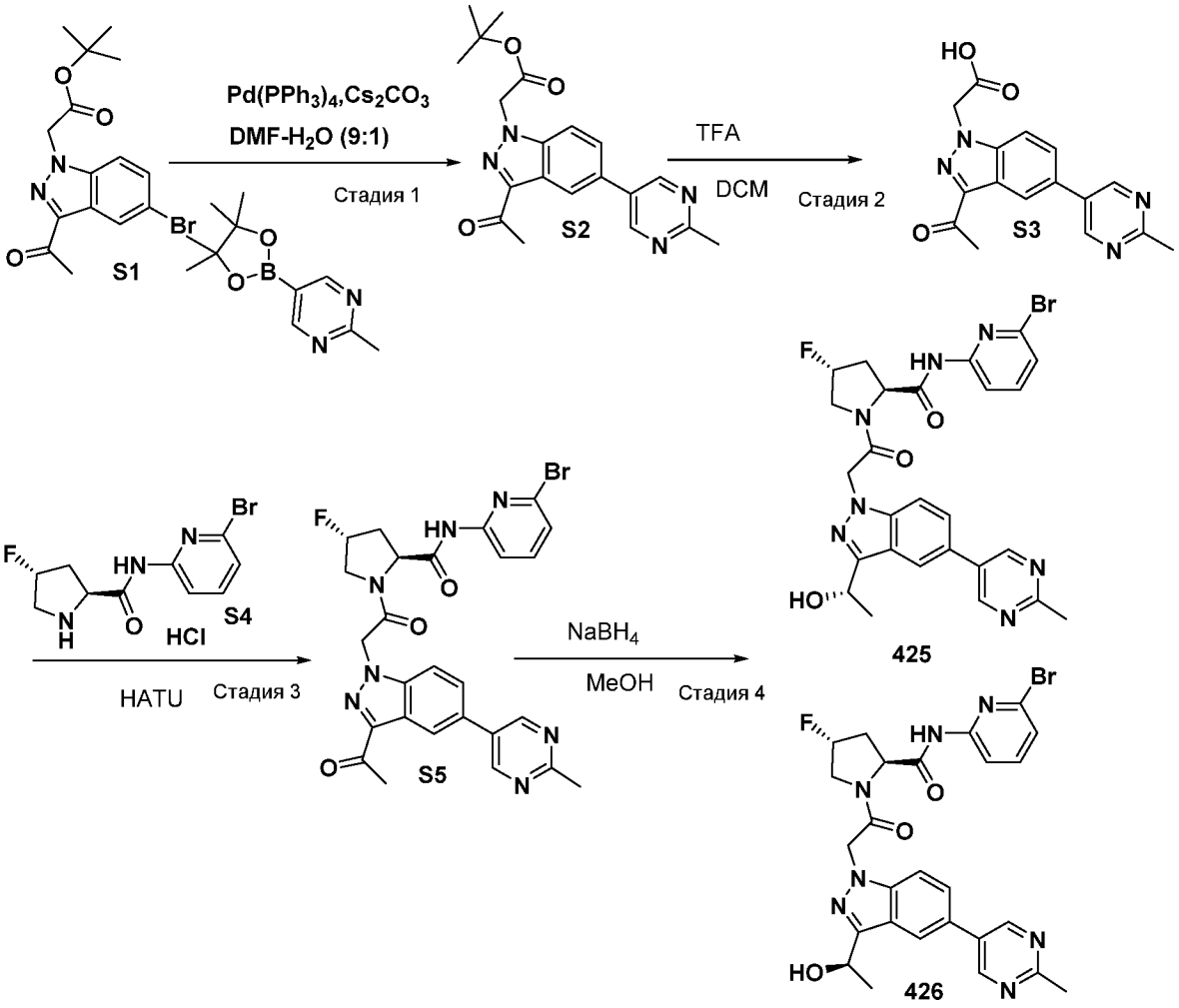
После завершения реакции, контролируемой с помощью ВЭЖХ, растворитель удаляли при пониженном давлении. Оставшийся остаток сразу использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3: (2S,5R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамид (731)

К раствору (2S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-метилпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида (0.47 ммоль) с предыдущей стадии добавляли 2-(5-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-((метилсульфонил)карбамоил)-1H-индазол-1-ил)уксусную кислоту (146 мг, 0.47 ммоль) в DMF (3.0 мл), HATU (215 мг) с последующим добавлением по каплям DIEA (4.0 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, и летучие вещества выпаривали. Остаток разбавляли 50 мл 10% карбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический раствор последовательно промывали водой, рассолом и высушивали над $MgSO_4$. Раствор фильтровали, и растворитель удаляли. Остаток очищали с получением 77.8 мг указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 1.40 (d, J=6.4 Гц, 3H), 1.73-1.79 (m, 1H), 1.92-2.06 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 2.22-2.32 (m, 1H), 2.41-2.45 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 4.52 (d, J=8.4 Гц, 1H), 4.59 (t, J=6.8 Гц, 1H), 5.57-5.83 (m, 2H), 7.41 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.59 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.70-7.87 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 10.29 (s, 1H) ppm. ЖХ (метод A): t_R = 1.64 мин. ЖХ/МС (ЭИ) *m/z:* $[M + H]^+$ 590.34, 592.30.

(2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-1-(2-(3-((S)-1-гидроксиэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)пирролидин-2-карбоксамид (425) и (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-1-(2-(3-((R)-1-гидроксиэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)пирролидин-2-карбоксамид (426)

Схема 192



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S2)

Смесь трет-бутил 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индазол-1-ил)ацетата (353 мг), 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (242 мг), карбоната цезия (652 мг), DMF (4.5 мл) и воды (0.5 мл) продували аргоном в сосуде высокого давления в течение 5 мин. Тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (20 мг) затем добавляли в атмосфере аргона, и сосуд высокого давления герметично закрывали и нагревали при 100°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель удаляли при пониженном давлении, и оставшийся материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением 360 мг.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S3)

трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат растворяли в DCM (5 мл) и добавляли TFA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи

при комнатной температуре, и затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Оставшийся материал сразу использовали на следующей стадии.

Стадия 3 (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S5)

К раствору 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты в DMF (5 мл) добавляли DIEA (0.17 мл) с последующим добавлением (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (102 мг). HATU (120 мг) затем медленно добавляли, и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь затем добавляли в воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 15 мл). Органический слой промывали последовательно водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл), водой (10 мл) и рассолом (10 мл), затем высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 4 (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-1-(2-(3-((S)-1-гидроксиэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)пирролидин-2-карбоксамид (425) и (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-1-(2-(3-((R)-1-гидроксиэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)пирролидин-2-карбоксамид (426)

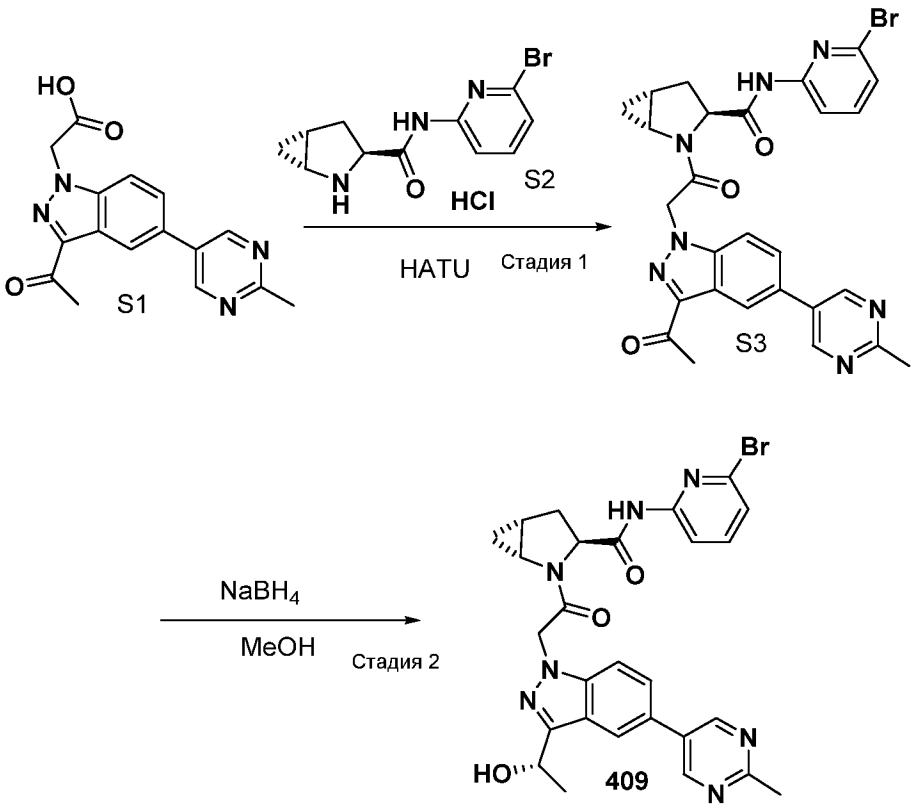
К раствору (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (580 мг) в MeOH (20 мл) добавляли $NaBH_4$ (38 мг) и перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. В реакционную смесь добавляли ацетон 1 мл и перемешивали в течение 1 ч, затем удаляли растворитель. Остаток разделяли на изомеры с помощью хиральной ВЭЖХ с получением соединений **425** и **426.**

425: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1.58 (d, J = 6.6 Гц, 3H), 2.03 – 2.25 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 3.92- 4.01 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.61 – 4.70 (m, 1H), 5.09 – 5.20 (m, 1H), 5.28 – 5.49 (m, 2H), 5.50 – 5.63 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.67 – 7.86 (m, 2H), 8.04 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.25 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 9.03 (s, 2H), 10.99 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO) δ -175.67. ЖХ (метод A): t_R = 1.40 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 582.

426: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1.58 (d, J = 6.6 Гц, 3H), 2.03 – 2.25 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 3.92- 4.01 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.61 – 4.70 (m, 1H), 5.09 – 5.20 (m, 1H), 5.28 – 5.49 (m, 2H), 5.50 – 5.63 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.67 – 7.86 (m, 2H), 8.04 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.25 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 9.03 (s, 2H), 10.99 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO) δ -175.64. ЖХ (метод A): t_R = 1.40 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 582.

(1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-(2-(3-((S)-1-гидроксиэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (409)

Схема 194



Стадия 1: (1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (S3)

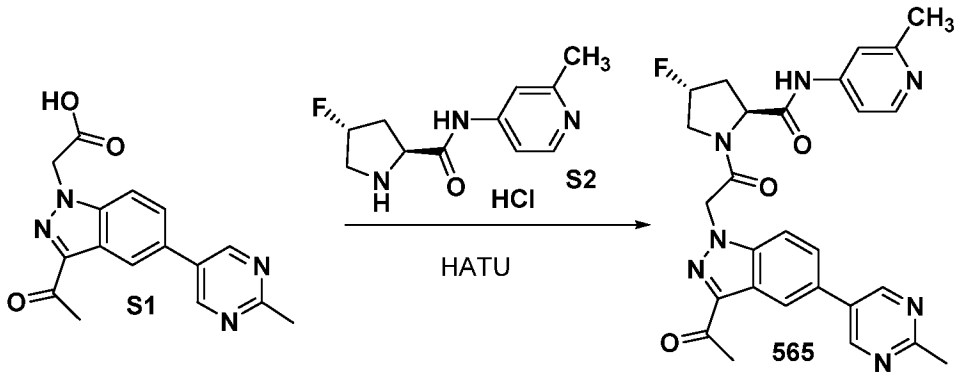
К раствору 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (310 мг) в DMF (5 мл) добавляли DIEA (0.17 мл) с последующим добавлением (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида гидрохлорида (320 мг). HATU (120 мг) затем медленно добавляли, и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь затем добавляли в воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 15 мл). Органический слой промывали последовательно водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл), водой (10 мл) и рассолом (10 мл), затем высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-(2-(3-((S)-1-гидроксиэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (409)

К раствору (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (574 мг) в MeOH (5 мл) добавляли $NaBH_4$ (40 мг), затем перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь затем добавляли AcOH и удаляли все растворители. Оставшийся остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 0.72 (m, 1H), 0.98 (m, 1H), 1.24 (s, 1H), 1.59 (d, J = 6.6 Гц, 3H), 1.83 – 1.94 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 3.76 – 3.83 (m, 1H), 4.40 – 4.49 (m, 1H), 5.16 (m, 1H), 5.34 – 5.46 (m, 2H), 5.70 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.33 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.58 – 7.79 (m, 2H), 8.04 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.22 – 8.30 (m, 1H), 9.03 (s, 2H), 10.75 (s, 1H). ЖХ (метод A): t_R = 1.53 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 576.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(2-метилпиридин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид I (565)

Схема 195

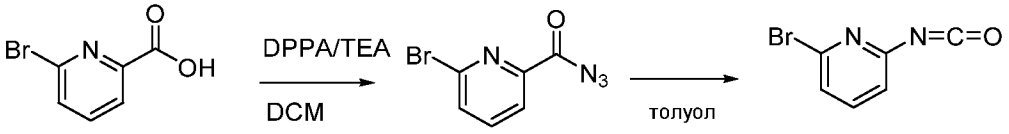


К раствору 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (310 мг) в DMF (5 мл) добавляли DIEA (0.17 мл) с последующим добавлением (2S,4R)-4-фтор-N-(2-метилпиридин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида (320 мг). HATU (120 мг) затем медленно добавляли, и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь затем добавляли в воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 15 мл). Органический слой промывали последовательно водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл), водой (10 мл) и рассолом (10 мл), затем высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью

ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 2.18 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.51 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.98 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.62 – 5.80 (m, 2H), 5.86 (d, *J* = 17.3 Гц, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.39 (d, *J* = 1.9 Гц, 1H), 7.75 – 7.92 (m, 1H), 8.26 (d, *J* = 5.6 Гц, 1H), 8.43 (d, *J* = 1.4 Гц, 1H), 9.04 (s, 2H), 10.42 (s, 1H).; ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ -176.01. ЖХ (метод A): t_R = 1.02 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 516.

2-Бром-6-изоцианатопиридин

Схема 196



S1 **S2** **S3**

Стадия 1: 6-Бромпиколиноил азид (S2)

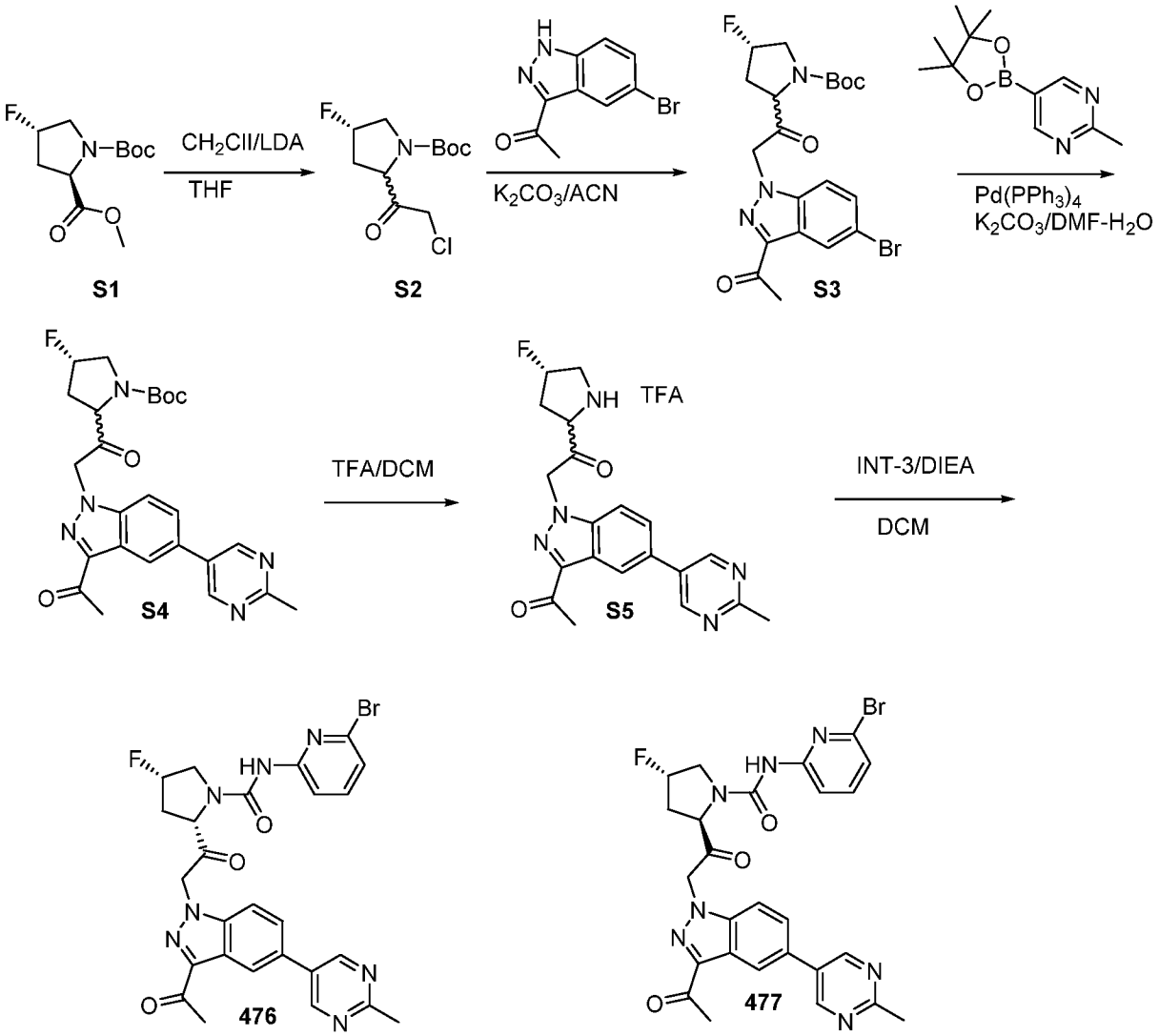
К суспензии 6-бромпиколиновой кислоты (0.294 г, 1.45 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TEA (0.306 мл, 1.89 ммоль) с последующим добавлением DPPA (0.376, 1.75 ммоль) при комнатной температуре с перемешиванием. Через 1 ч растворитель выпаривали, и сырой продукт очищали на ISCO с AcOEt в гексане (0-20%) в качестве элюента с получением 6-бромпиколиноила азида (0.203 г) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: 2-Бром-6-изоцианатопиридин (S3)

6-Бромпиколиноил азид (0.203 г, 0.89 ммоль) растворяли в толуоле (10 мл) и нагревали при 80^0C с перемешиванием в течение 2 ч. Растворитель выпаривали под пониженным давлением с получением 2-бром-6-изоцианатопиридина (0.187 г).

(2R,4S))-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-1-карбоксамид (476) и (2S,4S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-1-карбоксамид (477)

Схема 197.



Стадия 1: трет-Бутил (2R,4S) и (2S,4S)-2-(2-хлорацетил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S2)

К смеси 1-(трет-бутил) 2-метил (2R,4S)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилата (0.263 г, 1.06 ммоль) и хлориодметана (0.31 мл, 4.26 ммоль) в THF (5 мл) медленно добавляли LDA (1 M в THF, 5.33 мл, 5.33 ммоль) при -78°C в атмосфере Ar с перемешиванием. Через 45 мин к смеси медленно добавляли AcOH (1.5 мл), и температуру повышали до комнатной. Добавляли воду, и смесь экстрагировали AcOEt. Органический слой промывали водным $NaHCO_3$, рассолом и высушивали над безводным Na_2SO_4. Растворитель выпаривали под пониженным давлением с получением диастереоизомерной смеси трет-бутил (2R,4S) и (2S,4S)-2-(2-хлорацетил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата в виде коричневого масла для следующей стадии.

Стадия 2: трет-Бутил (2R,4S) и (2S,4S)-2-(2-(3-ацетил-5-бром-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S3)

Диастереоизомерную смесь трет-бутил (2R,4S) и (2S,4S)-2-(2-хлорацетил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата обрабатывали 1-(5-бром-1H-индазол-3-ил)этан-1-оном (0.239 г, 1.0 ммоль) и K_2CO_3 (0.69 г, 5 ммоль) в ацетонитриле при 80°C на протяжении ночи. Твердое вещество отфильтровывали, и растворитель выпаривали. Остаток очищали на ISCO с AcOEt в гексане (0-50%) в качестве элюента с получением диастереоизомерной смеси (2R,4S) и (2S,4S)-2-(2-(3-ацетил-5-бром-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (0.23 г) в виде коричневого масла.

Стадия 3: трет-Бутил (2R,4S) и (2S,4S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S4)

К диастереоизомерной смеси (2R,4S) и (2S,4S)-2-(2-(3-ацетил-5-бром-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (0.23 г, 0.49 ммоль), 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (0.129 г, 0.589 ммоль) и K_2CO_3 в DMF-воде (5-0.5 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (29 мг, 0.025 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в атмосфере Ar в течение 4 ч. Охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали AcOEt. Затем промывали рассолом и высушивали над безводным Na_2SO_4, и растворитель удаляли путем выпаривания. Остаток очищали на ISCO с MeOH в DCM (0-10%) в качестве элюента с получением диастереоизомерной смеси трет-бутил (2R,4S) и (2S,4S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (0.211 г).

Стадия 4: 2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)-1-((2R,4S) и (2S,4S)-4-фторпирролидин-2-ил)этан-1-он TFA соль (S5)

Диастереоизомерную смесь трет-бутил (2R,4S) и (2S,4S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (0.211 г, 0.44 ммоль) обрабатывали TFA (2 мл) в DCM (4 мл) в течение 2 ч при комнатной температуре. Летучие вещества выпаривали с получением диастереоизомерной смеси 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)-1-((2R,4S) и (2S,4S)-4-фторпирролидин-2-ил)этан-1-она TFA соли.

Стадия 5: (2R,4S))-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-1-карбоксамид (476) и (2S,4S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-1-карбоксамид (477)

Диастереоизомерную смесь 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)-1-((2R,4S) и (2S,4S)-4-фторпирролидин-2-ил)этан-1-она TFA соли (0.22 ммоль) растворяли в

DCM (3 мл) и DIEA (0.174 мл, 1 ммоль). Добавляли 2-бром-6-изоцианатопиридин (INT-3) (42 мг) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Растворитель удаляли путем выпаривания, и остаток очищали с помощью препаративной TLC с AcOEt в качестве элюента с получением (2R,4S) и (2S,4S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-1-карбоксамида.

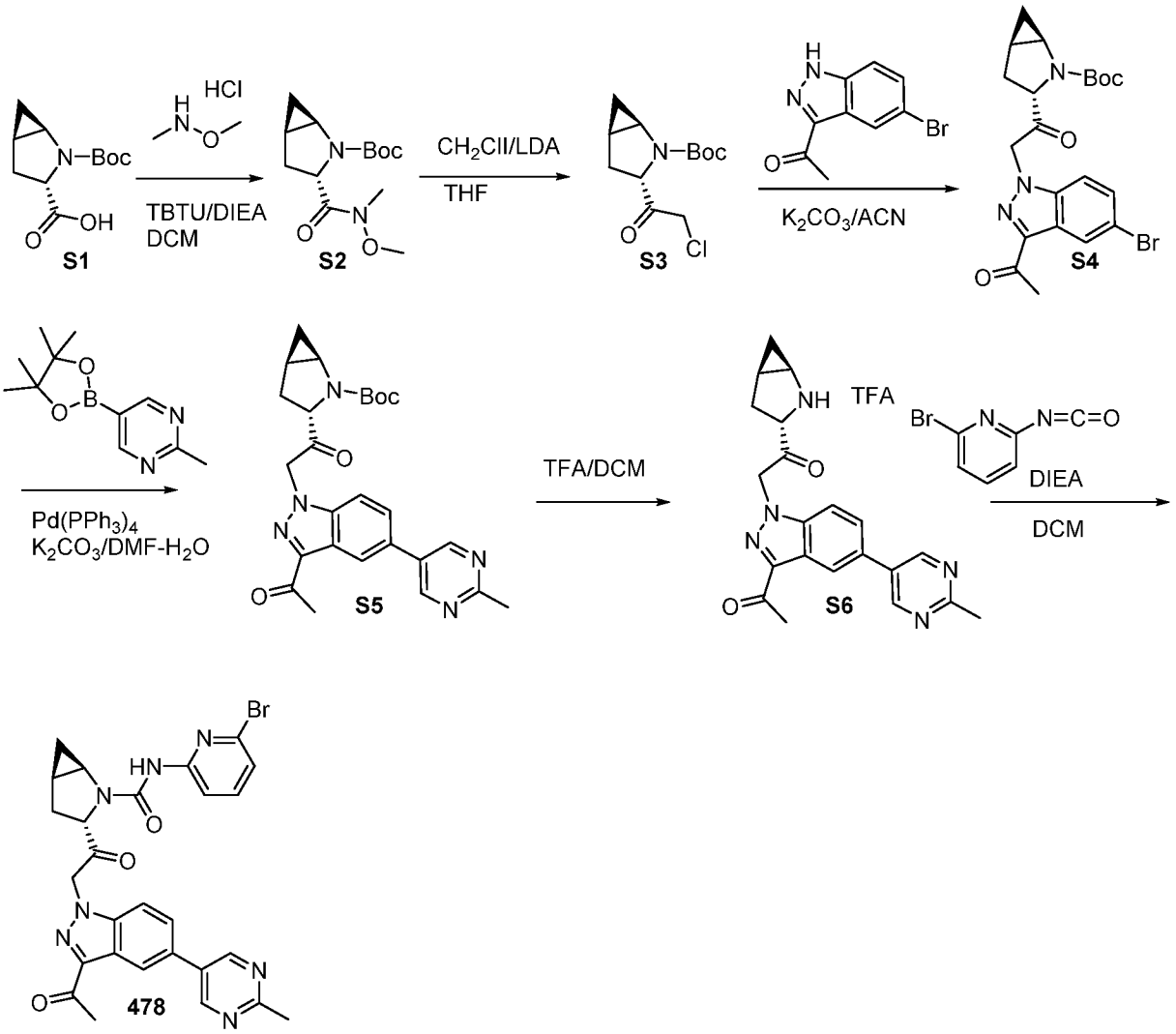
Абсолютная стереохимия диастереоизомеров определена условно.

^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.90 (s, 2H), 8.55 (dd, J = 0.9, 1.6 Гц, 1H), 7.98 (dd, J = 0.7, 8.3 Гц, 1H), 7.76 – 7.42 (m, 24H), 7.22 (dd, J = 0.7, 7.8 Гц, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.40 (t, J = 4.4 Гц, 1H), 5.32 – 5.18 (m, 2H), 5.03 (d, J = 14.5 Гц, 1H), 4.75 (dd, J = 5.5, 10.8 Гц, 1H), 4.01 (ddd, J = 4.7, 13.7, 32.0 Гц, 1H), 3.41 (dd, J = 13.7, 28.0 Гц, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.24 – 1.93 (m, 2H). ЖХ (метод A): tR = 1.99 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 580.

^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.90 (s, 2H), 8.54 (dd, J = 0.9, 1.7 Гц, 1H), 8.03 (dd, J = 0.7, 8.3 Гц, 1H), 7.67 – 7.57 (m, 3H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.32 – 5.23 (m, 1H), 5.16 (dd, J = 2.7, 5.8 Гц, 1H), 5.00 (d, J = 14.5 Гц, 1H), 4.59 (dd, J = 5.2, 9.3 Гц, 1H), 4.22 (ddd, J = 2.1, 13.8, 19.2 Гц, 1H), 3.14 (ddd, J = 3.4, 13.8, 34.0 Гц, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.63 – 2.51 (m, 1H), 2.24 – 2.04 (m, 1H). ЖХ (метод A): tR = 2.15 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 580.

(1R,3S,5R)-3-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (478)

Схема 198



Стадия 1: трет-Бутил (1R,3S,5R)-3-(метокси(метил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (S2)

TBTU (2.12 г, 6.61 ммоль) добавляли к (1R,3S,5R)-2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоте (1.0 г, 4.41 ммоль) в DCM (20 мл) с перемешиванием. Через 5 мин добавляли N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорид (0.52 г, 5.29 ммоль) с последующим добавлением DIEA (1.92 мл, 11 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем экстрагировали водным AcOEt . Сырой материал очищали на ISCO с AcOEt в гексане (0-100%) в качестве элюента с получением трет-бутил (1R,3S,5R)-3-(метокси(метил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: трет-Бутил (1R,3S,5R)-3-(2-хлорацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (S3)

К смеси трет-бутил (1R,3S,5R)-3-(метокси(метил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (0.53 г, 1.96 ммоль) и хлориодометана (0.57 мл, 7.85 ммоль) в THF (10 мл) добавляли LDA (1 M в THF, 9.8 мл, 9.8 ммоль) в течение 15 мин при -78°C в атмосфере Ar с перемешиванием. Через 30 мин к смеси медленно добавляли AcOH (0.75 мл) в THF (1 мл), и температуру повышали до комнатной. Добавляли воду, и смесь экстрагировали AcOEt. Органический слой промывали водным $NaHCO_3$, рассолом и высушивали над безводным Na_2SO_4. Раствор пропускали через короткую колонку с силикагелем, и растворитель выпаривали под пониженным давлением с получением трет-бутил (1R,3S,5R)-3-(2-хлорацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (0.86 г) в виде коричневого сиропа.

Стадия 3: трет-Бутил (1R,3S,5R)-3-(2-(3-ацетил-5-бром-1H-индазол-1-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (S4)

трет-Бутил (1R,3S,5R)-3-(2-хлорацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (0.86 г) обрабатывали 1-(5-бром-1H-индазол-3-ил)этан-1-оном (0.456 г, 1.9 ммоль) и K_2CO_3 (1.38 г, 10 ммоль) в ацетонитриле при 80°C в течение 1 ч. Твердое вещество отфильтровывали, и растворитель выпаривали. Остаток очищали на ISCO с AcOEt в гексане (0-50%) в качестве элюента с получением трет-бутил (1R,3S,5R)-3-(2-(3-ацетил-5-бром-1H-индазол-1-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (0.32 г) в виде коричневой пены.

Стадия 4: трет-Бутил (1R,3S,5R)-3-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (S5)

К смеси трет-бутил (1R,3S,5R)-3-(2-(3-ацетил-5-бром-1H-индазол-1-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (0.32 г, 0.69 ммоль), 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (0.182 г, 0.83 ммоль) и Cs_2CO_3 (0.45 г, 1.38 ммоль) в DMF-воде (7-0.7 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (40 мг, 0.035 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в атмосфере Ar в течение 4 ч. Охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и смесь экстрагировали AcOEt. Затем промывали рассолом и высушивали над безводным Na_2SO_4, растворитель удаляли путем выпаривания. Остаток очищали на ISCO с MeOH в DCM (0-10%) в качестве элюента с получением трет-бутил (1R,3S,5R)-3-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (0.225 г) в виде коричневого сиропа.

Стадия 5: 2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)-1-((1R,3S,5R)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)этан-1-он TFA соль (S6)

трет-Бутил (1R,3S,5R)-3-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (54 мг, 0.114 ммоль) обрабатывали TFA (1 мл) в

DCM (2 мл) в течение 1 ч при комнатной температуре. Летучие вещества выпаривали, и остаток совыпаривали с толуолом (5 мл) с получением 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)-1-((1R,3S,5R)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)этан-1-она TFA соль.

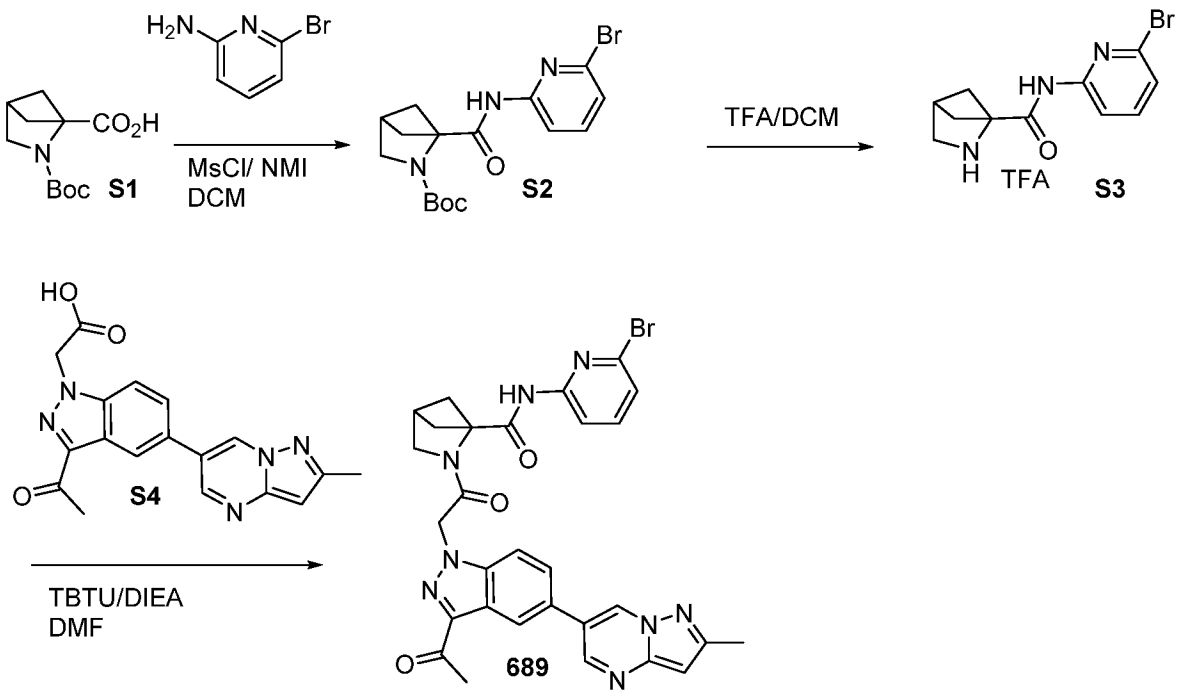
Стадия 6: (1R,3S,5R)-3-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (478)

2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)-1-((1R,3S,5R)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)этан-1-он TFA соль растворяли в DCM (2 мл) и DIEA (0.080 мл, 0.57 ммоль). Добавляли 2-бром-6-изоцианатопиридин (0.030 г) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Растворитель удаляли путем выпаривания, и остаток очищали на ISCO с AcOEt в качестве элюента с получением (1R,3S,5R)-3-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида (24 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.89 (s, 2H), 8.53 (dd, J = 1.0, 1.6 Гц, 1H), 8.04 (dd, J = 0.7, 8.4 Гц, 1H), 7.67 (ddd, J = 1.4, 8.3, 12.0 Гц, 2H), 7.60 – 7.52 (m, 4H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 0.7, 7.7 Гц, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.15 (d, J = 14.4 Гц, 1H), 4.97 (d, J = 14.5 Гц, 1H), 4.19 – 4.08 (m, 2H), 3.72 (ddd, J = 2.7, 5.5, 7.1 Гц, 1H), 2.80 (s, 4H), 2.74 – 2.68 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.29 – 2.18 (m, 1H), 1.87 (dd, J = 7.5, 13.0 Гц, 1H), 1.50 (dq, J = 5.1, 8.6 Гц, 1H), 0.76 (dtd, J = 1.0, 7.0, 8.0 Гц, 1H), 0.63 (ddd, J = 2.7, 4.8, 7.2 Гц, 1H). ЖХ (метод A): t_R = 1.49 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 574.

2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоксамид (689)

Схема 199



Стадия 1: трет-Бутил 1-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат (S2)

К раствору 2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоновой кислоты (0.092 г, 0.405 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли N-метилимидазол (0.081 мл, 2.65 ммоль) с последующим добавлением MsCl (0.035 мл, 0.45 ммоль) при 0^0C с перемешиванием. Через 30 мин добавляли 6-бромпиридин-2-амин (0.07 г, 0.405 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Добавляли воду, и смесь экстрагировали AcOEt. Затем промывали рассолом и высушивали над безводным Na_2SO_4, растворитель удаляли путем выпаривания, и остаток очищали на ISCO с AcOEt в гексане (0-30%) в качестве элюента с получением трет-бутил 1-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (0.094 г).

Стадия 2: N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоксамид TFA соль (S3)

трет-Бутил-1-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат (0.094 г, 0.25 ммоль) обрабатывали TFA (2 мл) в DCM (4 мл) при комнатной температуре в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли под пониженным давлением, и остаток совыпаривали с толуолом (5 мл) с получением N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоксамида TFA соли для следующей стадии.

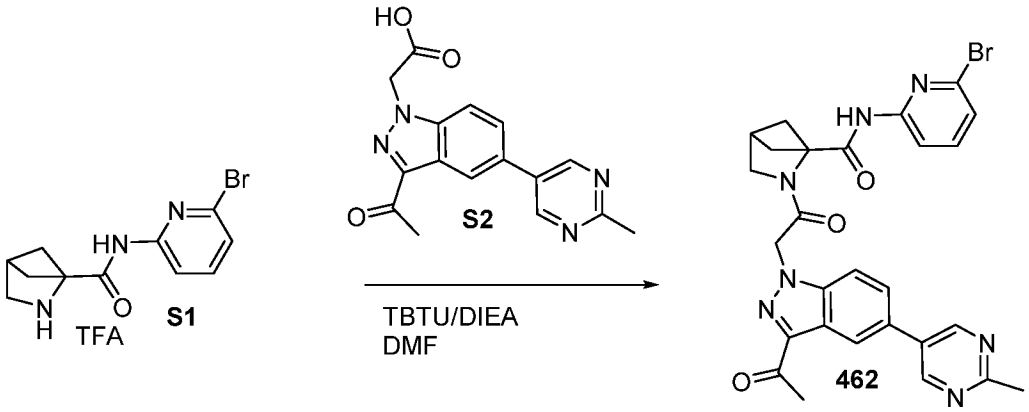
Стадия 3: 2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоксамид (689)

К смеси N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоксамида TFA соль (0.12 ммоль) и 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (0.12 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли TBTU (58 мг, 0.18 ммоль) с последующим добавлением DIEA (0.105 мл, 0.6 ммоль) при комнатной температуре с перемешиванием. Через 30 мин добавляли водный $NaHCO_3$, и образовавшееся твердое вещество собирали фильтрованием и очищали на ISCO с MeOH в DCM (0-10%) в качестве элюента с получением 2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоксамида (64.5 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.78 – 8.69 (m, 2H), 8.52 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 8.15 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.65 – 7.55 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 7.15 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.28 (d, J = 8.9 Гц, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.99 (d, J = 3.3 Гц, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.28 (dt, J = 2.4, 4.8 Гц, 2H), 1.84 (dd, J = 1.9, 5.0 Гц, 2H). ЖХ (метод A): t_R = 1.94 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 613.

2-(2-(3-Ацетил-5-(2-Метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоксамид (462)

Схема 200



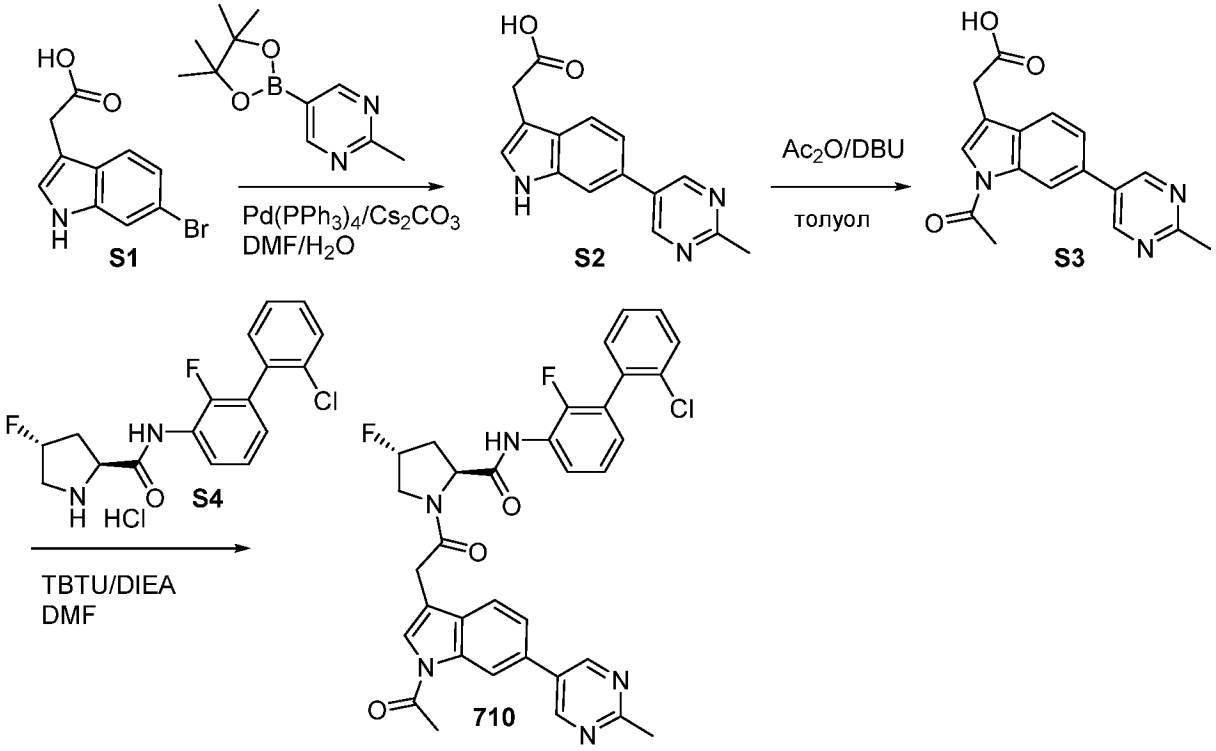
К смеси N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоксамида TFA соли (0.12 ммоль) и 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (0.12 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли TBTU (58 мг, 0.18 ммоль) с последующим добавлением DIEA (0.105 мл, 0.6 ммоль) при комнатной температуре с перемешиванием. Через 30 мин водный $NaHCO_3$ добавляли, и смесь экстрагировали AcOEt. Растворитель удаляли путем выпаривания и остаток очищали на ISCO с MeOH в DCM (0-10%) в качестве элюента с

получением 2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоксамида (61 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.89 (s, 2H), 8.53 (dd, J = 0.9, 1.7 Гц, 1H), 8.16 (dd, J = 0.7, 8.2 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.69 – 7.56 (m, 2H), 7.50 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 7.16 (dd, J = 0.7, 7.7 Гц, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.98 (t, J = 3.2 Гц, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.28 (ddd, J = 1.9, 3.2, 5.2 Гц, 2H), 1.83 (dd, J = 2.0, 4.9 Гц, 2H). ЖХ (метод A): t_R = 1.67 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 574.

(2S,4R)-1-(2-(1-Ацетил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-3-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (710)

Схема 201



Стадия 1: 2-(6-(2-Метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-3-ил)уксусная кислота (S2)

К смеси 2-(6-бром-1H-индол-3-ил)уксусной кислоты (0.11 г, 0.43 ммоль), 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (0.114 г, 0.52 ммоль) и Cs_2CO_3 (0.423 г, 1.30 ммоль) в DMF-воде (5-0.5 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (25 мг, 0.022 ммоль). Смесь нагревали при 90°C в атмосфере Ar в течение 2 ч. Охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали на ISCO с MeOH в DCM (0-20%) в качестве элюента с получением 2-(6-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-3-ил)уксусной кислоты (0.107 г) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: 2-(1-Ацетил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-3-ил)уксусная кислота (S3)

К суспензии 2-(6-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-3-ил)уксусной кислоты (0.107 г, 0.4 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли DBU (0.36 мл, 2.4 ммоль) с последующим добавлением Ac_2O. Смесь нагревали при 90°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли путем выпаривания, и остаток экстрагировали водным AcOEt. Сырое вещество очищали на ISCO с MeOH в DCM (0-15%) в качестве элюента с получением 2-(1-ацетил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-3-ил)уксусной кислоты (0.052 г) в виде желтого твердого вещества.

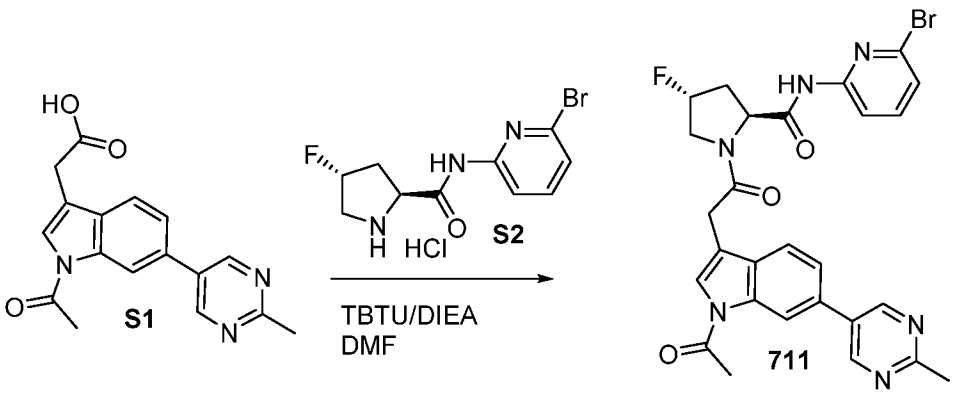
Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(1-Ацетил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-3-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (710)

К смеси 2-(1-ацетил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-3-ил)уксусной кислоты (26 мг, 0.084 ммоль) и (2S,4R)-N-(2-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида (34.5 г, 0.09 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли TBTU (40 мг, 0.126 ммоль) с последующим добавлением DIEA (0.073 мл, 0.42 ммоль) при комнатной температуре с перемешиванием. Через 15 мин добавляли водный $NaHCO_3$ с образованием осадка. Твердое вещество собирали фильтрованием и очищали с помощью препаративной TLC с MeOH в DCM (5%) в качестве элюента с получением (2S,4R)-1-(2-(1-ацетил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-3-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (18.7 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.39 (d, J = 3.0 Гц, 1H), 8.86 (s, 2H), 8.68 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 8.26 (ddd, J = 1.7, 7.3, 8.7 Гц, 1H), 7.58 (dd, J = 0.7, 8.1 Гц, 1H), 7.52 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.39 – 7.27 (m, 3H), 7.18 (td, J = 1.1, 8.0 Гц, 1H), 7.04 (ddd, J = 1.7, 6.8, 7.7 Гц, 1H), 5.36 (ddt, J = 1.9, 4.6, 53.0 Гц, 1H), 5.06 (dd, J = 7.0, 8.4 Гц, 1H), 4.03 (ddt, J = 1.7, 12.4, 19.4 Гц, 1H), 3.84 (d, J = 1.3 Гц, 2H), 3.69 (ddd, J = 3.4, 12.4, 32.9 Гц, 1H), 3.01 – 2.82 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.50 (s, 4H), 1.75 (s, 1H). ЖХ (метод A): t_R = 2.02 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 628.

(2S,4R)-1-(2-(1-Ацетил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-3-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (711)

Схема 202

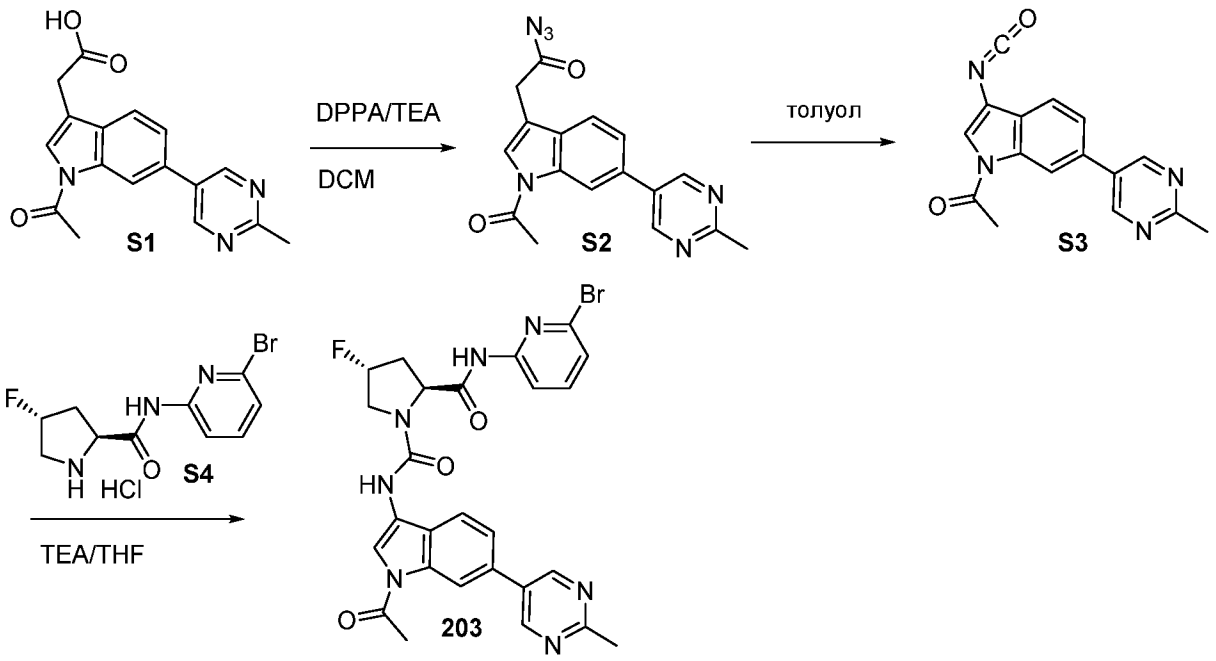


К смеси 2-(1-ацетил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-3-ил)уксусной кислоты (26 мг, 0.084 ммоль) и (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида (29 мг, 0.09 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли TBTU (40 мг, 0.126 ммоль) с последующим добавлением DIEA (0.073 мл, 0.42 ммоль) при комнатной температуре с перемешиванием. Через 15 мин водный $NaHCO_3$ добавляли с образованием осадка. Твердое вещество собирали фильтрованием и очищали с помощью препаративной TLC с MeOH в DCM (5%) в качестве элюента с получением (2S,4R)-1-(2-(1-ацетил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-3-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (15.6 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.29 (s, 1H), 8.89 (s, 2H), 8.70 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.08 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.61 (dd, J = 0.7, 8.1 Гц, 1H), 7.57 (d, J = 1.3 Гц, 1H), 7.52 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 7.46 (dd, J = 1.7, 8.1 Гц, 1H), 7.20 (dd, J = 0.7, 7.8 Гц, 1H), 5.33 (dt, J = 3.7, 52.8 Гц, 1H), 4.91 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 4.07 – 3.92 (m, 1H), 3.91 – 3.63 (m, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.62 – 2.44 (m, 2H), 1.79 (s, 1H). ЖХ (метод A): t_R = 1.69 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 579.

(2S,4R)-N1-(1-Ацетил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-3-ил)-N2-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксамид (203)

Схема 203



Стадия 1: 2-(1-Ацетил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-3-ил)ацетилазид (S2)

2-(1-Ацетил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-3-ил)уксусную кислоту (0.26 г, 0.88 ммоль) в DCM (10 мл) обрабатывали DPPA (0.4 мл, 1.8 ммоль) в присутствии TEA (0.4 мл, 2.2 ммоль) в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель выпаривали, и остаток очищали на ISCO с AcOEt в гексане (0-100%) с получением 2-(1-ацетил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-3-ил)ацетилазида (0.216 г) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: 1-(3-изоцианато-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)этан-1-он (S3)

2-(1-Ацетил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-3-ил)ацетил азид (0.216 г, 0.675 ммоль) нагревали в толуоле при 100°C в течение 1 ч. Растворитель выпаривали под пониженным давлением с получением 1-(3-изоцианато-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)этан-1-она (0.2 г) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3: (2S,4R)-N1-(1-Ацетил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-3-ил)-N2-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксамид (203)

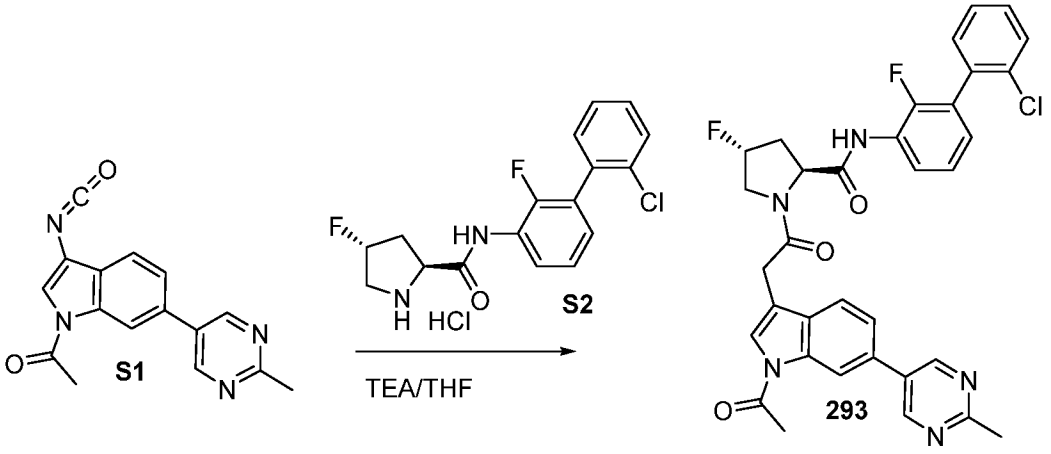
В (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (32.5 мг, 0.1 ммоль) в THF (1 мл) добавляли TEA (0.042 мл, 0.3 ммоль) с последующим добавлением 1-(3-изоцианато-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)этан-1-она (0.031 г, 0.105 ммоль) при комнатной температуре с перемешиванием. Через 1 ч AcOEt добавляли для разбавления смеси и промывали водным $NaHCO_3$, рассолом и высушивали над безводным Na_2SO_4. Сырой очищали с помощью ISCO с MeOH в DCM (0-10%) в качестве элюента с получением (2S,4R)-

N1-(1-ацетил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-3-ил)-N2-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксамида (40 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.33 – 9.26 (m, 1H), 8.81 (d, J = 0.9 Гц, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 7.70 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 7.53 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.39 – 7.29 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 0.7, 7.7 Гц, 1H), 6.84 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 5.40 (d, J = 52.6 Гц, 1H), 4.90 (t, J = 8.1 Гц, 1H), 4.06 – 3.81 (m, 2H), 2.86 – 2.59 (m, 4H), 2.57 – 2.36 (m, 4H). ЖХ (метод A): t_R = 1.69 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 580.

(2S,4R)-1-(2-(1-Ацетил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-3-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (293)

Схема 204

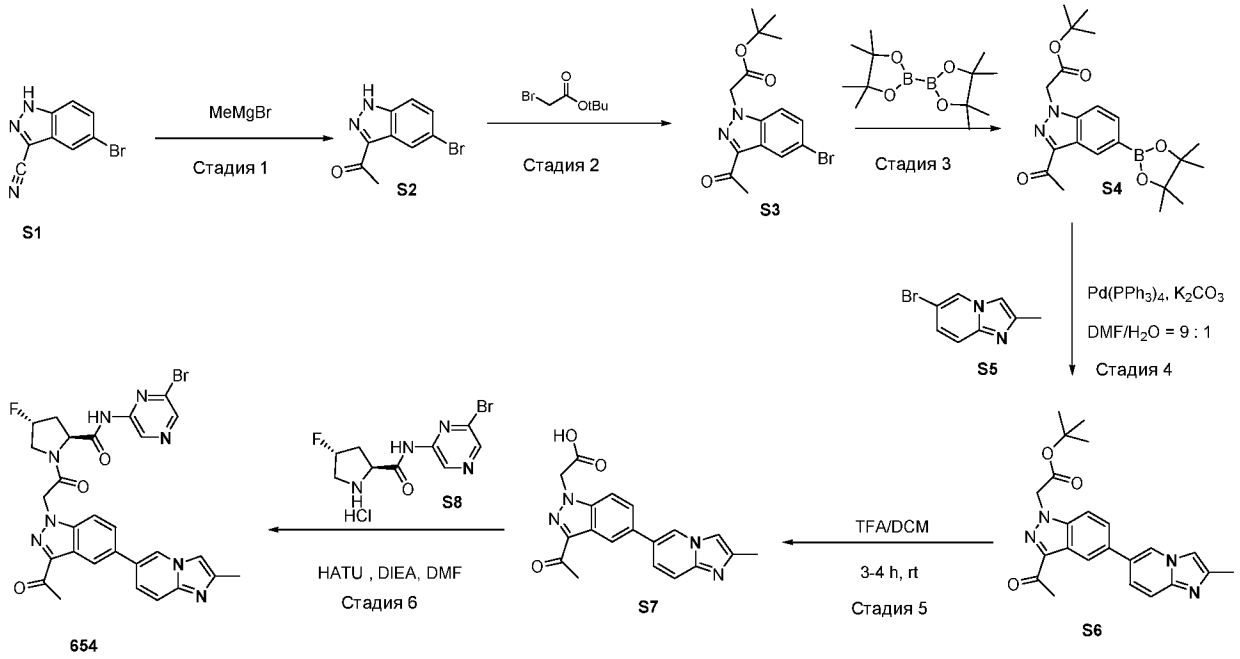


К (2S,4R)-N-(2-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамиду гидрохлориду (37.3 мг, 0.1 ммоль) в THF (1 мл) добавляли TEA (0.028 мл, 0.2 ммоль) с последующим добавлением 1-(3-изоцианато-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)этан-1-она (0.031 г, 0.105 ммоль) при комнатной температуре с перемешиванием. Через 1 ч AcOEt добавляли для разбавления смеси и промывали водным $NaHCO_3$, рассолом и высушивали над безводным Na_2SO_4. Сырое вещество очищали с помощью ISCO с MeOH в DCM (0-10%) в качестве элюента с получением (2S,4R)-1-(2-(1-ацетил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-3-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (44 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.23 (d, J = 2.9 Гц, 1H), 8.78 (s, 2H), 8.56 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 8.29 (ddd, J = 1.7, 7.4, 8.8 Гц, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.49 – 7.37 (m, 2H), 7.36 – 7.24 (m, 4H), 7.17 (td, J = 1.1, 8.0 Гц, 1H), 7.04 (ddd, J = 1.7, 6.8, 7.7 Гц, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.49 – 5.29 (m, 1H), 4.95 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 3.97 (dd, J = 11.5, 21.4 Гц, 1H), 3.82 (ddd, J = 3.6, 11.4, 32.5 Гц, 1H), 2.82 – 2.49 (m, 5H), 2.42 (s, 3H). ЖХ (метод A): t_R = 2.18 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 629.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (654)

Схема 205



Стадия 1:1-(5-Бром-1H-индазол-3-ил)этан-1-он (S2)

К ледяному раствору 5-бром-1H-индазол-3-карбонитрила (110 г) в смеси 1.1 л THF и 3.3 л диэтилового эфира добавляли по каплям метилмагнийбромид (1 M в THF, 1.48 л, 3 экв.). После завершения добавления реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Затем реакцию охлаждали до 0^0C и pH доводили до 5, применяя 1.5 н. HCl (pH ≈ 5). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 30 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, и слои разделяли. Водный слой снова экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Сырой остаток перекристаллизовывали со смесью DCM:гексан (1:2, всего 10 объемов на основе исходной массы) с получением коричневого твердого вещества (100 г).

Стадия 2: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индазол-1-ил)ацетат (S3)

К 1-(5-бром-1H-индазол-3-ил)этан-1-ону (155 г, 1 экв.) и карбонату калия (225.6 г, 2.5 экв.) в DMF (1.6 л) добавляли трет-бутилбромацетат (136 мл, 1.2 экв.) по каплям при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали при 50^0C в течение 3 ч, затем реакционную смесь выливали в воду (16 л), и осажденное твердое вещество собирали

фильтрованием и высушивали с получением 186 г указанного в заголовке продукта. Полученный материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S4)

Смесь трет-бутил 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индазол-1-ил)ацетата (1 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2диоксаборолана (1.1 экв.) и ацетата калия (3 экв.) в DMF (10 об.) продували аргоном в течение 5 мин. Затем добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий (II) (0.06 экв.) в атмосфере аргона, и реакционную смесь нагревали при 90°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc и водой. Органический слой затем отделяли, промывали рассолом, высушивали, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **S4.**

Стадия 4: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S6)

К раствору 6-бром-2-метилимидазо[1,2-a]пиридина (**5**, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S4** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S6**.

Стадия 5: 2-(3-ацетил-5-(2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S7)

К раствору соединения **S6** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

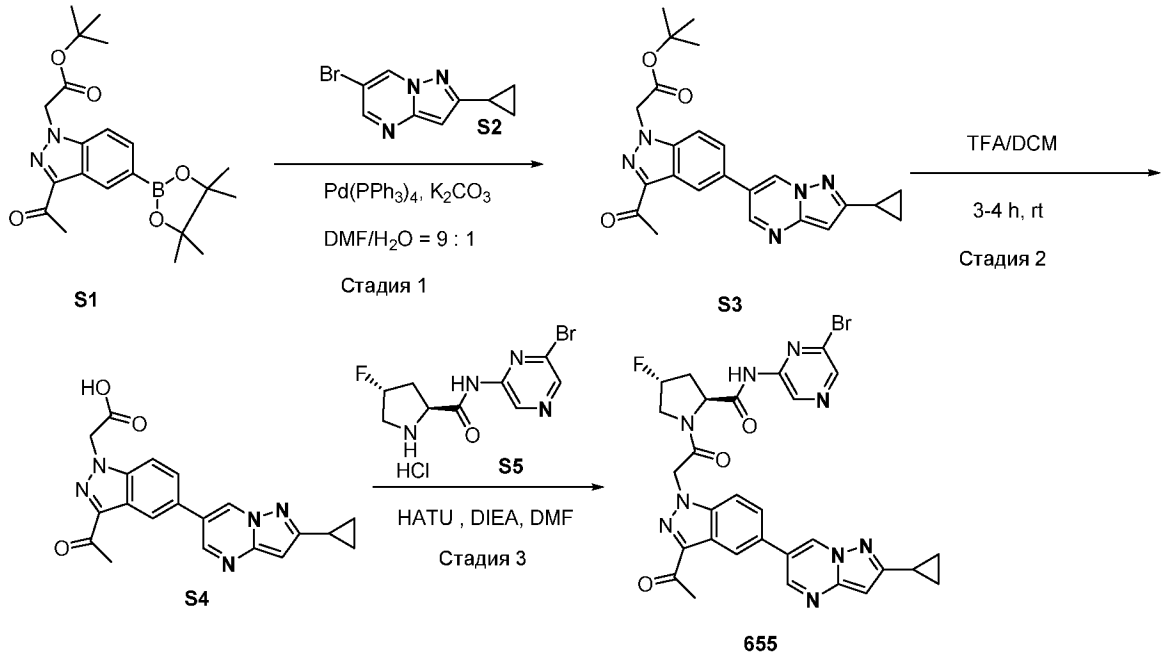
Стадия 6: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (654)

К раствору соединения **S7** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток

очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **654**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.08 – 2.31 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.52 – 2.63 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 3.95 – 4.15 (m, 1H), 4.20 – 4.32 (m, 1H), 4.64 – 4.79 (m, 1H), 5.50 – 5.72 (m, 2H), 5.85 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.82 (d, J = 1.2 Гц, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 11.34 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.71. ЖХ (метод А): t_R = 1.26 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 619.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (655)

Схема 206



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S3)

К раствору 6-бром-2-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидина (S2, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения S3.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(2-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)

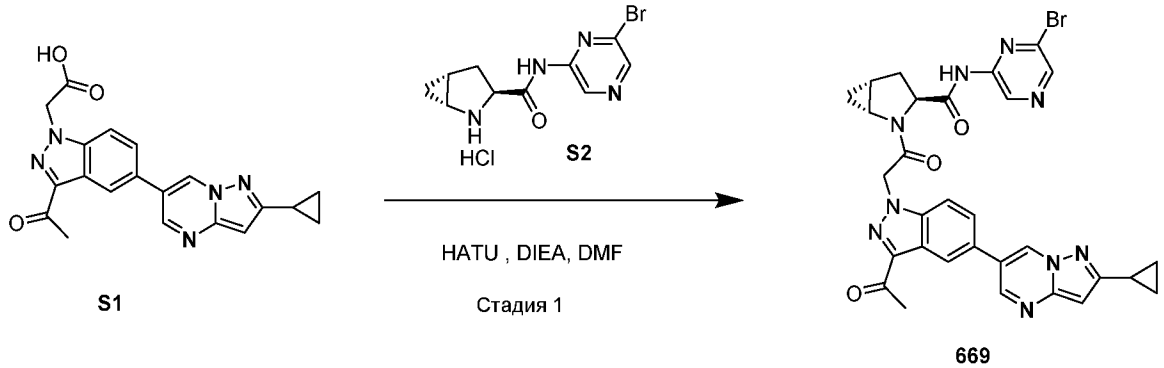
К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (10 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (655)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (**S5**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **655**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0.87 – 0.97 (m, 2H), 1.04 – 1.11 (m, 2H), 2.08 – 2.31 (m, 2H), 2.55 – 2.62 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 3.97 – 4.14 (m, 1H), 4.26 (dd, J = 12.5, 22.3 Гц, 1H), 4.70 (t, J = 7.5, 9.5 Гц, 1H), 5.49 – 5.71 (m, 2H), 5.85 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.82 – 7.94 (m, 2H), 8.45 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 11.34 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.72. ЖХ (метод A): t_R = 2.00 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 646.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (669)

Схема 207

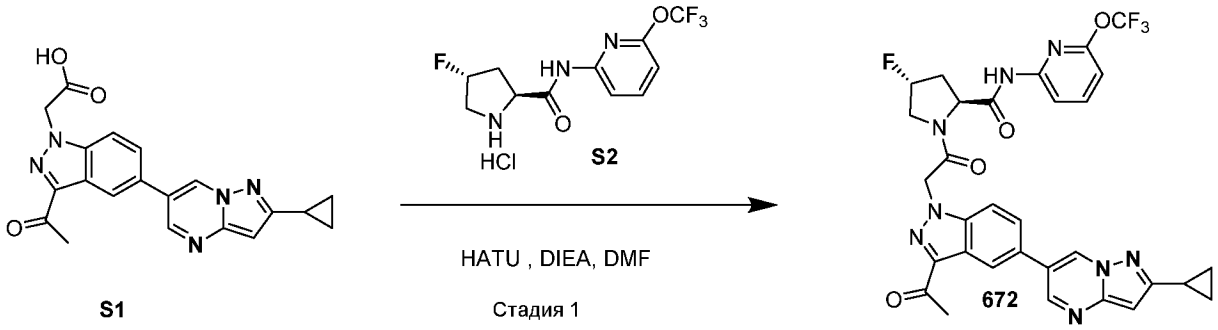


К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид гидрохлорид (**S2**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **669**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0.85 – 0.94 (m, 3H), 0.99 – 1.11 (m, 3H), 1.88 – 1.98 (m, 1H), 2.09 – 2.19 (m, 1H), 2.23 – 2.42 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 3.84 – 3.93 (m, 1H), 4.50 (dd, J = 5.5, 9.1 Гц, 1H), 5.64 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 6.00 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 6.53 (s, 1H), 7.83 – 7.97 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.84 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.34 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 11.12 (s, 1H). ЖХ (метод A): t_R = 2.12 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 640.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (672)

Схема 208

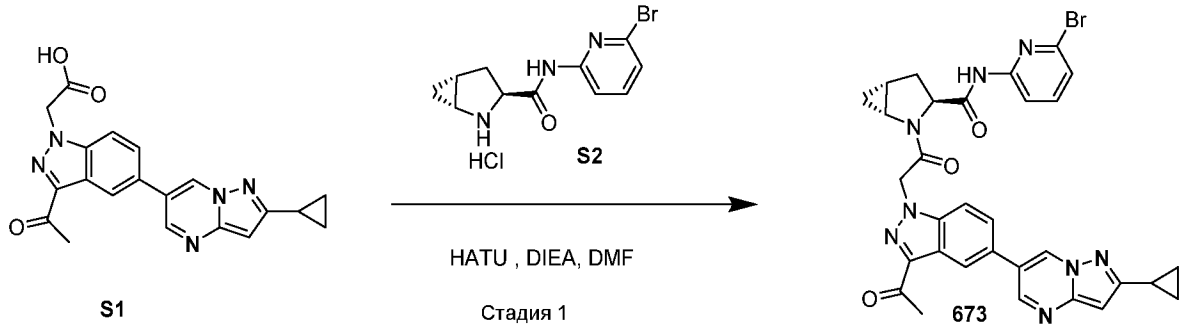


К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-4-фтор-N-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (**S2**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **672**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0.89 – 0.94 (m, 2H), 1.02 – 1.10 (m, 2H), 2.07 – 2.28 (m, 2H), 2.55 – 2.63 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 3.91 – 4.13 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 12.5, 22.2 Гц, 1H), 4.78 (t, J = 8.5 Гц, 1H), 5.48 – 5.70 (m, 2H), 5.84 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.97 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.81 – 7.93 (m, 2H), 7.97 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 8.05 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 8.45 (t, J = 1.2 Гц, 1H), 8.83 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 9.32 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 10.86 (s, 1H). ^{19}F ЯМР

(376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.70, -55.15. ЖХ (метод А): t_R = 2.35 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 651.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (673)

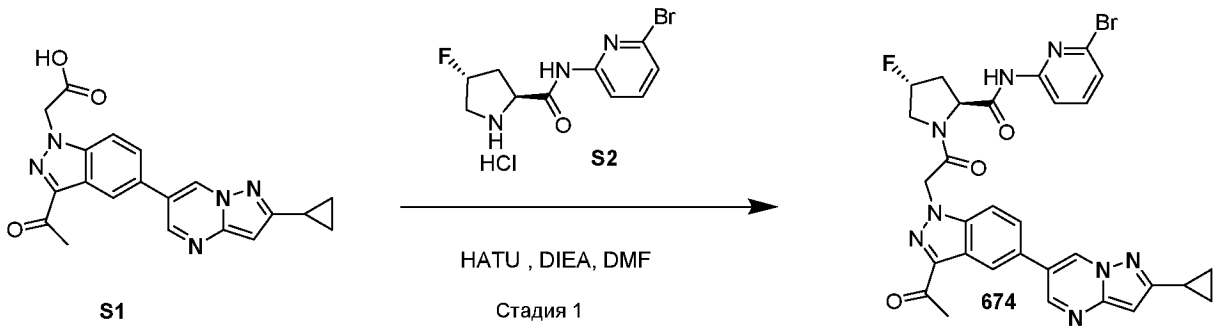
Схема 209



К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид гидрохлорид (**S2**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **673**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0.85 – 0.90 (m, 1H), 0.94 – 0.99 (m, 2H), 1.05 – 1.16 (m, 3H), 1.88 – 2.03 (m, 1H), 2.14 – 2.23 (m, 1H), 2.25 – 2.32 (m, 1H), 2.36 – 2.45 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 3.87 – 3.97 (m, 1H), 4.46 – 4.60 (m, 1H), 5.67 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 6.04 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.76 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.88 – 7.97 (m, 2H), 8.08 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.51 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.88 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 9.37 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 10.80 (s, 1H). ЖХ (метод А): t_R = 2.28 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 639.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (674)

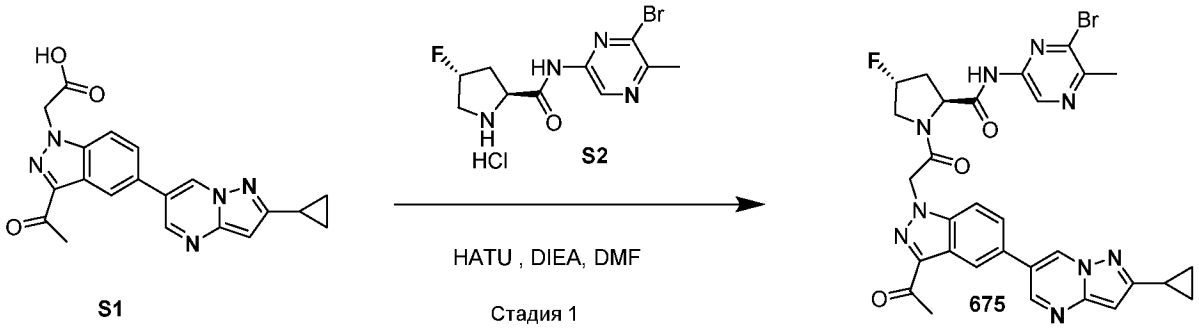
Схема 210



К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (**S2**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **674**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0.89 – 0.96 (m, 2H), 1.04 – 1.11 (m, 2H), 2.09 – 2.28 (m, 2H), 2.60 (d, J = 20.6 Гц, 1H), 2.66 (s, 3H), 3.96 – 4.14 (m, 1H), 4.24 (dd, J = 12.6, 22.4 Гц, 1H), 4.69 (t, J = 8.5 Гц, 1H), 5.47 – 5.70 (m, 2H), 5.84 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.32 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.83 – 7.92 (m, 2H), 8.03 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.45 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 8.83 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 9.32 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 11.00 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.66. ЖХ (метод A): t_R = 2.16 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 645.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-метилпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (675)

Схема 211

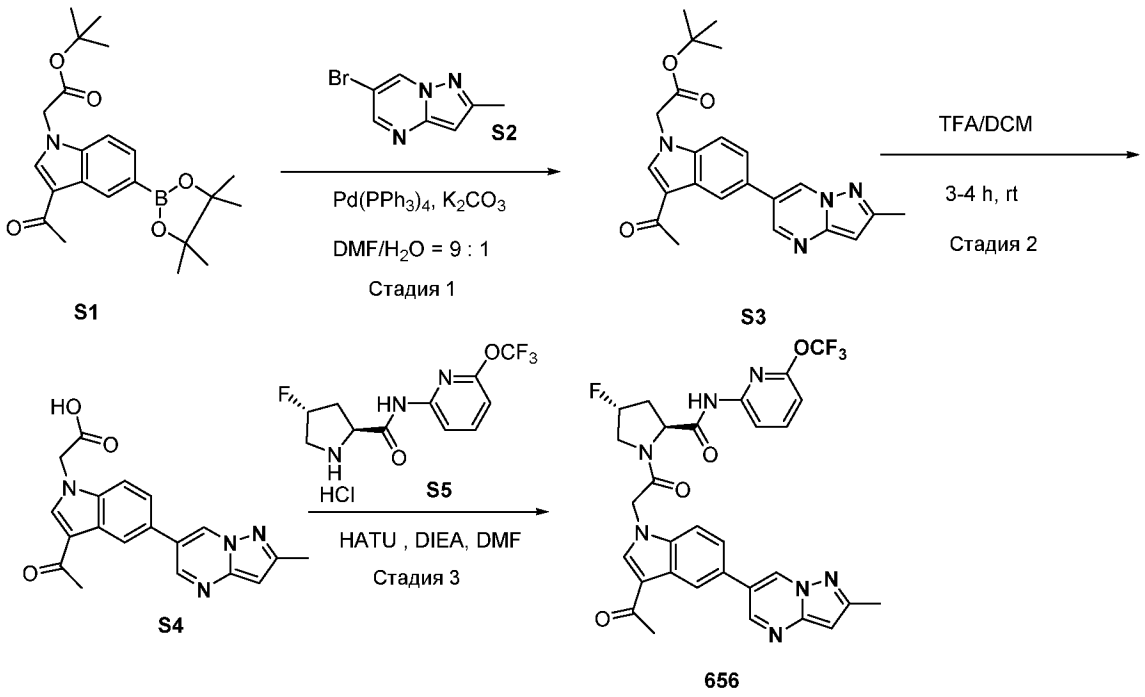


К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бром-5-метилпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **675**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0.89 – 0.94 (m, 2H), 1.03 – 1.10 (m, 2H), 2.10 – 2.31 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.55 – 2.64 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 3.96 – 4.13 (m, 1H), 4.19 – 4.34 (m, 1H), 4.69 (t, J = 7.5, 9.4 Гц, 1H), 5.48 – 5.70 (m, 2H), 5.85 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.78 – 7.96 (m, 2H), 8.45 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 8.83 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.32 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 11.22 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.72. ЖХ (метод A): t_R = 2.11 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 660.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (656)

Схема 212



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индол-1-ил)ацетат (S3)

К раствору 6-бром-2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидина (**S2**, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали.

Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S3**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индол-1-ил)уксусная кислота (S4)

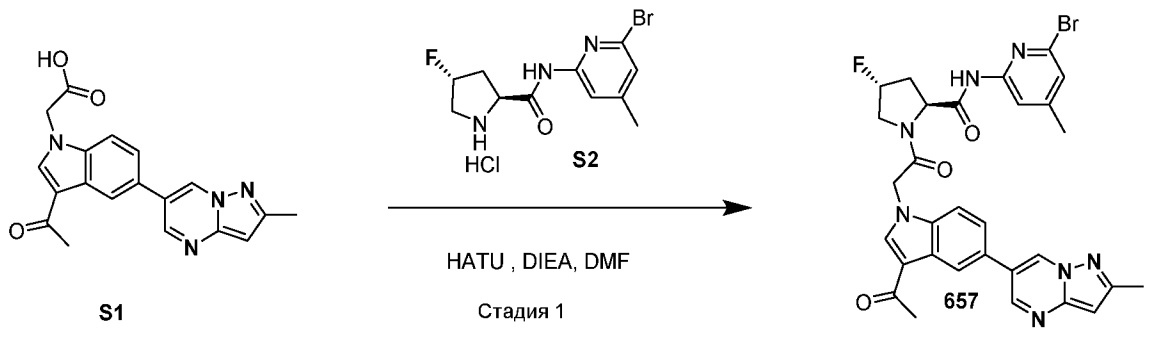
К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (10 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (656)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-4-фтор-N-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (**S5**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **656**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.08 – 2.27 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.53 – 2.65 (m, 1H), 3.92 – 4.09 (m, 1H), 4.17 – 4.29 (m, 1H), 4.80 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 5.31 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 5.45 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.49 – 5.66 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.97 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.57 – 7.68 (m, 2H), 7.97 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 8.08 – 8.03 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.46 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 8.81 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 9.23 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 10.87 (s, 1H).^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.65, -55.12. ЖХ (метод A): t_R = 2.00 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 624.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (657)

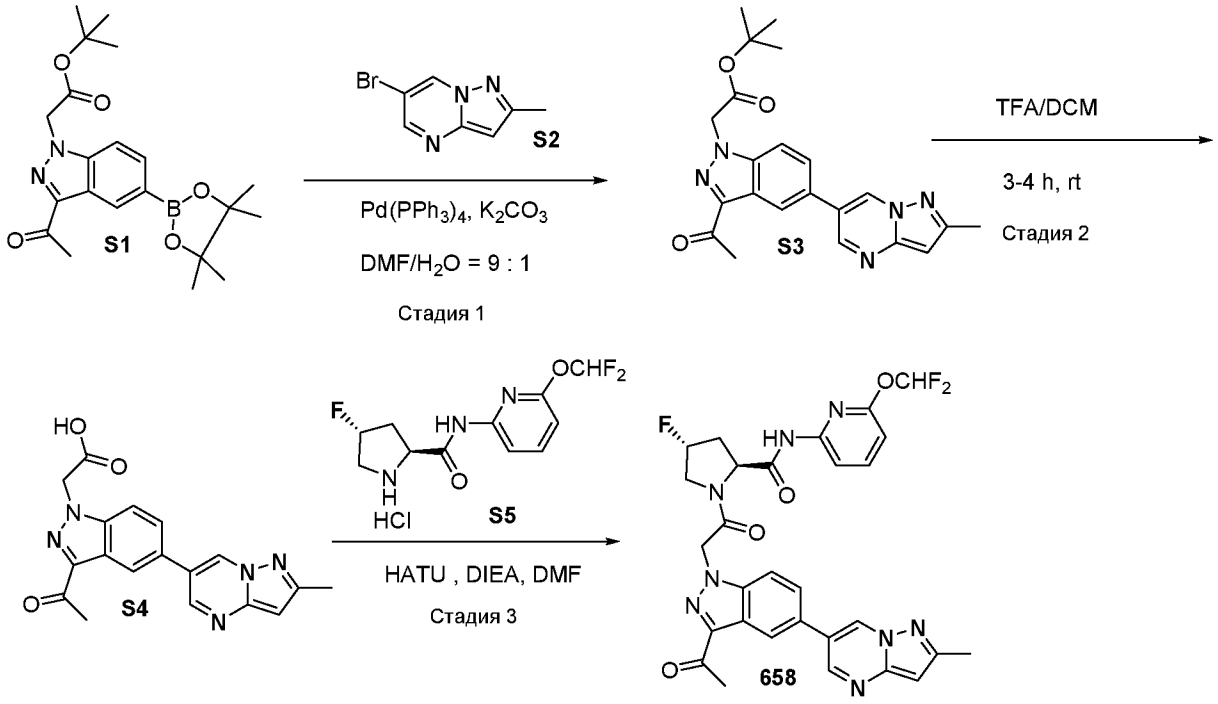
Схема 213



К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бром-4-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **657**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.06 – 2.24 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.54 – 2.63 (m, 1H), 3.92 – 4.08 (m, 1H), 4.20 (dd, J = 12.7, 21.9 Гц, 1H), 4.69 (t, J = 8.5 Гц, 1H), 5.29 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 5.44 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.48 – 5.65 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.61 – 7.69 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.46 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.23 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 10.92 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.59. ЖХ (метод A): t_R = 1.94 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 632.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (658)

Схема 214



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S3)

К раствору 6-бром-2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидина (**S2**, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S3**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)

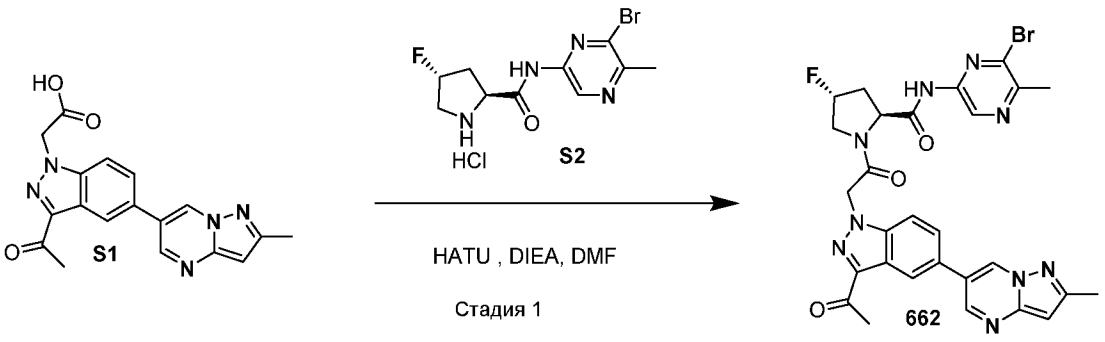
К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (10 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (658)

К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (**5**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **6**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.07 – 2.28 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.54 – 2.63 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 3.95 – 4.11 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 12.2, 22.3 Гц, 1H), 4.77 (t, J = 8.4 Гц, 1H), 5.50 – 5.70 (m, 2H), 5.84 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.73 – 6.79 (m, 1H), 7.72-7.31 (m, 1H), 7.83 – 7.94 (m, 4H), 8.46 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 8.85 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 9.34 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 10.72 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.67, -85.71. ЖХ (метод A): t_R = 2.00 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 607.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-метилпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (662)

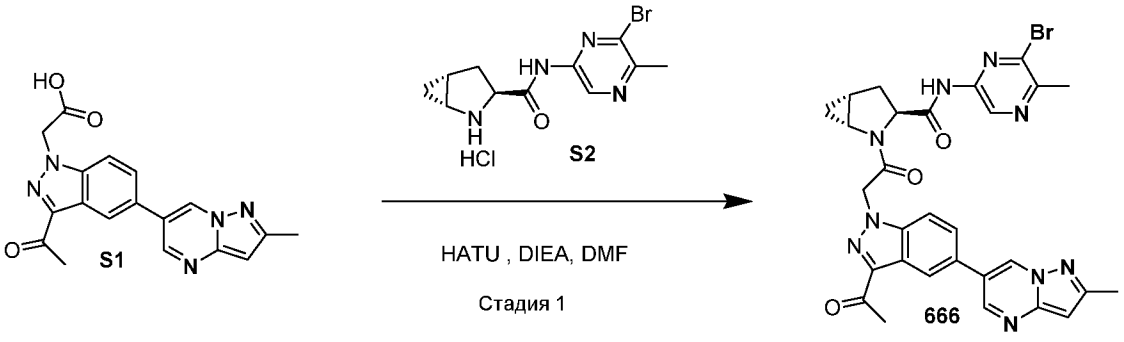
Схема 215



К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бром-5-метилпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **662**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.10 – 2.34 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.55 – 2.62 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 3.97 – 4.14 (m, 1H), 4.20 – 4.33 (m, 1H), 4.66 – 4.75 (m, 1H), 5.49 – 5.71 (m, 2H), 5.85 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.75 – 7.97 (m, 2H), 8.46 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 8.84 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.34 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 11.22 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.72. ЖХ (метод A): t_R = 1.86 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 634.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-метилпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (666)

Схема 216

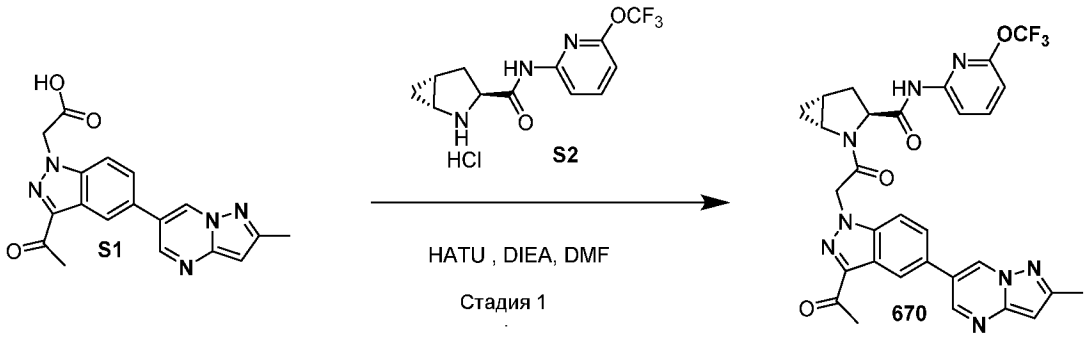


К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (1R,3S,5R)-N-(6-бром-5-метилпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид гидрохлорид (**S2**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **666**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0.82 – 0.90 (m, 1H), 1.01 – 1.07 (m, 1H), 1.87 – 1.98 (m, 1H), 2.22 – 2.41 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.85 – 3.91 (m, 1H), 4.49 (dd, J = 5.4, 9.1 Гц, 1H), 5.63 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 6.00 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.86 – 7.95 (m, 2H), 8.47 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.86 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.35 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 11.00 (s, 1H). ЖХ (метод A): t_R = 1.99 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 628.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (670)

Схема 217

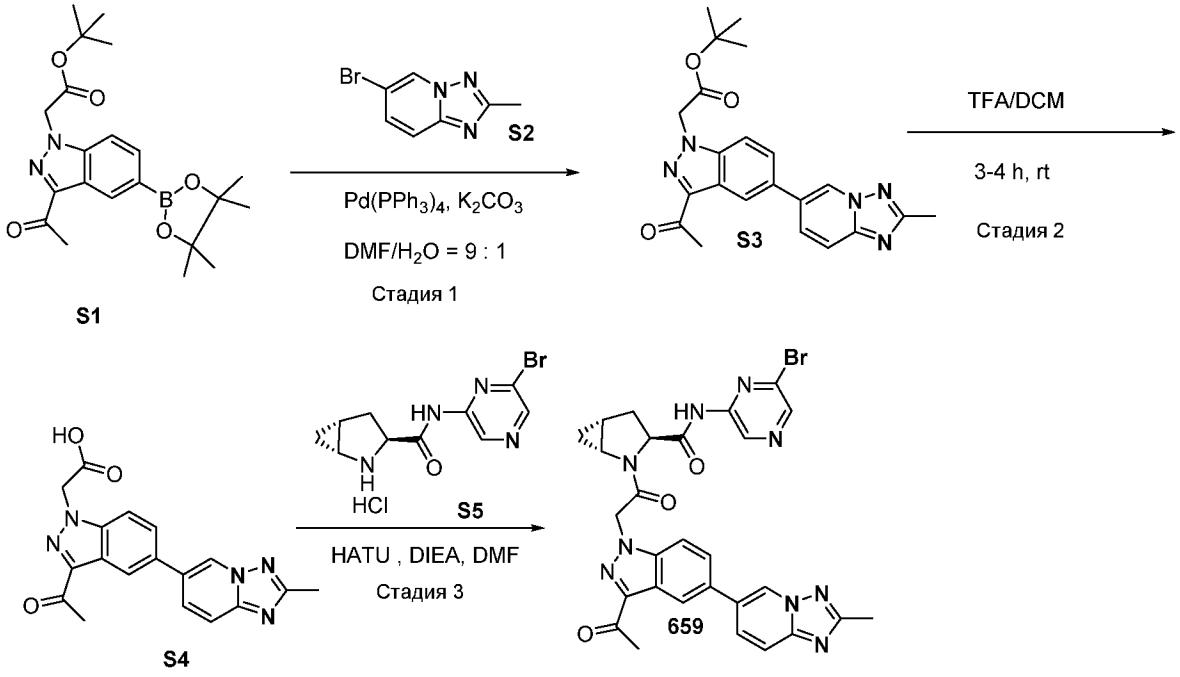


К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (1R,3S,5R)-N-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид гидрохлорид (S2, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **670**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0.79 – 0.85 (m, 1H), 0.99 – 1.11 (m, 1H), 1.87 – 1.96 (m, 1H), 2.20 – 2.29 (m, 1H), 2.30 – 2.39 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.85 – 3.95 (m, 1H), 4.55 (dd, J = 5.5, 9.0 Гц, 1H), 5.63 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 6.00 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.97 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.85 – 7.93 (m, 2H), 7.98 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 8.05 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.47 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 8.85 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 9.34 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 10.63 (s,

1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -55.11. ЖХ (метод A): t_R = 2.23 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 619.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (659)

Схема 218



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (3S)

К раствору 6-бром-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S3**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)

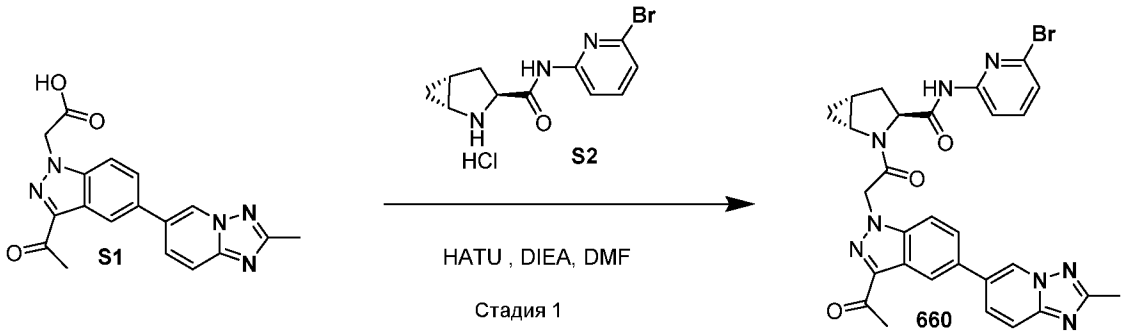
К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (10 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 3: (1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (659)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **659**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0.84 – 0.88 (m, 1H), 1.02 – 1.10 (m, 1H), 1.87 – 1.97 (m, 1H), 2.25 – 2.40 (m, 2H), 2.49 – 2.53 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.84 – 3.92 (m, 1H), 4.47 – 4.55 (m, 1H), 5.64 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 6.00 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.81 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.85 – 7.94 (m, 2H), 7.97 – 8.01 (m, 1H), 8.44 – 8.48 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.19 – 9.23 (m, 1H), 9.27 (s, 1H), 11.13 (s, 1H). ЖХ (метод А): t_R = 1.69 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 614.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (660)

Схема 219

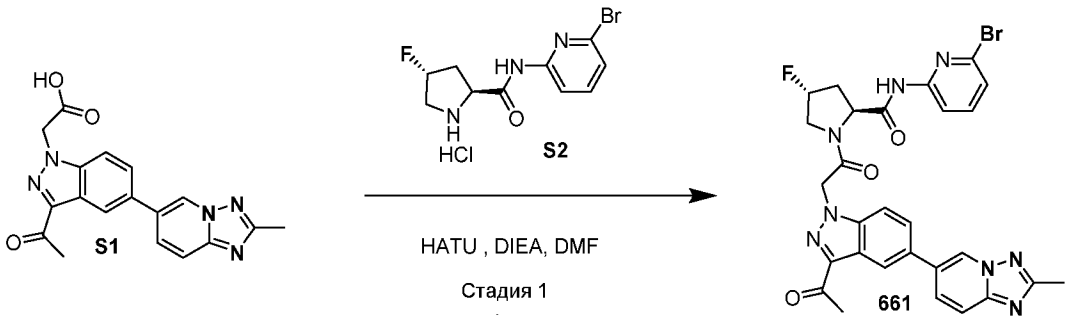


К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид гидрохлорид (S2, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **660**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0.75 – 0.88 (m, 1H), 1.03 (dd, J = 5.0, 9.1 Гц, 1H), 1.88 – 1.96 (m, 1H), 2.17 – 2.28 (m, 1H), 2.31 – 2.40 (m, 1H), 2.51 (d, J = 2.8 Гц, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.80 – 3.92 (m, 1H), 4.48 (dd, J = 5.4, 9.1 Гц, 1H), 5.63 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 6.00 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.33 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.72 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.81 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.85 – 7.93 (m,

2H), 7.97 – 8.06 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 9.20 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 10.76 (s, 1H). ЖХ (метод A): t_R = 1.87 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 613.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (661)

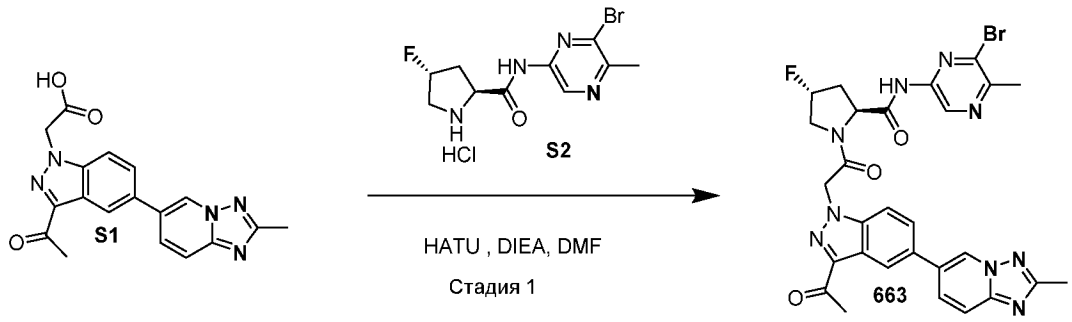
Схема 220



К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **661**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.05 – 2.30 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.55 – 2.63 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 3.97 – 4.13 (m, 1H), 4.18 – 4.34 (m, 1H), 4.69 (dd, J = 7.6, 9.5 Гц, 1H), 5.49 – 5.70 (m, 2H), 5.85 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.32 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.48 (dd, J = 1.9, 7.2 Гц, 1H), 7.71 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.85 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.93 – 8.07 (m, 3H), 8.51 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 8.89 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 11.00 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.66. ЖХ (метод A): t_R = 1.70 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 619.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-метилпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (663)

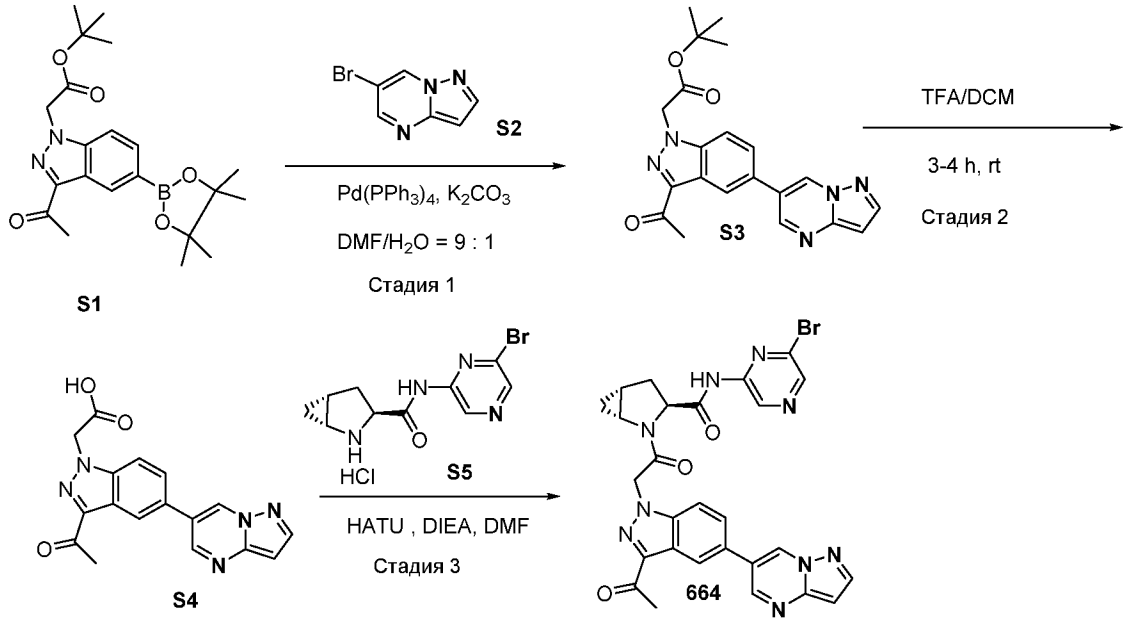
Схема 221



К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бром-5-метилпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **663**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.11 – 2.30 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.55 – 2.62 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 3.98 – 4.12 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 12.5, 22.2 Гц, 1H), 4.69 (t, J = 8.5 Гц, 1H), 5.48 – 5.69 (m, 2H), 5.85 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.79 – 7.87 (m, 2H), 7.89 – 7.95 (m, 1H), 7.97 – 8.01 (m, 1H), 8.44 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.20 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 11.22 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.72. ЖХ (метод A): t_R = 1.66 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 634.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (664)

Схема 222



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S3)

К раствору 6-бромпиразоло[1,5-a]пиримидина (**S2**, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S3**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (10 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

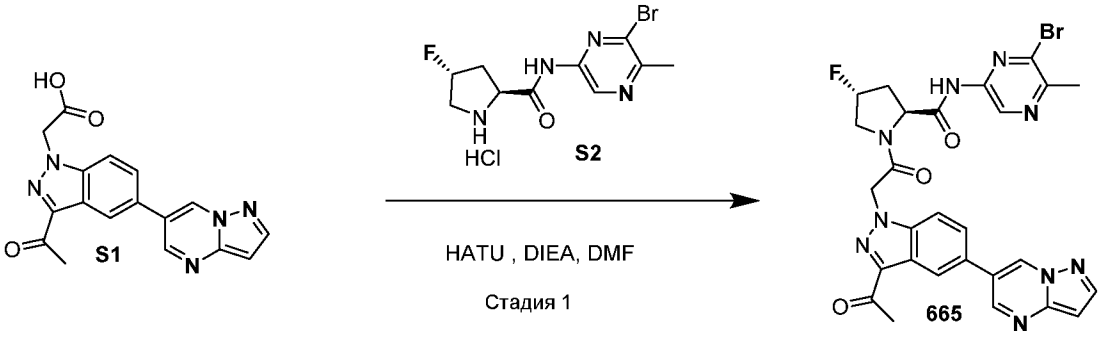
Стадия 3: (1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (664)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид гидрохлорид (**5**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением

соединения **664**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0.83 – 0.92 (m, 1H), 1.02 – 1.08 (m, 1H), 1.93 (p, J = 6.7 Гц, 1H), 2.24 – 2.42 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 3.82 – 3.92 (m, 1H), 4.51 (dd, J = 5.4, 9.1 Гц, 1H), 5.64 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 6.01 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 6.80 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.88 – 7.99 (m, 2H), 8.28 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.50 – 8.56 (m, 2H), 8.95 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.50 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 11.13 (s, 1H). ЖХ (метод A): t_R = 1.77 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 600.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-метилпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (665)

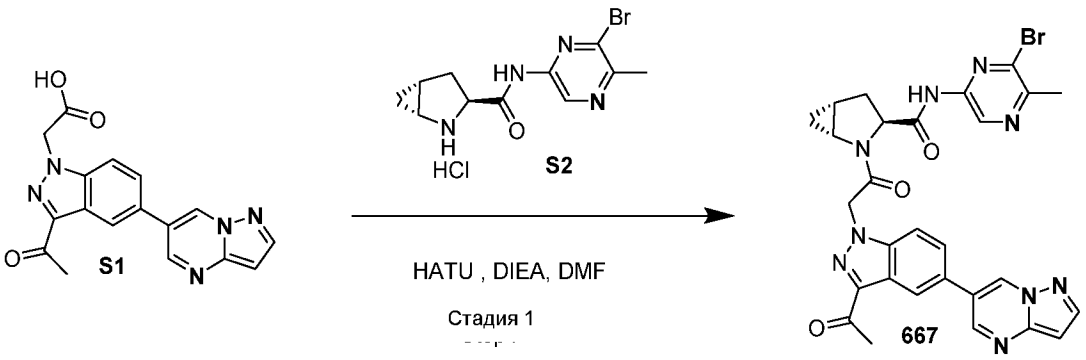
Схема 223



К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бром-5-метилпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (S2, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **665**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.10 – 2.32 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.55 – 2.63 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 3.97 – 4.13 (m, 1H), 4.21 – 4.32 (m, 1H), 4.66 – 4.75 (m, 1H), 5.50 – 5.71 (m, 2H), 5.85 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 6.79 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.94 (dd, J = 1.6, 8.9 Гц, 1H), 8.28 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.48 – 8.56 (m, 1H), 8.94 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.48 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 11.22 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.71. ЖХ (метод A): t_R = 1.75 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 620.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-метилпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (667)

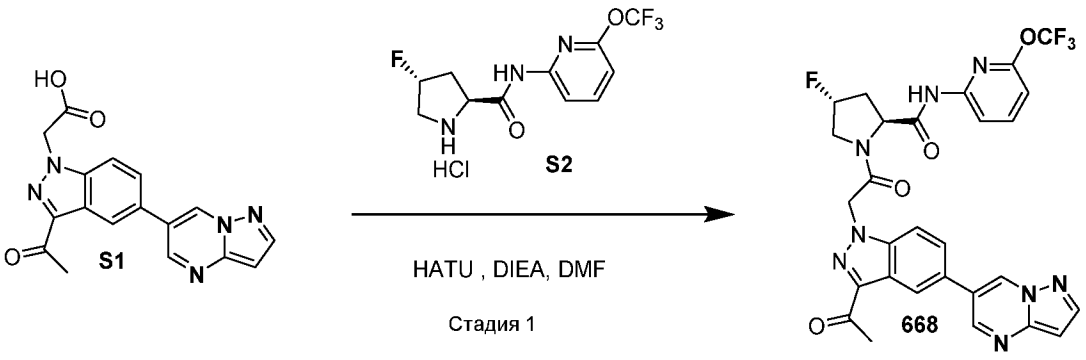
Схема 224



К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (1R,3S,5R)-N-(6-бром-5-метилпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид гидрохлорид (S2, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **667**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0.81 – 0.93 (m, 1H), 1.02 – 1.11 (m, 1H), 1.89 – 1.98 (m, 1H), 2.23 – 2.31 (m, 1H), 2.33 – 2.41 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.85 – 3.92 (m, 1H), 4.50 (dd, J = 5.4, 9.1 Гц, 1H), 5.64 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 6.00 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 6.80 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.87 – 7.97 (m, 2H), 8.28 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.49 – 8.53 (m, 1H), 8.95 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.49 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 11.00 (s, 1H). ЖХ (метод A): t_R = 1.88 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 614.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (668)

Схема 225

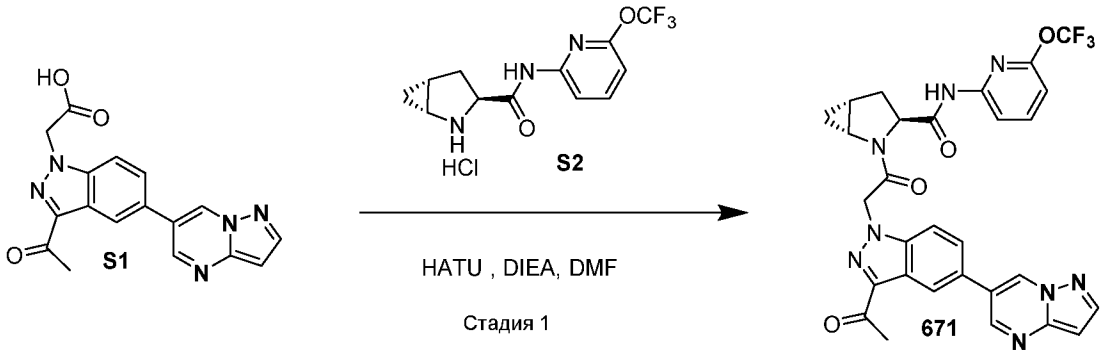


К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-4-фтор-N-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (S2, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **668**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.09 – 2.28 (m, 1H), 2.58 (dd, J = 6.4, 12.4 Гц, 1H), 2.66 (s, 3H), 3.94 – 4.13 (m, 1H), 4.20 – 4.33 (m, 1H), 4.78 (t, J = 8.4 Гц, 1H), 5.49 – 5.71 (m, 2H), 5.85 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 6.80 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 6.97 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.92 – 8.01 (m, 2H), 8.05 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.50 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 8.94 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 9.47 – 9.50 (m, 1H), 10.87 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.69, -55.12. ЖХ (метод A): t_R = 2.02 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 610.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (671)

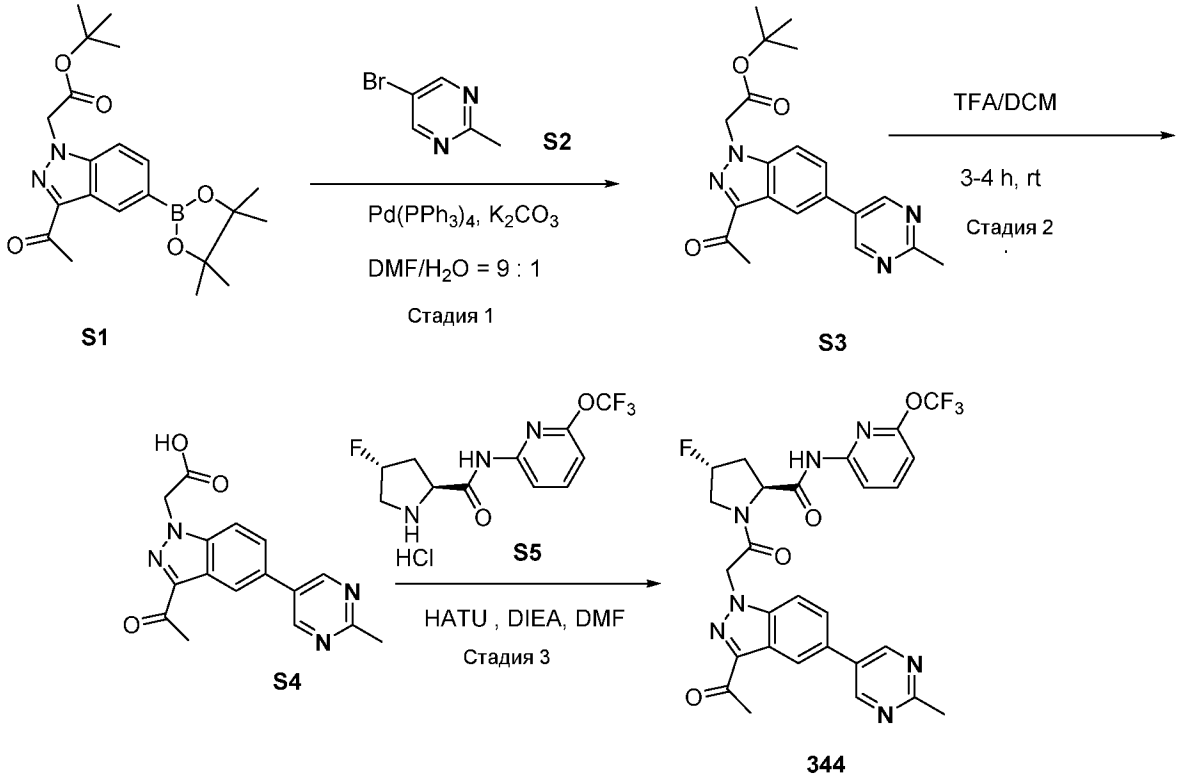
Схема 226



К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (1R,3S,5R)-N-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид гидрохлорид (S2, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **671**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0.79 – 0.86 (m, 1H), 1.00 – 1.10 (m, 1H), 1.88 – 1.99 (m, 1H), 2.20 – 2.28 (m, 1H), 2.31 – 2.40 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 3.85 – 3.92 (m, 1H), 4.55 (dd, J = 5.5, 9.0 Гц, 1H), 5.64 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 6.01 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 6.80 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 6.97 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.86 – 8.02 (m, 3H), 8.05 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.28 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.95 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 9.49 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 10.63 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -55.16. ЖХ (метод A): t_R = 2.13 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 605.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (344)

Схема 227



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S3)

К раствору 5-бром-2-метилпиримидина (**S2**, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S3**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)

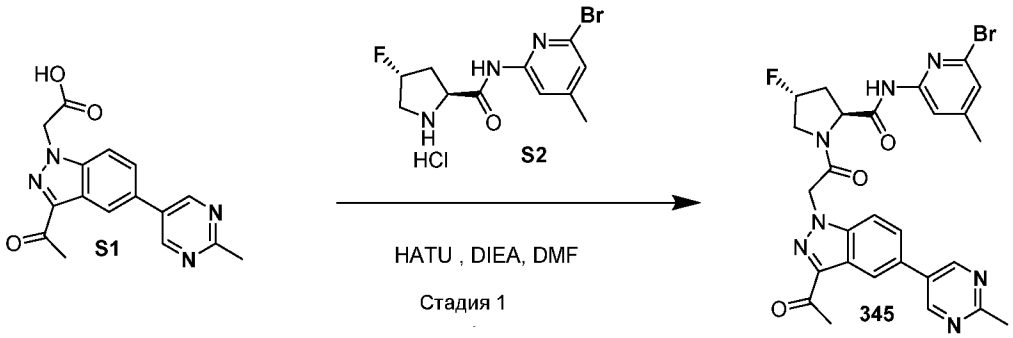
К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (344)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-4-фтор-N-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **344.** ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.07 – 2.32 (m, 1H), 2.54 – 2.61 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.93 – 4.11 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 12.5, 22.1 Гц, 1H), 4.78 (t, J = 8.5 Гц, 1H), 5.49 – 5.70 (m, 2H), 5.85 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 6.97 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.94 – 8.09 (m, 2H), 8.42 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 9.03 (s, 2H), 10.86 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.70, -55.14. ЖХ (метод A): t_R = 1.88 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 586.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (345)

Схема 228

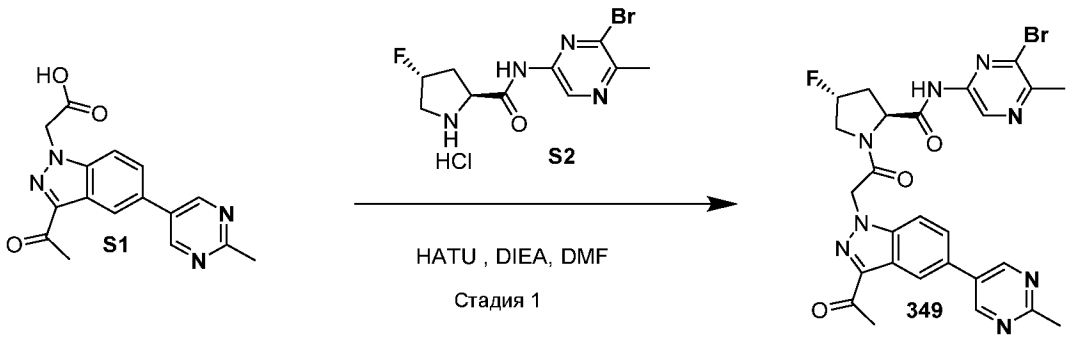


К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бром-4-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (S2, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **345**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.06 – 2.24 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.54 – 2.61 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.94 – 4.15 (m, 1H), 4.24 (dd, J = 12.5, 22.2 Гц, 1H), 4.67 (t, J = 8.5 Гц, 1H), 5.47 – 5.67 (m, 2H), 5.84 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.87 (d, J = 6.0 Гц, 3H),

8.43 (s, 1H), 9.04 (d, J = 1.0 Гц, 2H), 10.90 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.66. ЖХ (метод A): t_R = 1.81 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 594.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-метилпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (349)

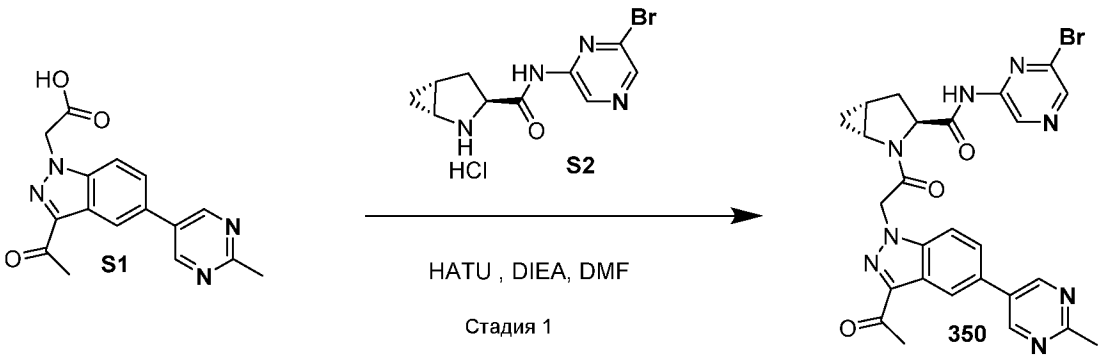
Схема 229



К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бром-5-метилпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (S2, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **349**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.08 – 2.32 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.55 – 2.63 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.95 – 4.12 (m, 1H), 4.18 – 4.31 (m, 1H), 4.68 (dd, J = 7.5, 9.5 Гц, 1H), 5.49 – 5.71 (m, 2H), 5.85 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.86 (d, J = 1.4 Гц, 2H), 8.42 (d, J = 1.3 Гц, 1H), 9.03 (s, 2H), 9.13 (s, 1H), 11.21 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.73. ЖХ (метод A): t_R = 1.58 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 595.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (350)

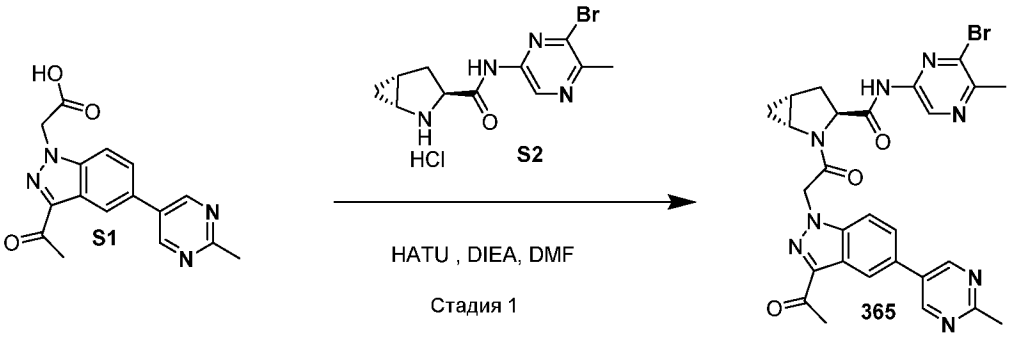
Схема 230



К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид гидрохлорид (**S2**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **350**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0.82 – 0.89 (m, 1H), 1.01 – 1.10 (m, 1H), 1.89 – 1.97 (m, 1H), 2.18 – 2.43 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.84 – 3.94 (m, 1H), 4.50 (dd, J = 5.5, 9.1 Гц, 1H), 5.64 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 6.00 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 7.88 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 9.27 (s, 1H), 11.12 (s, 1H). ЖХ (метод A): t_R = 1.62 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 575.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-метилпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (365)

Схема 231

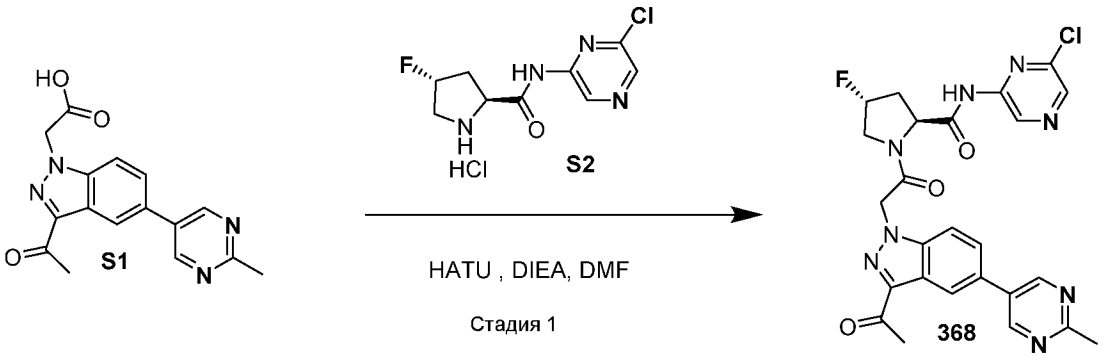


К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (1R,3S,5R)-N-(6-бром-5-метилпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид гидрохлорид (**S2**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30

об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **365**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0.82 – 0.89 (m, 1H), 1.00 – 1.10 (m, 1H), 1.86 – 1.99 (m, 1H), 2.20 – 2.29 (m, 1H), 2.30 – 2.42 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.84 – 3.95 (m, 1H), 4.49 (dd, J = 5.4, 9.1 Гц, 1H), 5.63 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 6.00 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.88 (d, J = 2.0 Гц, 2H), 8.44 (t, J = 1.2 Гц, 1H), 9.04 (s, 2H), 9.13 (s, 1H), 10.99 (s, 1H). ЖХ (метод A): t_R = 1.73 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 589.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-хлорпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (368)

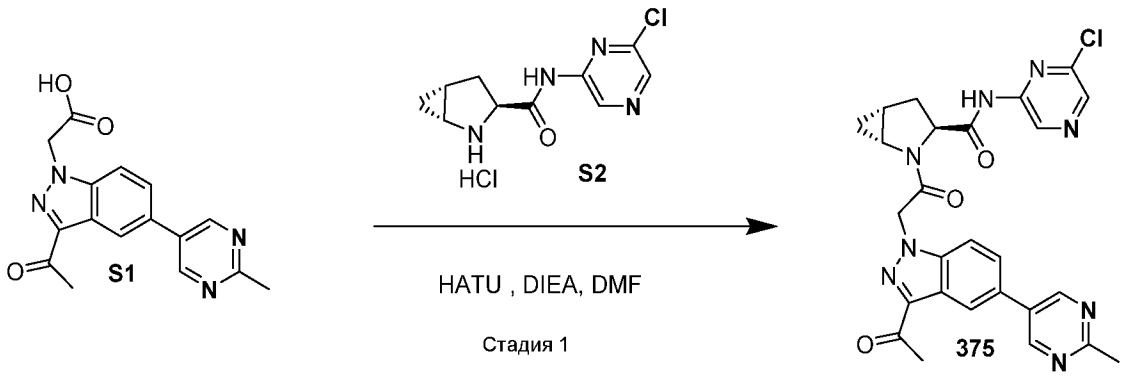
Схема 232



К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-хлорпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (**S2**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **368**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 2.13 – 2.31 (m, 1H), 2.54 – 2.62 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.97 – 4.15 (m, 1H), 4.26 (dd, J = 12.5, 22.2 Гц, 1H), 4.70 (dd, J = 7.5, 9.6 Гц, 1H), 5.51 – 5.72 (m, 2H), 5.86 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.86 (s, 2H), 8.43 (d, J = 1.3 Гц, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 9.25 (s, 1H), 11.32 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.74. ЖХ (метод A): t_R = 1.41 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 537.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-хлорпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (375)

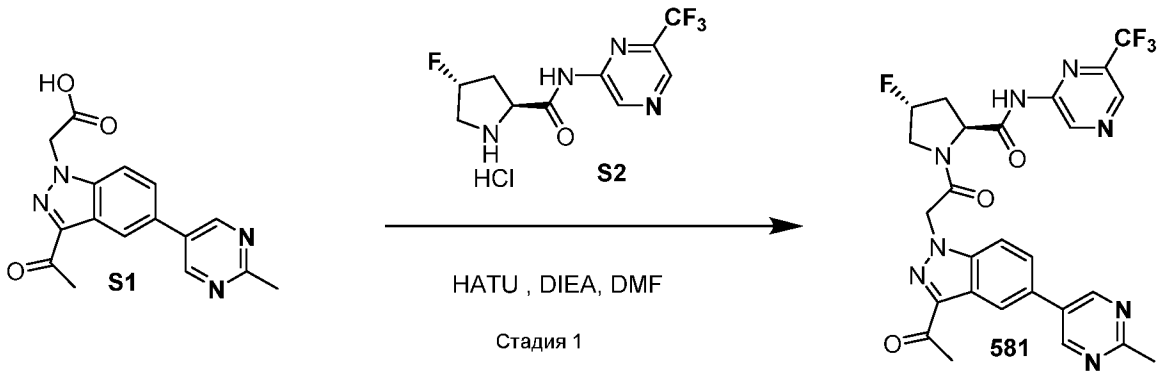
Схема 233



К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (1R,3S,5R)-N-(6-хлорпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид гидрохлорид (**S2**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **375**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0.83 – 0.88 (m, 1H), 1.00 – 1.10 (m, 1H), 1.87 – 2.00 (m, 1H), 2.24 – 2.31 (m, 1H), 2.32 – 2.41 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.82 – 3.93 (m, 1H), 4.50 (dd, J = 5.4, 9.1 Гц, 1H), 5.64 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 6.00 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.88 (d, J = 1.7 Гц, 2H), 8.44 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 9.26 (s, 1H), 11.10 (s, 1H). ЖХ (метод A): t_R = 1.56 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 531.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (581)

Схема 234

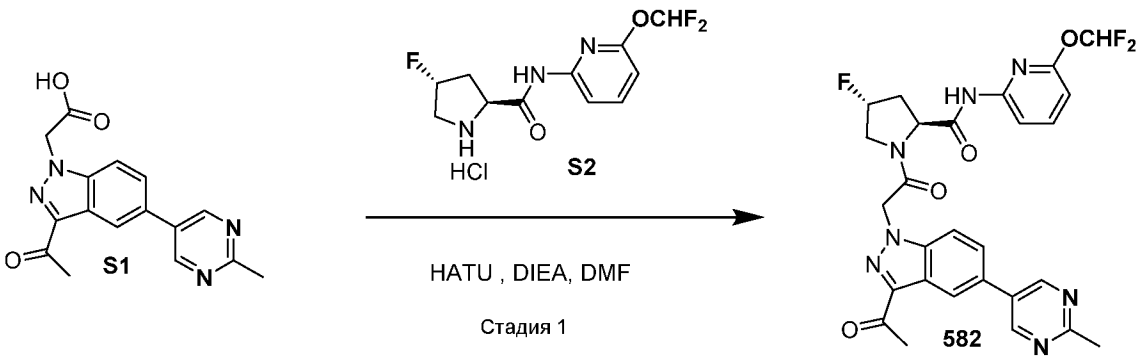


К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-4-фтор-N-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (**S2**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **581**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.12 – 2.34 (m, 1H), 2.54 – 2.63 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.96 – 4.14 (m, 1H), 4.20 – 4.34 (m, 1H), 4.76 (t, J = 8.5 Гц, 1H), 5.51 – 5.74 (m, 2H), 5.87 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.86 (d, J = 1.3 Гц, 2H), 8.42 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.86 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 9.58 (s, 1H), 11.54 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.66, -66.42. ЖХ (метод A): t_R = 1.64 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 571.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (582)

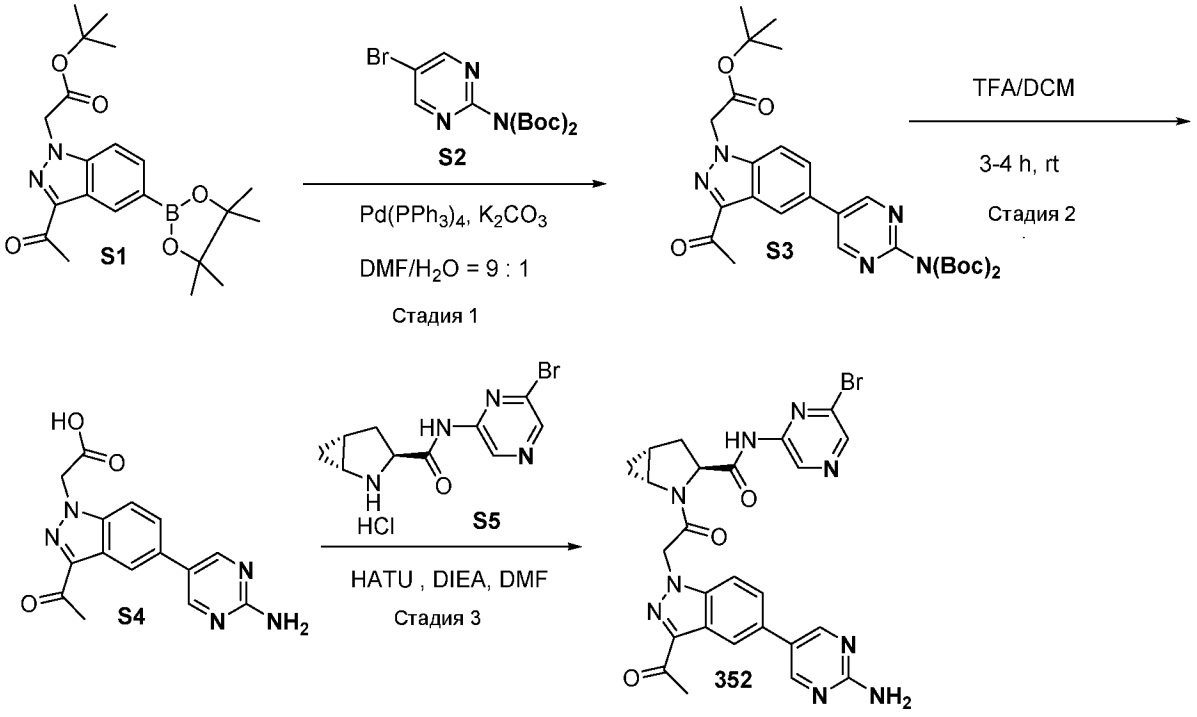
Схема 235



К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (**S2**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **582**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.07 – 2.28 (m, 1H), 2.59 (d, J = 21.2 Гц, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.93 – 4.11 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 12.4, 22.0 Гц, 1H), 4.76 (t, J = 8.4 Гц, 1H), 5.48 – 5.71 (m, 2H), 5.85 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 6.72 – 6.77 (m, 1H), 7.52 (t, J = 73.1 Гц, 1H), 7.81 – 7.92 (m, 4H), 8.43 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 9.04 (s, 2H), 10.74 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.68, -88.83 – -83.99. ЖХ (метод A): t_R = 1.77 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 568.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (352)

Схема 236



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-(Бис(трет-бутоксикарбонил)амино)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S3)

К раствору 2-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-бромпиримидина (**S2**, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S3**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

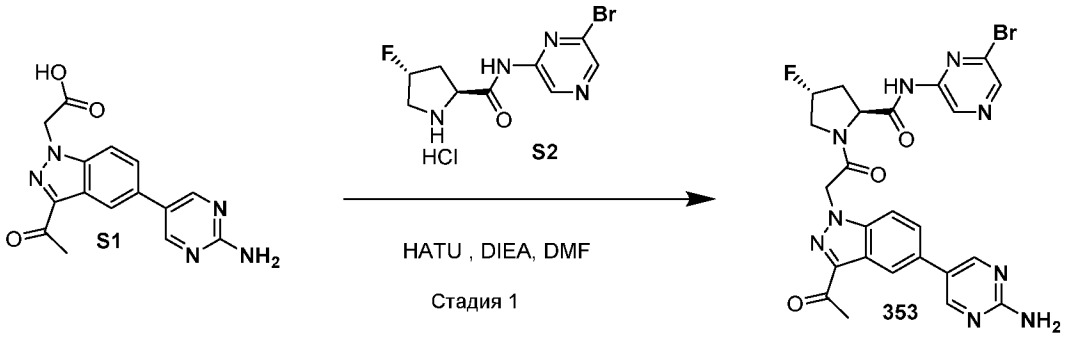
Стадия 3: (1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (352)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид гидрохлорид (1

экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **352.** ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0.82 – 0.88 (m, 1H), 0.99 – 1.09 (m, 1H), 1.88 – 1.98 (m, 1H), 2.21 – 2.41 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 3.84 – 3.90 (m, 1H), 4.49 (dd, J = 5.5, 9.1 Гц, 1H), 5.61 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.97 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 6.80 (s, 2H), 7.72 – 7.83 (m, 2H), 8.27 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 9.27 (s, 1H), 11.12 (s, 1H). ЖХ (метод A): t_R = 1.42 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 576.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (353)

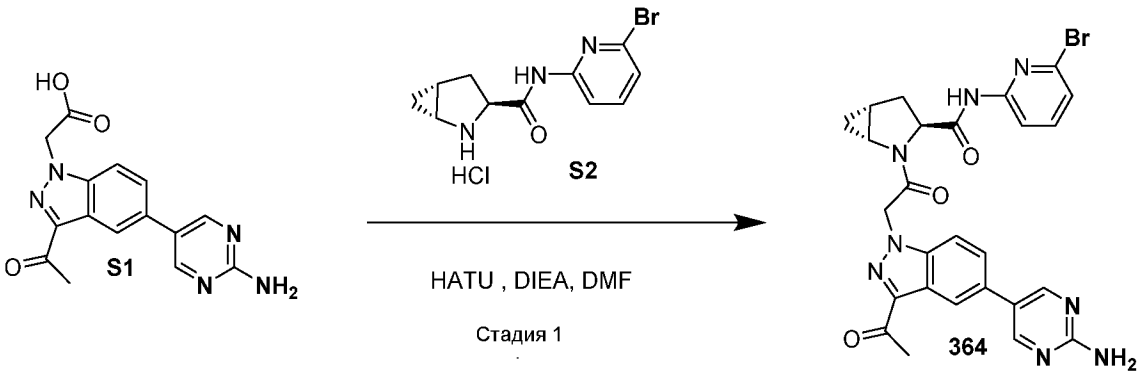
Схема 337



К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (**S2**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **353**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.12 – 2.32 (m, 1H), 2.55 – 2.62 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 3.97 – 4.13 (m, 1H), 4.19 – 4.31 (m, 1H), 4.66 – 4.73 (m, 1H), 5.50 – 5.66 (m, 2H), 5.82 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 6.78 (s, 2H), 7.69 – 7.82 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 9.26 (s, 1H), 11.34 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.73. ЖХ (метод A): t_R = 1.25 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 582.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (364)

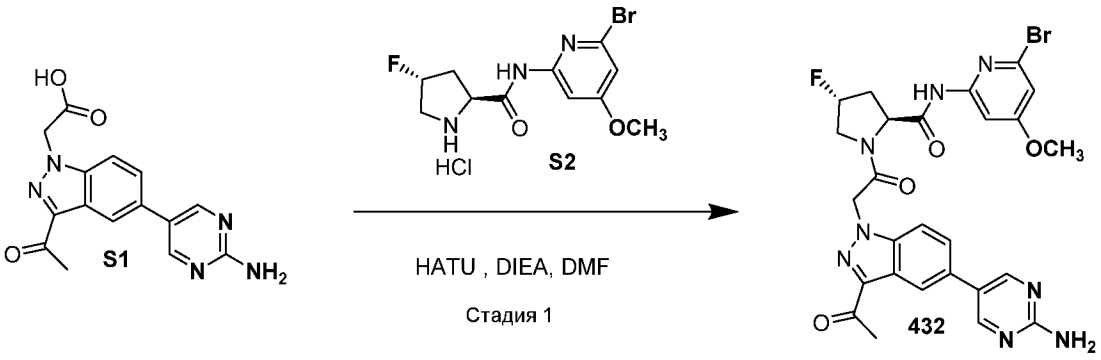
Схема 238



К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид гидрохлорид (S2, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **364**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0.78 – 0.84 (m, 1H), 0.98 – 1.08 (m, 1H), 1.82 – 1.97 (m, 1H), 2.19 – 2.29 (m, 1H), 2.30 – 2.40 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 3.82 – 3.91 (m, 1H), 4.38 – 4.54 (m, 1H), 5.60 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.96 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 6.78 (s, 2H), 7.33 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.68 – 7.77 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 8.03 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.24 – 8.31 (m, 1H), 8.59 (s, 2H), 10.75 (s, 1H). ЖХ (метод A): t_R = 1.61 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 575.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-метоксипиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (432)

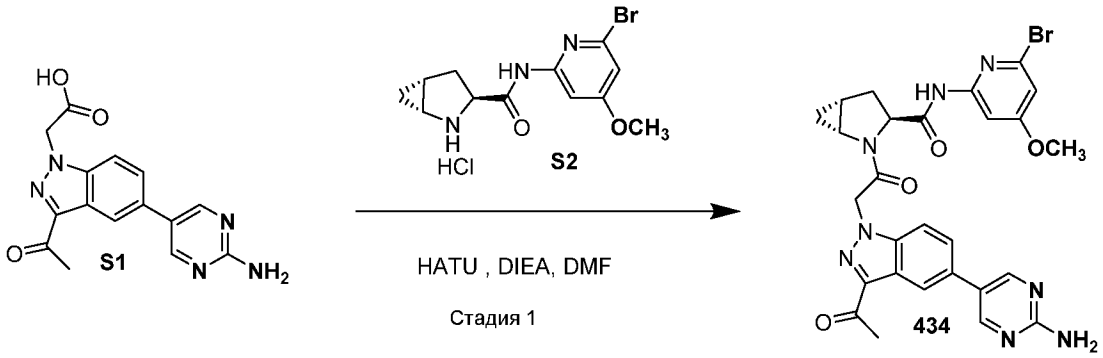
Схема 239



К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бром-4-метоксипиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (S2, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **432**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.05 – 2.29 (m, 1H), 2.54 – 2.61 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.93 – 4.11 (m, 1H), 4.18 – 4.31 (m, 1H), 4.67 (t, J = 8.5 Гц, 1H), 5.47 – 5.65 (m, 2H), 5.81 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.96 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.64 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.71 – 7.81 (m, 2H), 8.26 (q, J = 1.9, 2.7 Гц, 1H), 8.59 (s, 2H), 10.93 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.67. ЖХ (метод A): t_R = 1.55 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 611.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-метоксипиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (434)

Схема 240

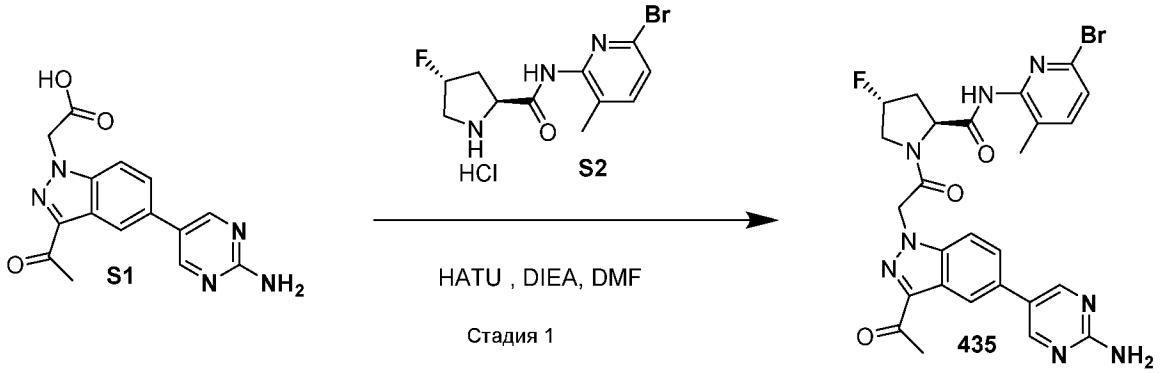


К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (1R,3S,5R)-N-(6-бром-4-метоксипиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид гидрохлорид (S2, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **434**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0.75 – 0.87 (m, 1H), 0.98 – 1.09 (m, 1H), 1.83 – 1.95 (m, 1H), 2.19 – 2.26 (m, 1H), 2.29 – 2.36 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 3.82 – 3.90 (m, 4H), 4.47 (dd, J = 5.3, 9.1 Гц, 1H), 5.59 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.95 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.96 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.65 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.74 (dd, J = 1.7, 8.8 Гц, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Гц,

1H), 8.27 (d, J = 1.3 Гц, 1H), 8.59 (s, 2H), 10.70 (s, 1H). ЖХ (метод A): t_R = 1.72 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 605.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (435)

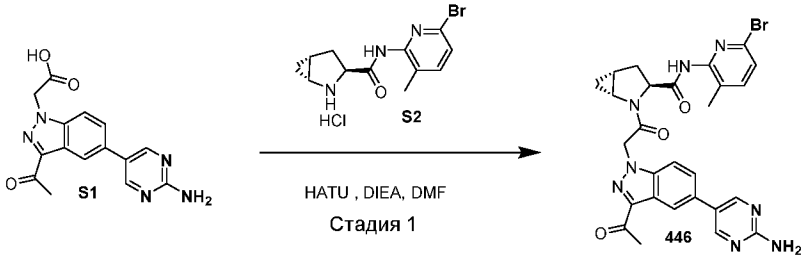
Схема 241



К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (S2, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **435**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.00 (s, 3H), 2.12 – 2.29 (m, 1H), 2.57 – 2.69 (m, 4H), 3.92 – 4.12 (m, 1H), 4.15 – 4.32 (m, 1H), 4.60 (t, J = 8.5 Гц, 1H), 5.47 – 5.64 (m, 2H), 5.81 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 6.78 (s, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.71 – 7.77 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 10.44 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -176.04. ЖХ (метод A): t_R = 1.28 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 595.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (446)

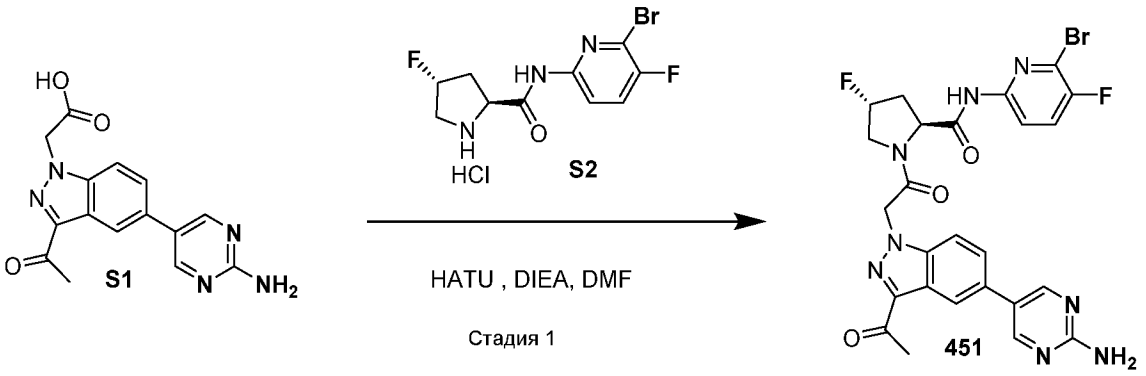
Схема 242



К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид гидрохлорид (S2, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **446**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0.83 – 0.90 (m, 1H), 1.01 – 1.09 (m, 1H), 1.85 – 1.97 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.24 – 2.32 (m, 1H), 2.34 – 2.46 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 3.75 – 3.86 (m, 1H), 4.42 (dd, J = 5.0, 9.2 Гц, 1H), 5.59 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.91 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 6.78 (s, 2H), 7.44 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.62 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.71 – 7.80 (m, 2H), 8.28 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.59 (s, 2H), 10.23 (s, 1H). ЖХ (метод A): t_R = 1.4 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 589.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фторпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (451)

Схема 243

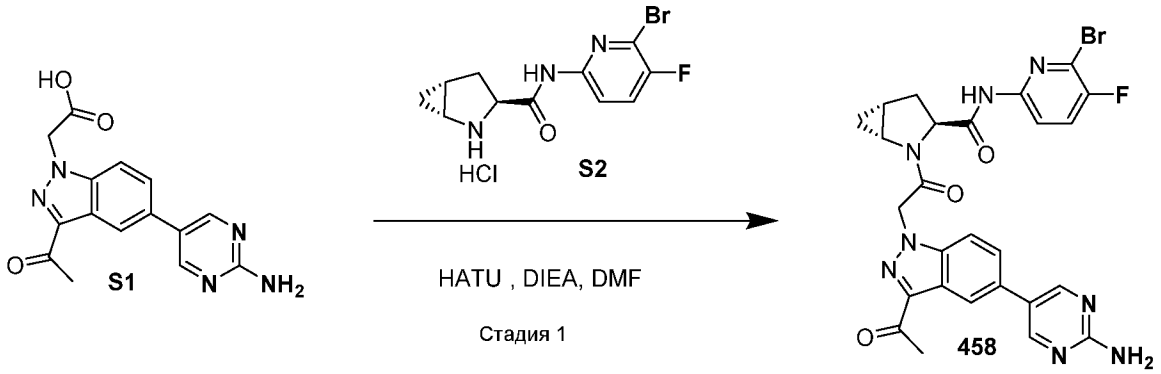


К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бром-5-фторпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (S2, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **451**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.07 – 2.25 (m, 1H), 2.53 – 2.60 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 3.92 – 4.12 (m, 1H), 4.22 (dd, J = 12.5, 22.3 Гц, 1H), 4.61 – 4.70 (m, 1H), 5.46 – 5.64 (m,

2H), 5.80 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 6.78 (s, 2H), 7.70 – 7.79 (m, 2H), 7.82 – 7.88 (m, 1H), 8.04 (dd, J = 3.3, 8.9 Гц, 1H), 8.25 – 8.29 (m, 1H), 8.58 (s, 2H), 11.07 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.66, -120.38. ЖХ (метод A): t_R = 1.56 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 599.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фторпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (458)

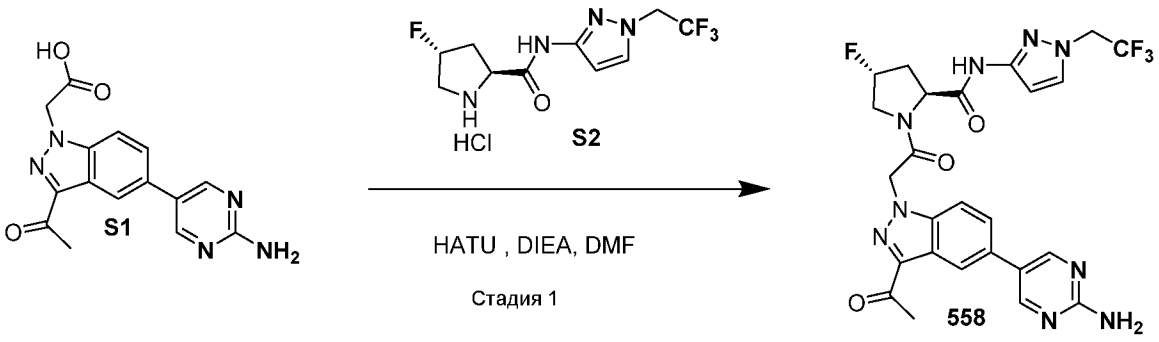
Схема 244



К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (1R,3S,5R)-N-(6-бром-5-фторпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид гидрохлорид (**S2**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **458**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0.77 – 0.86 (m, 1H), 0.99 – 1.07 (m, 1H), 1.84 – 1.97 (m, 1H), 2.19 – 2.28 (m, 1H), 2.33 (dd, J = 9.2, 13.5 Гц, 1H), 2.64 (s, 3H), 3.75 – 3.92 (m, 1H), 4.38 – 4.51 (m, 1H), 5.59 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.95 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 6.78 (s, 2H), 7.71 – 7.81 (m, 2H), 7.83 – 7.88 (m, 1H), 8.05 (dd, J = 3.3, 8.9 Гц, 1H), 8.27 (t, J = 1.1 Гц, 1H), 8.58 (s, 2H), 10.83 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -120.93. ЖХ (метод A): t_R = 1.71 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 593.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(1-(S2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид (558)

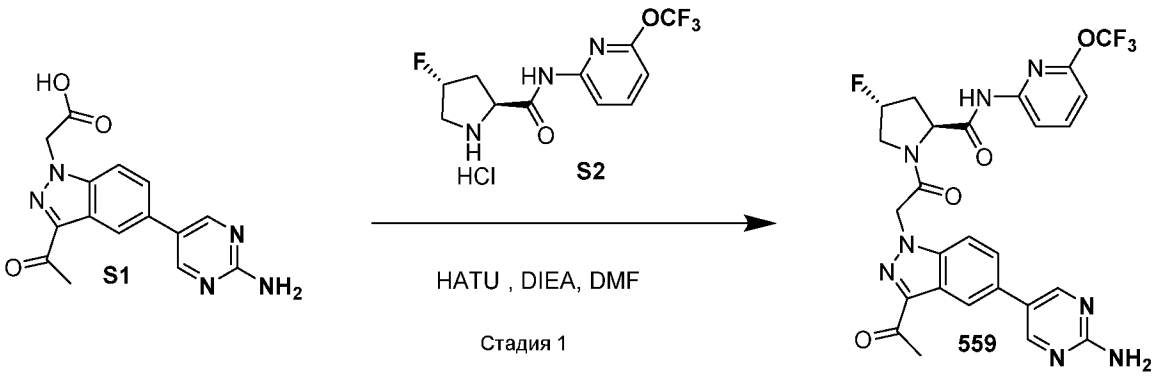
Схема 245



К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-4-фтор-N-(1-(S2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (**S2**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **558**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.01 – 2.28 (m, 1H), 2.53 – 2.61 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 3.89 – 4.10 (m, 1H), 4.23 (dd, J = 12.5, 22.0 Гц, 1H), 4.57 (t, J = 8.5 Гц, 1H), 4.92 – 5.14 (m, 2H), 5.46 – 5.64 (m, 2H), 5.81 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 6.57 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 6.80 (s, 2H), 7.67 – 7.83 (m, 3H), 8.27 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 8.59 (d, J = 2.8 Гц, 2H), 10.78 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.89, -70.29. ЖХ (метод A): t_R = 1.23 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 574.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (559)

Схема 246

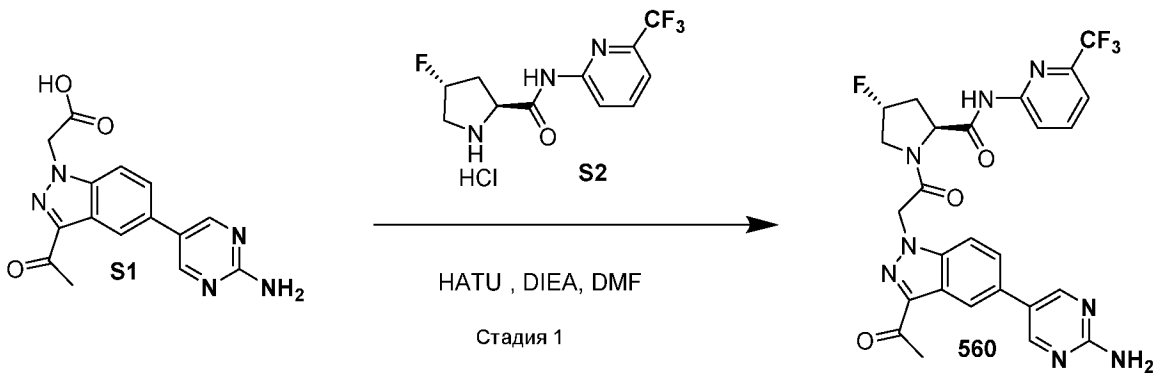


К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-4-фтор-N-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (**S2**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **559**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.07 – 2.27 (m, 1H), 2.54 – 2.61 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 3.94 – 4.10 (m, 1H), 4.18 – 4.30 (m, 1H), 4.76 (t, J = 8.5 Гц, 1H), 5.47 – 5.68 (m, 2H), 5.81 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.97 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.70 – 7.79 (m, 2H), 7.93 – 8.07 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 10.87 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.70, -55.11. ЖХ (метод A): t_R = 1.74 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 586.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (560)

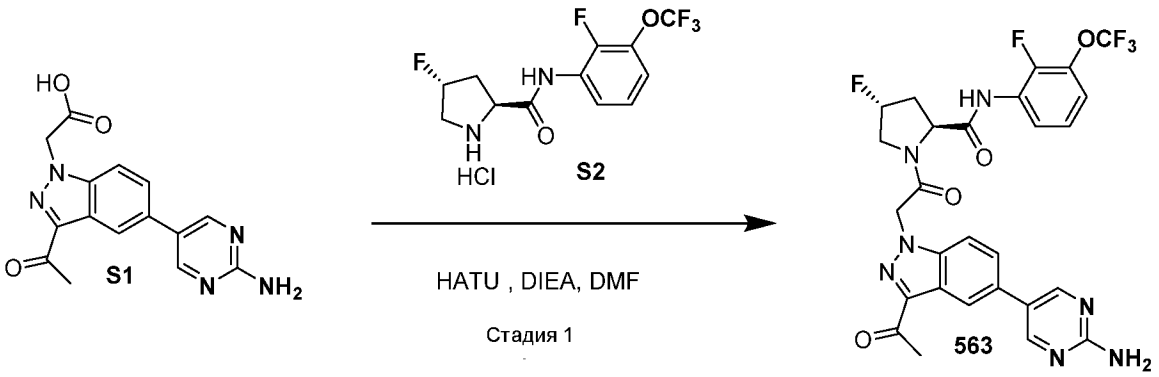
Схема 247



К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-4-фтор-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (**S2**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **560**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.07 – 2.29 (m, 1H), 2.54 – 2.60 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 3.93 – 4.12 (m, 1H), 4.24 (dd, J = 12.5, 22.2 Гц, 1H), 4.74 (t, J = 8.5 Гц, 1H), 5.47 – 5.66 (m, 2H), 5.81 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 6.80 (s, 2H), 7.58 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.68 – 7.81 (m, 2H), 8.06 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 8.25 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.30 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 8.57 (s, 2H), 11.14 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.60, -66.63. ЖХ (метод A): t_R = 1.63 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 571.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(2-фтор-3-(трифторметокси)фенил)пирролидин-2-карбоксамид (563)

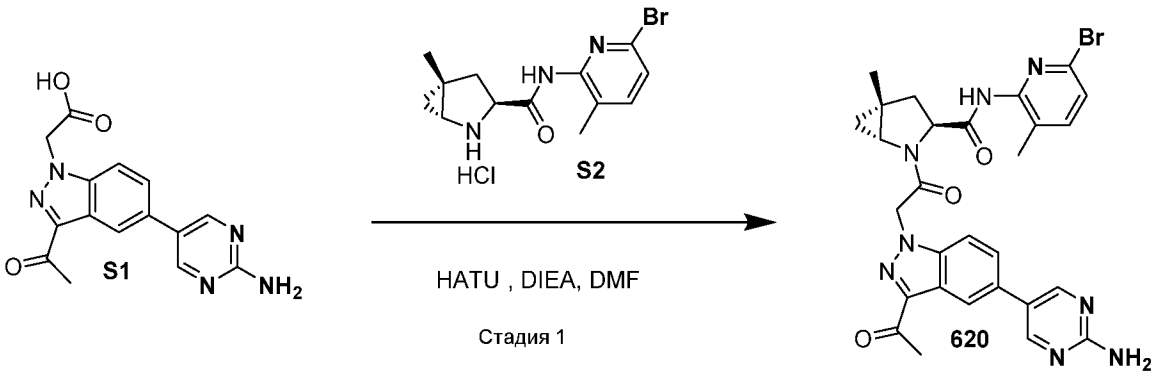
Схема 248



К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-4-фтор-N-(2-фтор-3-(трифторметокси)фенил)пирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (**S2**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **563**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.11 – 2.30 (m, 1H), 2.53 – 2.61 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 3.93 – 4.10 (m, 1H), 4.24 (dd, J = 12.4, 22.2 Гц, 1H), 4.66 – 4.81 (m, 1H), 5.48 – 5.66 (m, 2H), 5.82 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 6.80 (s, 2H), 7.22 – 7.34 (m, 2H), 7.71 – 7.81 (m, 2H), 7.84 – 7.90 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 10.19 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.66, -140.58,-57.93. ЖХ (метод A): t_R = 1.81 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 604.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (620)

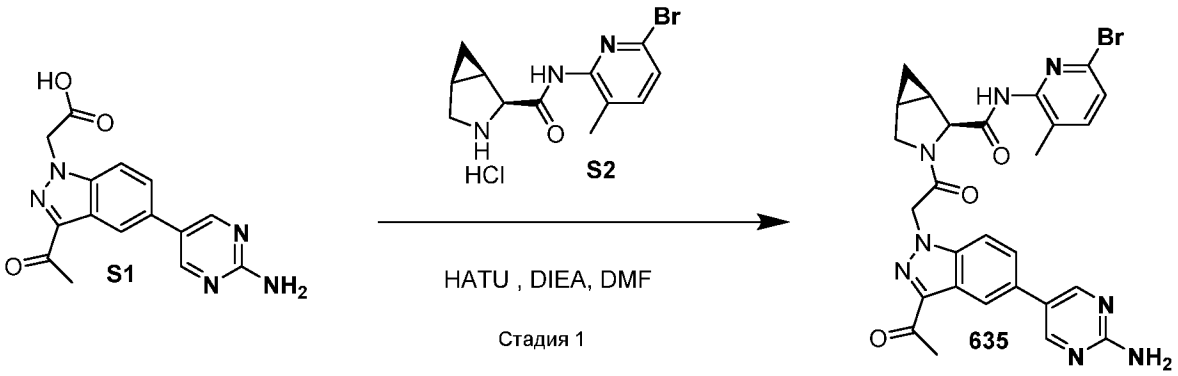
Схема 249



К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид гидрохлорид (**S2**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **620.** ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0.98 – 1.06 (m, 2H), 1.23 – 1.29 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.55 – 3.64 (m, 1H), 4.41 (dd, J = 5.1, 9.2 Гц, 1H), 5.55 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.89 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 6.81 (s, 2H), 7.45 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.63 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.72 – 7.81 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 10.28 (s, 1H). ЖХ (метод A): t_R = 1.64 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 603.

(1R,2S,5S)-3-(2-(3-Ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (635)

Схема 250

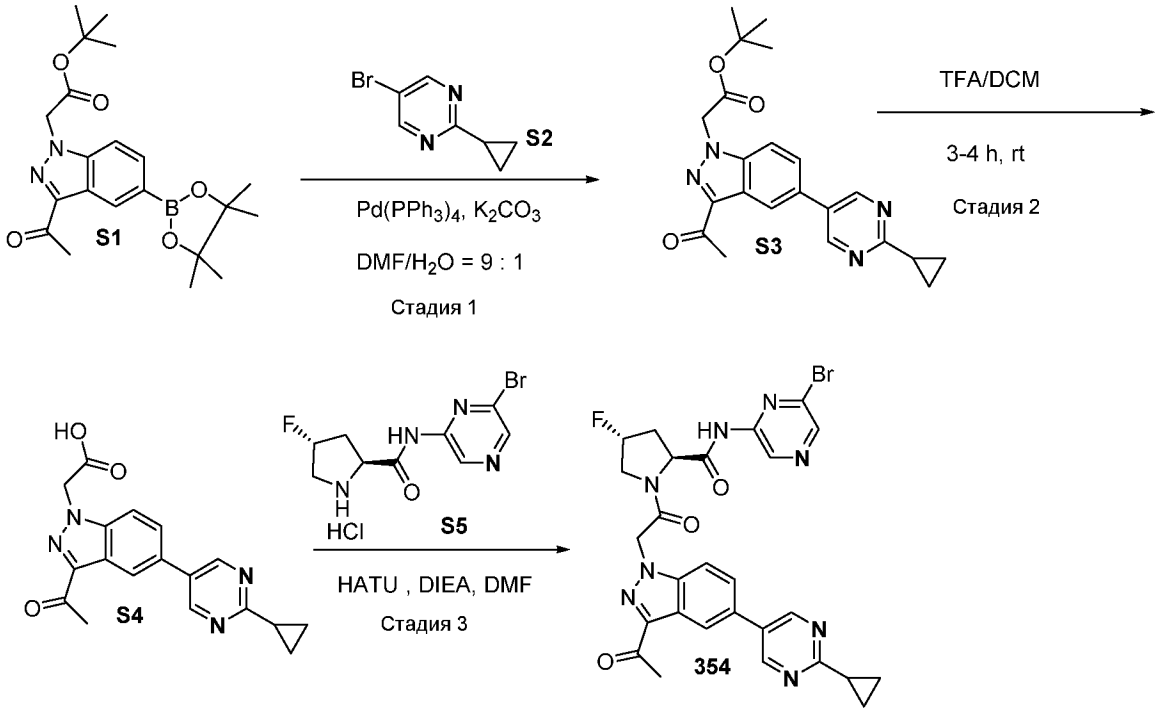


К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (1R,2S,5S)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид гидрохлорид (**S2**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **635**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0.74 – 0.91 (m, 2H), 1.84 – 1.93 (m, 1H), 2.01 – 2.13 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 3.89 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 4.03 (dd, J = 5.2, 9.7 Гц, 1H), 4.59 (d, J = 5.4 Гц, 1H), 5.49 – 5.69 (m, 2H), 6.81 (s, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 8.0

Гц, 1H), 7.70 – 7.78 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 10.29 (s, 1H). ЖХ (метод A): t_R = 1.43 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 589.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (354)

Схема 251



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S3)

К раствору 5-бром-2-циклопропилпиримидина (**S2**, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S3**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)

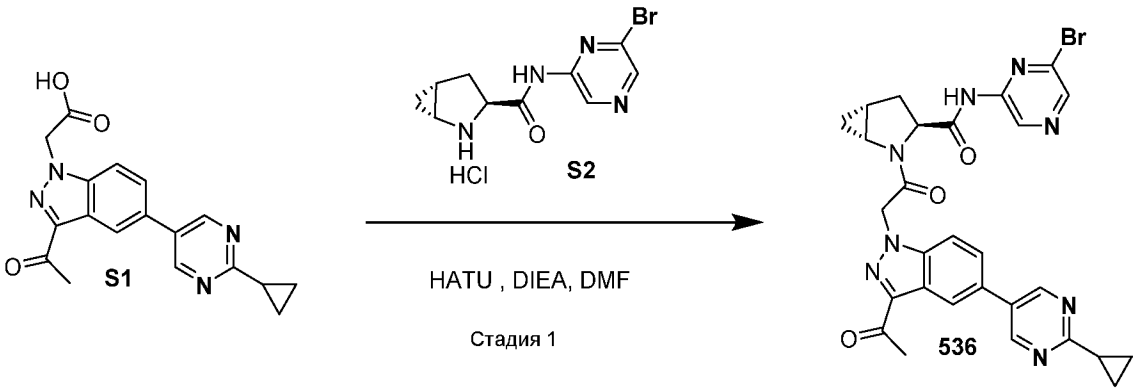
К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (354)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **354.** ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1.02 – 1.13 (m, 4H), 2.08 – 2.31 (m, 2H), 2.55 – 2.62 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 3.97 – 4.14 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 12.5, 22.3 Гц, 1H), 4.69 (dd, J = 7.5, 9.5 Гц, 1H), 5.50 – 5.72 (m, 2H), 5.85 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.84 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.96 (s, 2H), 9.26 (s, 1H), 11.33 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.73. ЖХ (метод A): t_R = 1.87 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 607.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (536)

Схема 252

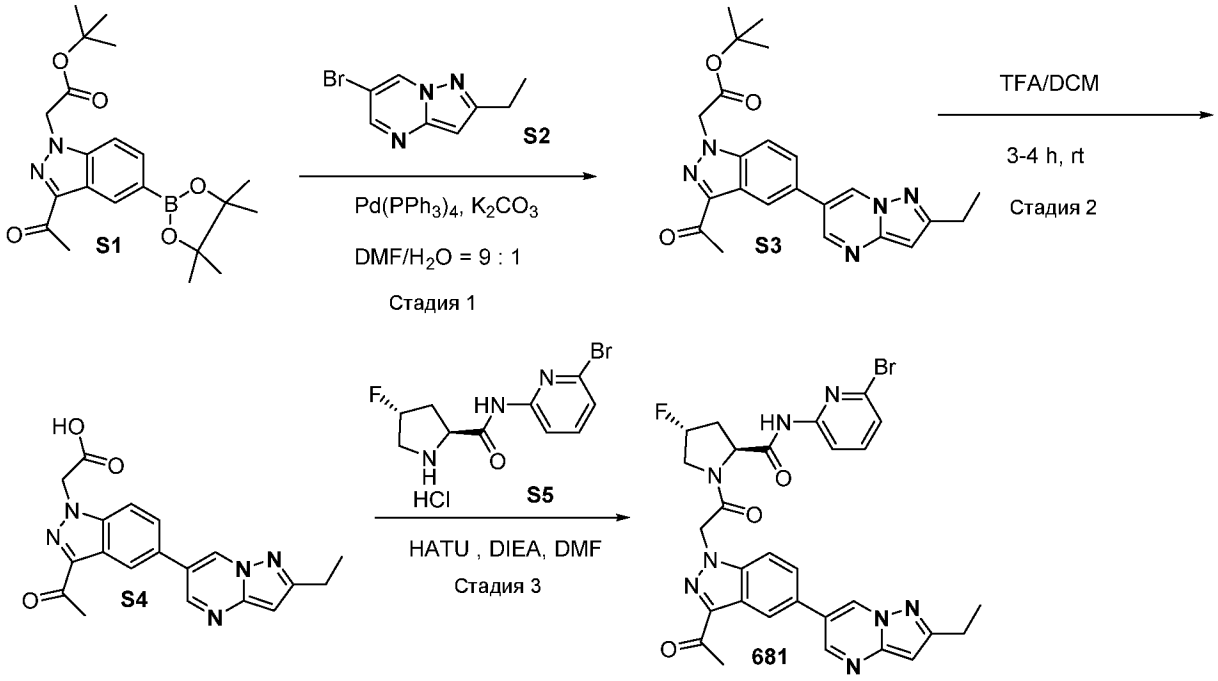


К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид гидрохлорид (**S2**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **536**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0.83 – 0.90 (m, 1H), 1.01 – 1.13 (m, 5H), 1.89 – 2.00 (m, 1H), 2.20 – 2.42 (m, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.82 – 3.92 (m, 1H), 4.49 (dd, J = 5.5, 9.1 Гц, 1H), 5.63 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 6.00 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.81 – 7.91 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.54 (s, 1H),

8.97 (s, 2H), 9.27 (s, 1H), 11.12 (s, 1H). ЖХ (метод A): t_R = 2.01 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 601.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-этилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (681)

Схема 253



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-этилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S3)

К раствору 6-бром-2-этилпиразоло[1,5-a]пиримидина (**S2**, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S3**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(2-этилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)

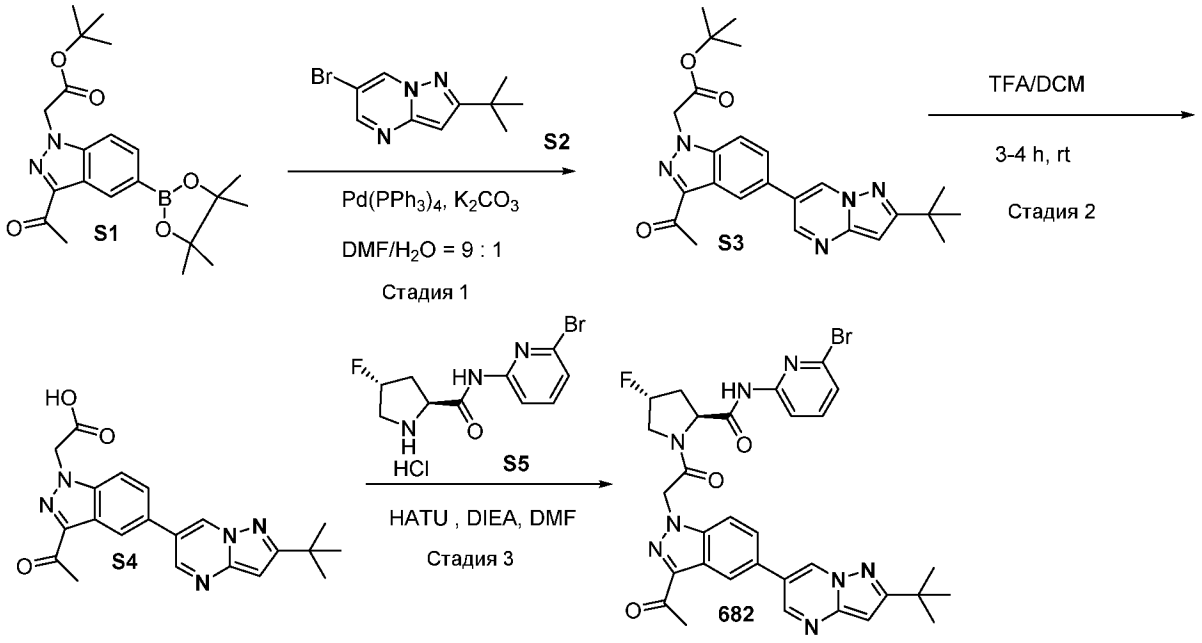
К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-этилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (681)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **681.** ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1.33 (t, J = 7.6 Гц, 3H), 2.07 – 2.28 (m, 1H), 2.54 – 2.65 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.84 (q, J = 7.6 Гц, 2H), 3.95 – 4.13 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 12.5, 22.2 Гц, 1H), 4.69 (t, J = 7.6, 9.4 Гц, 1H), 5.46 – 5.70 (m, 2H), 5.84 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.32 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.83 – 7.94 (m, 2H), 8.03 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 9.36 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 11.00 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.66. ЖХ (метод A): t_R = 2.11 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 633.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-(трет-бутил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (682)

Схема 254



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-(трет-бутил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S3)

К раствору 6-бром-2-(трет-бутил)пиразоло[1,5-a]пиримидина (**S2**, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий

(0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S3**.

Стадия 2: 2-(3-ацетил-5-(2-(трет-бутил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)

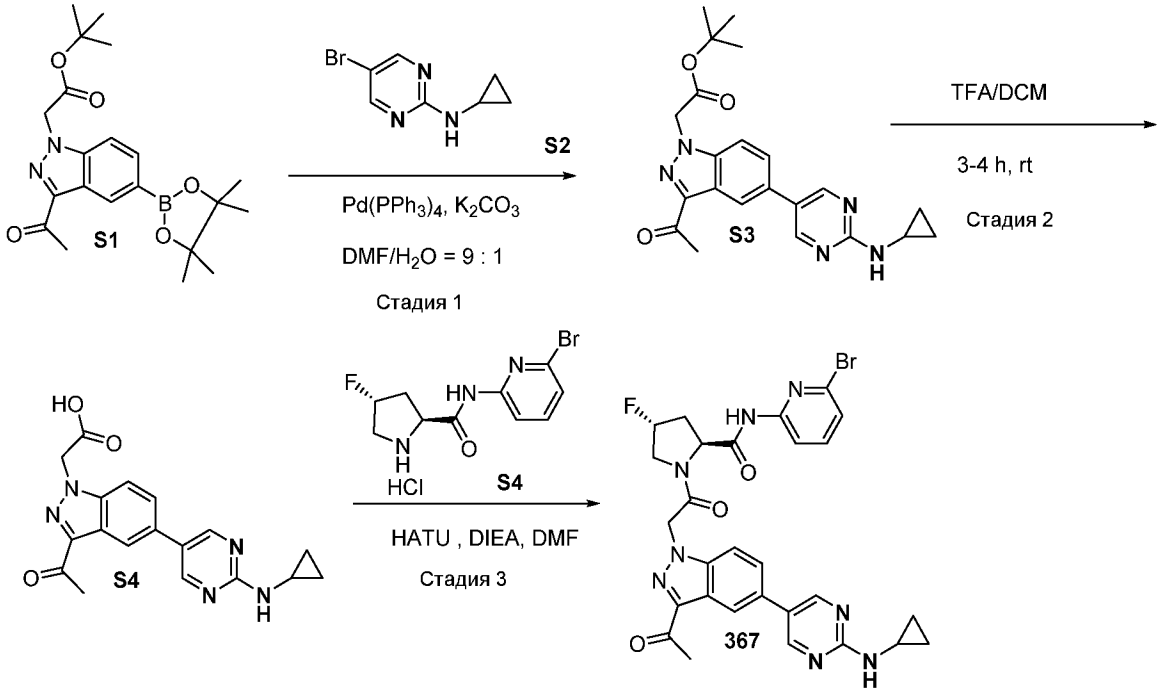
К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-(трет-бутил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (682)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **682.** ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1.41 (s, 9H), 2.07 – 2.28 (m, 1H), 2.57 – 2.63 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 3.95 – 4.11 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 12.5, 22.2 Гц, 1H), 4.69 (t, J = 8.5 Гц, 1H), 5.47 – 5.70 (m, 2H), 5.84 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.32 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.69 – 7.74 (m, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.92 (dd, J = 1.7, 8.7 Гц, 1H), 8.03 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 9.41 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 11.00 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.66. ЖХ (метод A): t_R = 2.49 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 661.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-(циклопропиламино)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (367)

Схема 255



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-(циклопропиламино)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S3)

К раствору 5-бром-N-циклопропилпиримидин-2-амина (**S2**, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S3**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(2-(циклопропиламино)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

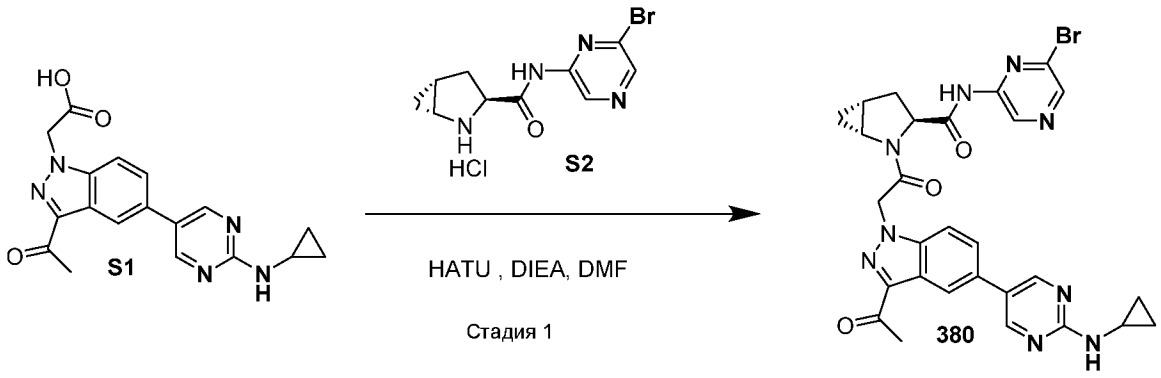
Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-(циклопропиламино)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (367)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.),

HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **367**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0.49 – 0.55 (m, 2H), 0.68 – 0.77 (m, 2H), 2.08 – 2.28 (m, 1H), 2.54 – 2.61 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.73 – 2.81 (m, 1H), 3.96 – 4.14 (m, 1H), 4.15 – 4.32 (m, 1H), 4.61 – 4.76 (m, 1H), 5.47 – 5.65 (m, 2H), 5.81 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.33 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.55 (d, J = 3.6 Гц, 1H), 7.69 – 7.82 (m, 3H), 8.03 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 10.99 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.68. ЖХ (метод A): t_R = 1.77 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 621.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-(циклопропиламино)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (380)

Схема 256

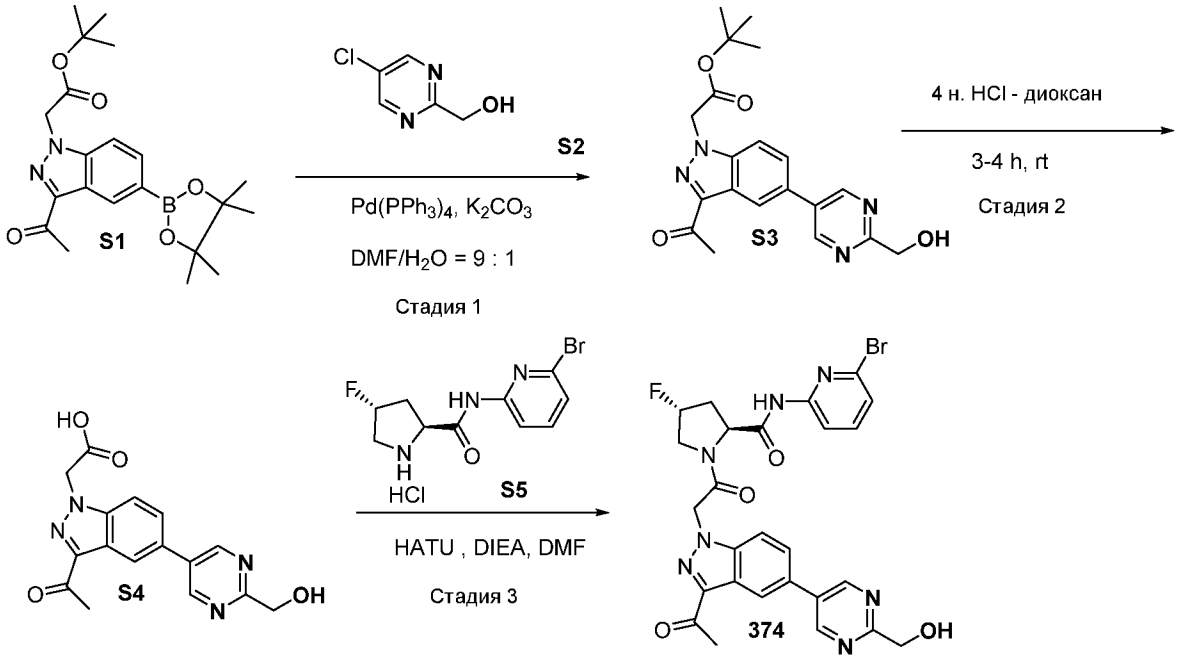


К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид гидрохлорид (S2, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **380**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0.48 – 0.56 (m, 2H), 0.66 – 0.75 (m, 2H), 0.81 – 0.89 (m, 1H), 1.00 – 1.10 (m, 1H), 1.88 – 1.98 (m, 1H), 2.20 – 2.41 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.73 – 2.81 (m, 1H), 3.79 – 3.95 (m, 1H), 4.49 (dd, J = 5.5, 9.1 Гц, 1H), 5.61 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.97 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.55 (d, J = 3.6 Гц, 1H), 7.72 – 7.85 (m, 2H), 8.29 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 8.54 (s,

1H), 8.66 (s, 2H), 9.27 (s, 1H), 11.12 (s, 1H). ЖХ (метод A): t_R = 1.75 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 616.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-(гидроксиметил)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (374)

Схема 257



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-(гидроксиметил)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S3)

К раствору (5-хлорпиримидин-2-ил)метанола (**S2**, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S3**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(2-(гидроксиметил)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)

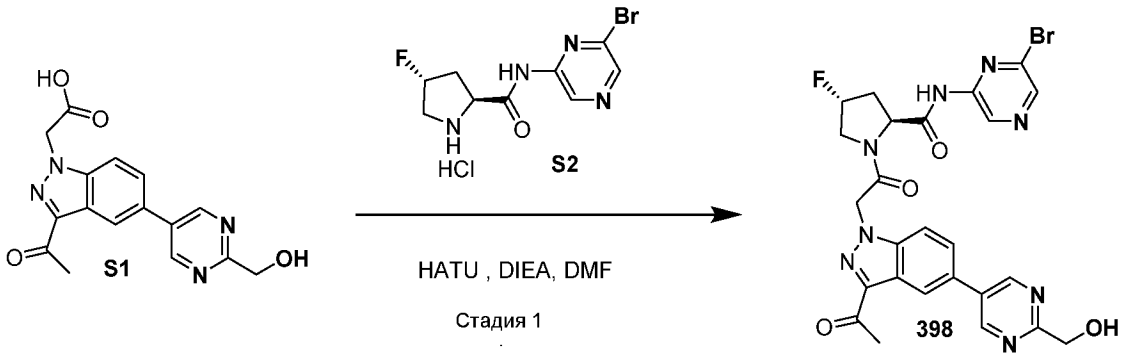
К раствору соединения **S3** (1 экв.) в атмосфере азота добавляли 4 н. диоксан HCl (10 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-(гидроксиметил)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (374)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **374.** ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.08 – 2.30 (m, 1H), 2.53 – 2.62 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 3.96 – 4.11 (m, 1H), 4.17 – 4.32 (m, 1H), 4.69 (d, J = 6.2 Гц, 3H), 5.35 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 5.48 – 5.70 (m, 2H), 5.85 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.33 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.71 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.85 – 7.94 (m, 2H), 8.03 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 10.99 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.66. ЖХ (метод A): t_R = 1.42 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 596.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-(гидроксиметил)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (398)

Схема 258

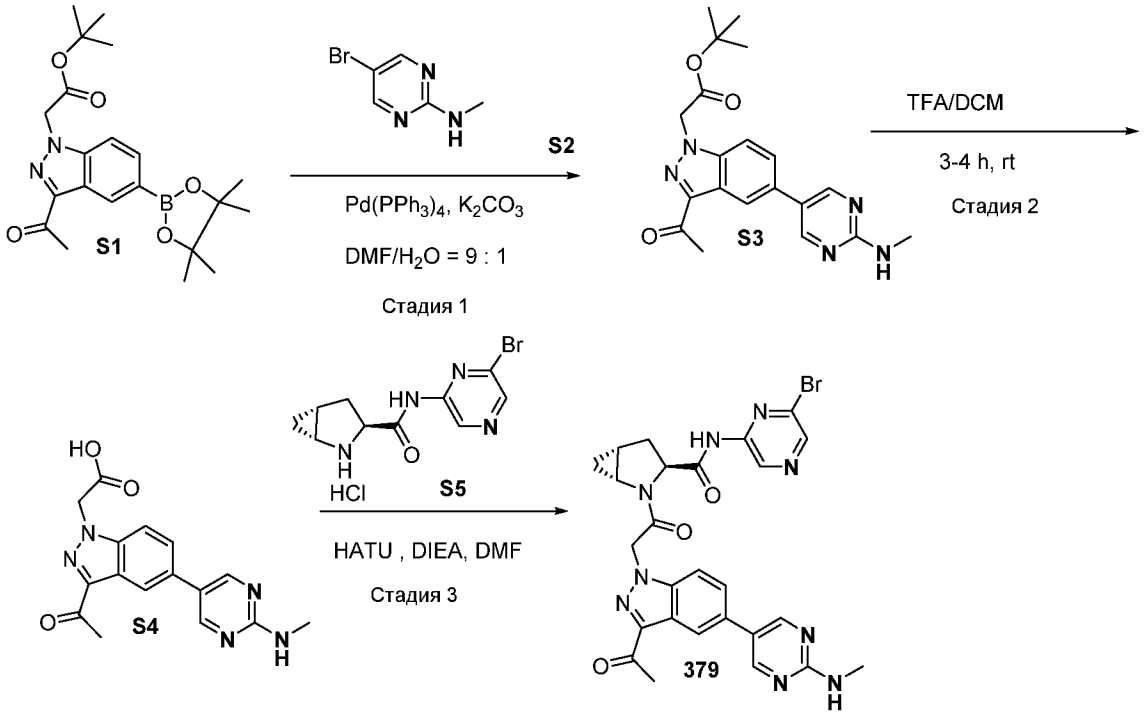


К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (**S2**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **398**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.09 – 2.31 (m, 1H), 2.54 – 2.62 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 3.04 – 3.17 (m, 1H), 3.97 – 4.12 (m, 1H), 4.20 – 4.32 (m, 1H), 4.65 – 4.72 (m, 3H), 5.50 – 5.73 (m, 2H), 5.86 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.85 – 7.96 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.13 (s, 2H),

9.26 (s, 1H), 11.34 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.72. ЖХ (метод A): t_R = 1.24 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 597.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-(метиламино)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (379)

Схема 259



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-(метиламино)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S3)

К раствору 5-бром-N-метилпиримидин-2-амина (S2, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S3**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(2-(метиламино)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)

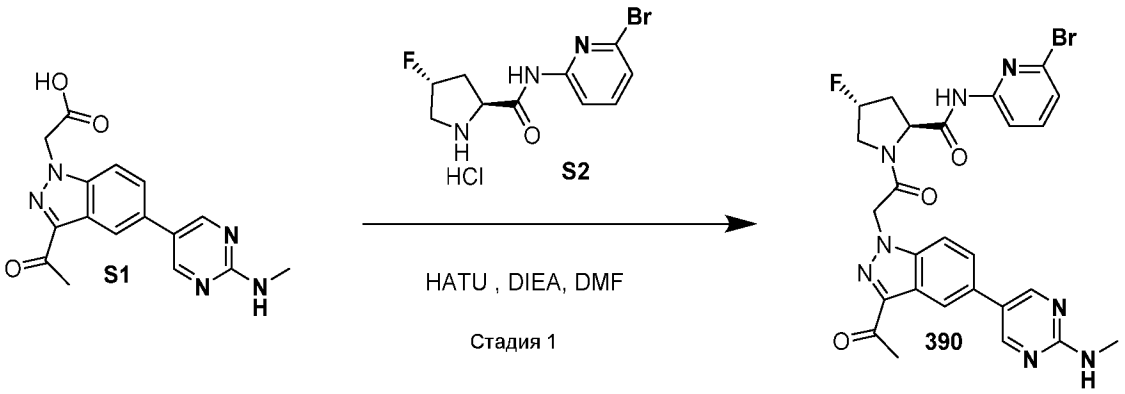
К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 3: (1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-(метиламино)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (379)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **379.** ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0.80 – 0.87 (m, 1H), 0.99 – 1.07 (m, 1H), 1.84 – 1.97 (m, 1H), 2.21 – 2.42 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.87 (d, J = 4.8 Гц, 3H), 3.81 – 3.94 (m, 1H), 4.49 (dd, J = 5.5, 9.1 Гц, 1H), 5.61 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.96 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 7.21 – 7.28 (m, 1H), 7.70 – 7.84 (m, 2H), 8.27 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 9.27 (s, 1H), 11.12 (s, 1H). ЖХ (метод A): t_R = 1.61 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 590.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-(метиламино)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (390)

Схема 260

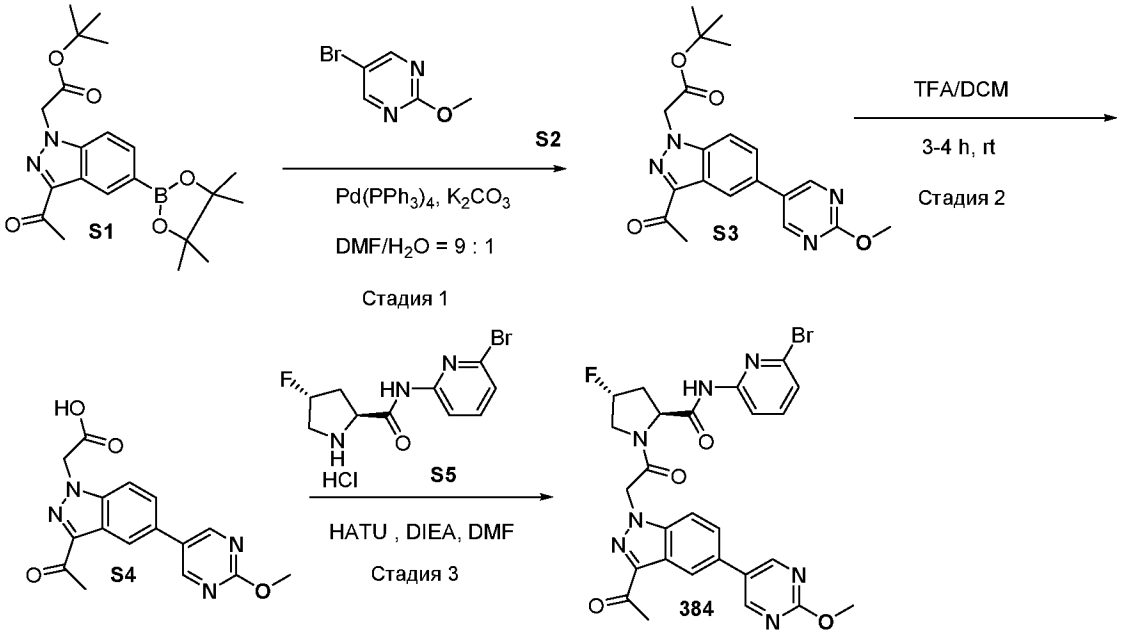


К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (**S2**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **390**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.06 – 2.27 (m, 1H), 2.54 – 2.59 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.87 (d, J = 4.7 Гц, 3H), 3.94 – 4.12 (m, 1H), 4.17 – 4.32 (m, 1H), 4.67 (dd, J = 7.6, 9.4 Гц, 1H), 5.46 – 5.66 (m, 2H), 5.81 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.22 – 7.28 (m, 1H), 7.33 (d, J = 7.7 Гц, 1H),

7.69 – 7.80 (m, 3H), 8.03 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.63 (s, 2H), 10.99 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.68. ЖХ (метод A): t_R = 1.64 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 595.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (384)

Схема 261



Стадия 1: трет-бутил 2-(3-Ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S3)

К раствору 5-бром-2-метоксипиримидина (**S2**, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S3**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

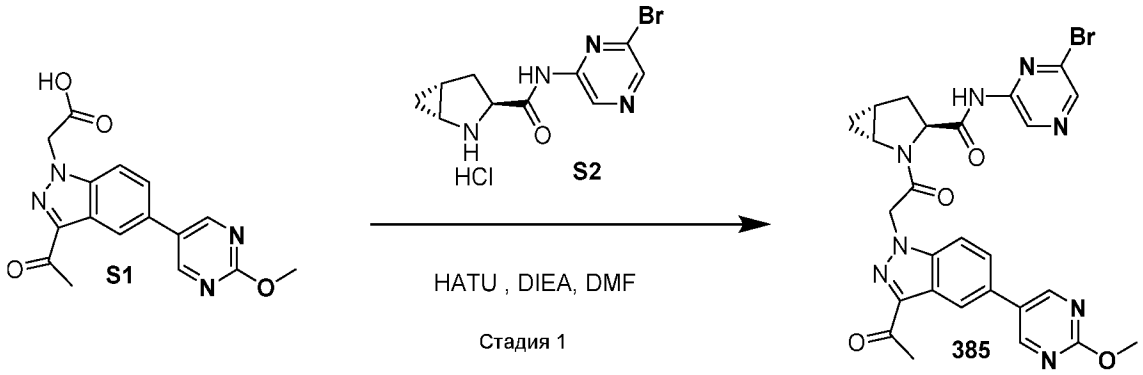
Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (384)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.),

HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **384**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.07 – 2.27 (m, 1H), 2.54 – 2.61 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 3.99 (s, 4H), 4.18 – 4.32 (m, 1H), 4.68 (dd, J = 7.6, 9.4 Гц, 1H), 5.47 – 5.69 (m, 2H), 5.83 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.32 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.71 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 7.82 (d, J = 2.0 Гц, 2H), 8.03 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.38 (t, J = 1.2 Гц, 1H), 8.94 (s, 2H), 10.99 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.67. ЖХ (метод A): t_R = 1.84 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 596.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (385)

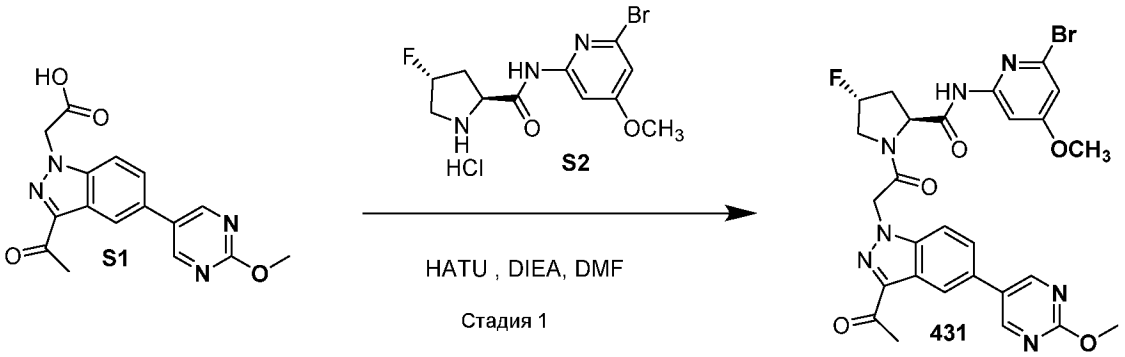
Схема 262



К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (1R,3S,5R)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид гидрохлорид (S2, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **385**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0.80 – 0.90 (m, 1H), 1.00 – 1.08 (m, 1H), 1.84 – 1.97 (m, 1H), 2.22 – 2.45 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 3.85 – 3.93 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.50 (dd, J = 5.5, 9.1 Гц, 1H), 5.63 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.99 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.80 – 7.90 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.95 (s, 2H), 9.27 (s, 1H), 11.12 (s, 1H). ЖХ (метод A): t_R = 1.8 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 591.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-метоксипиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (431)

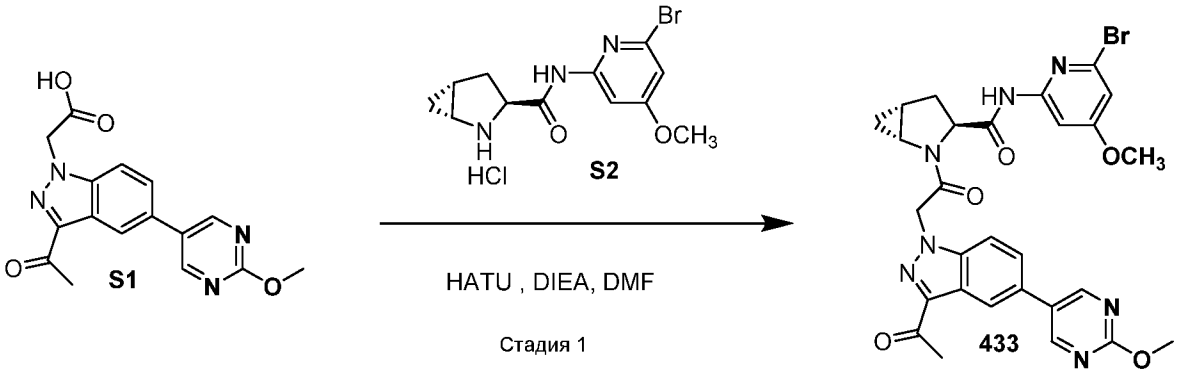
Схема 263



К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бром-4-метоксипиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (**S2**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **431**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.07 – 2.26 (m, 1H), 2.53 – 2.64 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.99 (s, 4H), 4.16 – 4.34 (m, 1H), 4.64 – 4.71 (m, 1H), 5.47 – 5.66 (m, 2H), 5.83 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 6.96 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.64 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.78 – 7.85 (m, 2H), 8.38 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 8.94 (s, 2H), 10.94 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.67. ЖХ (метод A): t_R = 1.93 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 626.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-метоксипиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (433)

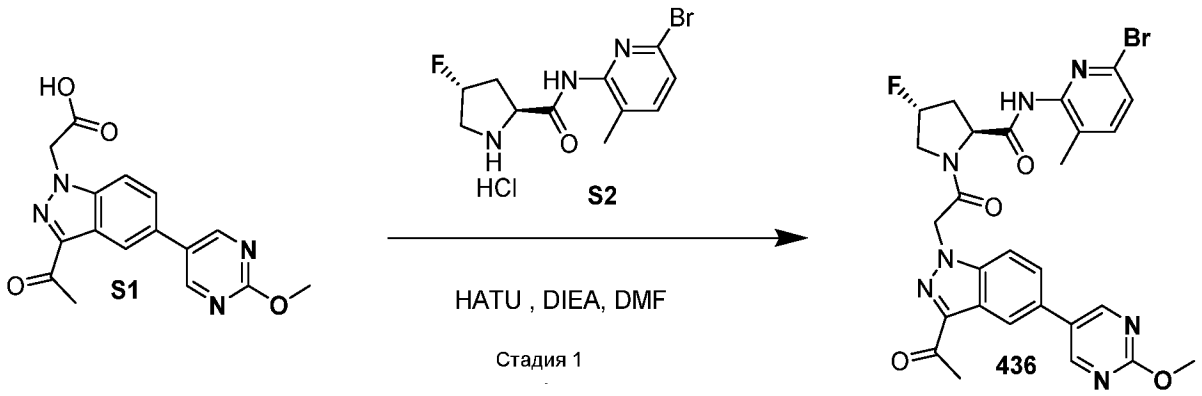
Схема 264



К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (1R,3S,5R)-N-(6-бром-4-метоксипиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид гидрохлорид (**S2**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **433**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0.79 – 0.86 (m, 1H), 0.99 – 1.10 (m, 1H), 1.84 – 1.97 (m, 1H), 2.17 – 2.27 (m, 1H), 2.30 – 2.39 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 3.83 (s, 4H), 3.99 (s, 3H), 4.47 (dd, J = 5.2, 9.1 Гц, 1H), 5.62 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.98 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 6.96 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.65 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.79 – 7.89 (m, 2H), 8.38 – 8.44 (m, 1H), 8.95 (s, 2H), 10.70 (s, 1H). ЖХ (метод A): t_R = 2.08 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 620.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (436)

Схема 265

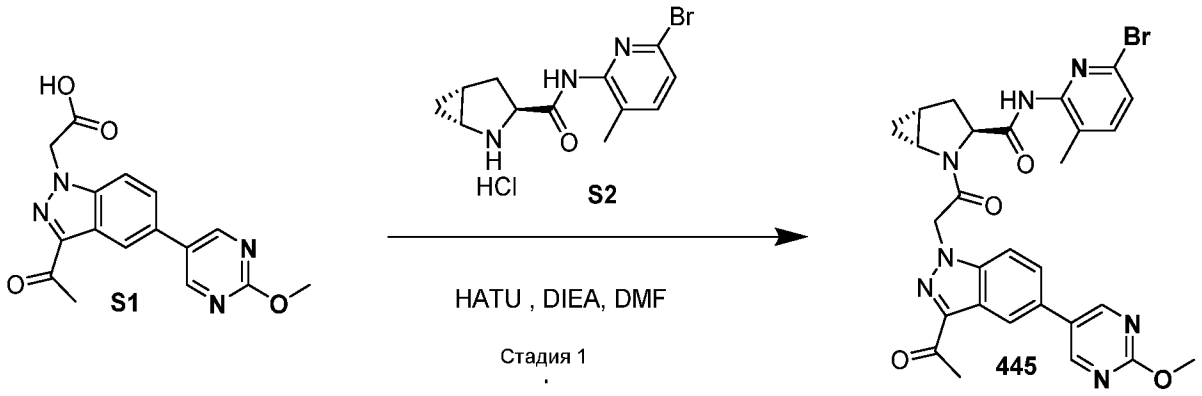


К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (**S2**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **436**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.00 (s, 3H), 2.11 – 2.30 (m, 1H), 2.64 (s, 4H), 3.99 (s, 4H), 4.19 – 4.33 (m, 1H), 4.61 (t, J = 8.5 Гц, 1H), 5.47 – 5.67 (m, 2H), 5.84 (d, J = 17.3 Гц,

1H), 7.42 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.80 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.94 (s, 2H), 10.44 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -176.04. ЖХ (метод A): t_R = 1.67 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 610.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (445)

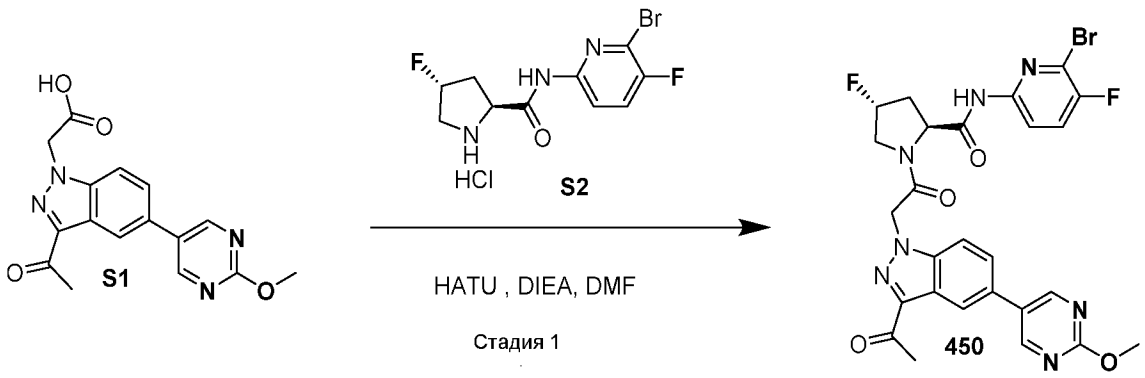
Схема 266



К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид гидрохлорид (**S2**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **445**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0.82 – 0.93 (m, 1H), 1.03 – 1.09 (m, 1H), 1.89 – 1.98 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.21 – 2.32 (m, 1H), 2.36 – 2.43 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 3.75 – 3.86 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.43 (dd, J = 5.0, 9.3 Гц, 1H), 5.62 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.94 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.79 – 7.88 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.95 (s, 2H), 10.23 (s, 1H). ЖХ (метод A): t_R = 1.76 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 604.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фторпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (450)

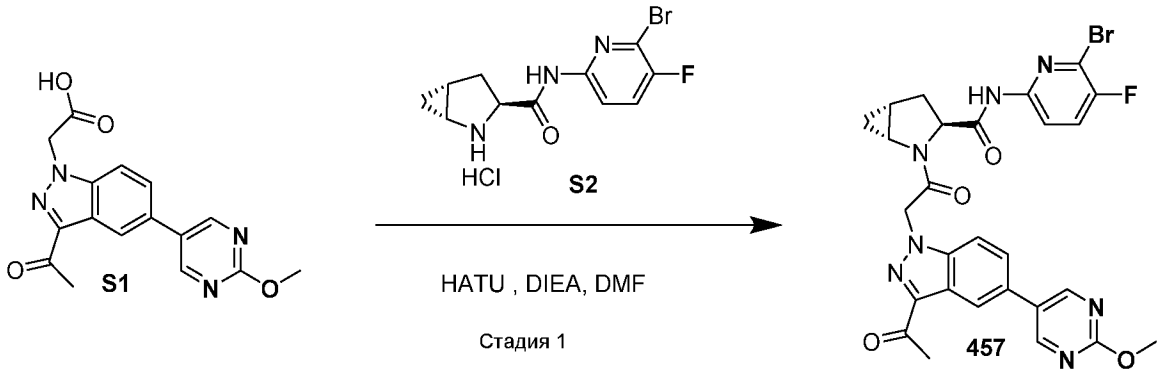
Схема 267



К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бром-5-фторпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (**S2**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **450**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.07 – 2.25 (m, 1H), 2.54 – 2.61 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 3.93 – 4.10 (m, 4H), 4.17 – 4.31 (m, 1H), 4.66 (dd, J = 7.5, 9.5 Гц, 1H), 5.47 – 5.68 (m, 2H), 5.83 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.79 – 7.89 (m, 3H), 8.03 – 8.09 (m, 1H), 8.37 (t, J = 1.2 Гц, 1H), 8.94 (s, 2H), 11.07 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.71, -120.37. ЖХ (метод A): t_R = 1.91 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 614.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фторпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (457)

Схема 268

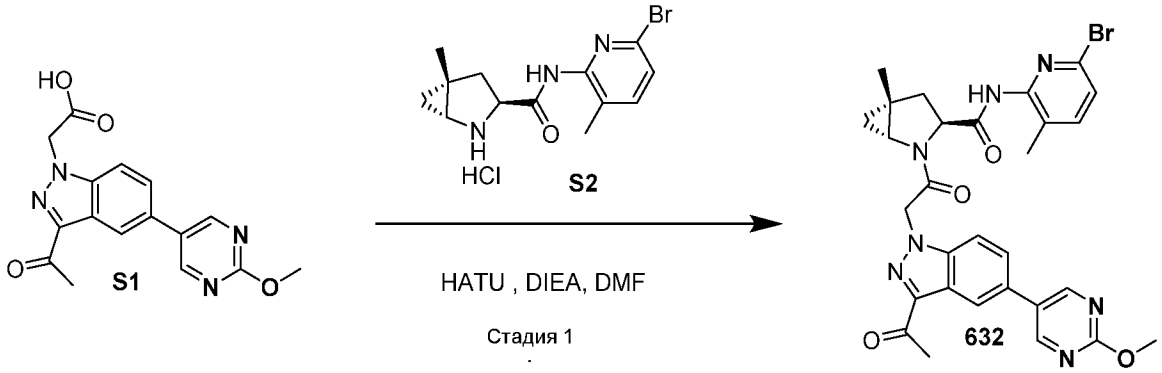


К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (1R,3S,5R)-N-(6-бром-5-фторпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид гидрохлорид (**S2**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **457**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0.78 – 0.88 (m, 1H), 0.99 – 1.09 (m, 1H), 1.87 – 1.94 (m, 1H), 2.17 – 2.28 (m, 1H), 2.30 – 2.40 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 3.82 – 3.91 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.45 (dd, J = 5.4, 9.1 Гц, 1H), 5.61 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.98 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.84 (td, J = 7.4, 9.1, 9.6 Гц, 3H), 8.05 (dd, J = 3.3, 8.9 Гц, 1H), 8.37 – 8.40 (m, 1H), 8.94 (s, 2H), 10.83 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -120.70. ЖХ (метод A): t_R = 2.06 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 608.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (632)

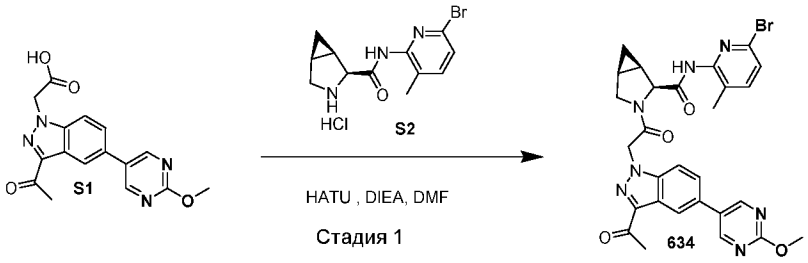
Схема 269



К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид гидрохлорид (**S2**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **632**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0.97 – 1.09 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 2.05 (s, 4H), 2.53 – 2.60 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 3.57 – 3.64 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.37 – 4.49 (m, 1H), 5.57 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.92 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.45 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.63 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.82 (d, J = 1.6 Гц, 2H), 8.39 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.96 (s, 2H), 10.28 (s, 1H). ЖХ (метод A): t_R = 1.97 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 618.

(1R,2S,5S)-3-(2-(3-Ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (634)

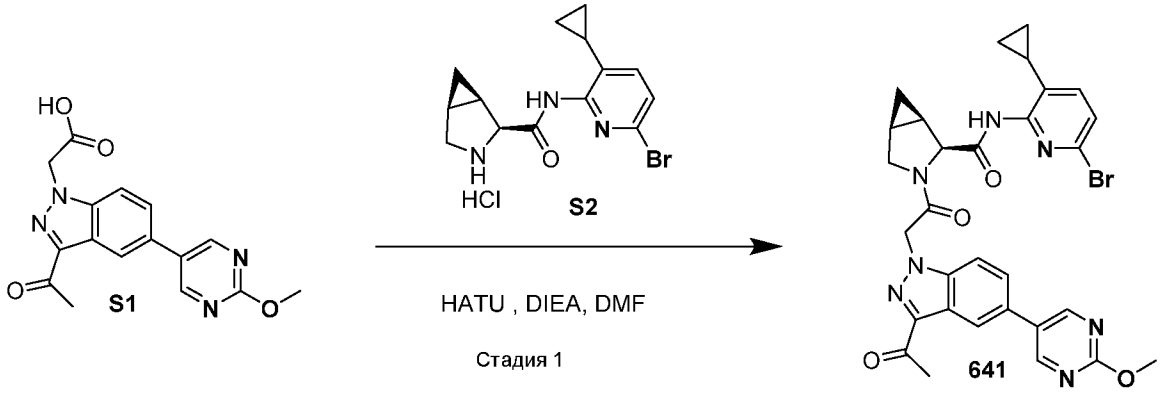
Схема 270



К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (1R,2S,5S)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид гидрохлорид (**S2**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **634**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0.76 – 0.90 (m, 2H), 1.87 – 1.96 (m, 1H), 2.01 – 2.10 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 3.89 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.01 – 4.09 (m, 1H), 4.60 (d, J = 5.4 Гц, 1H), 5.58 (d, J = 4.7 Гц, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.80 (d, J = 2.0 Гц, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.95 (s, 2H), 10.30 (s, 1H). ЖХ (метод A): t_R = 1.75 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z:$[M + H]^+$ 604.

(1R,2S,5S)-3-(2-(3-Ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-циклопропилпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (641)

Схема 271

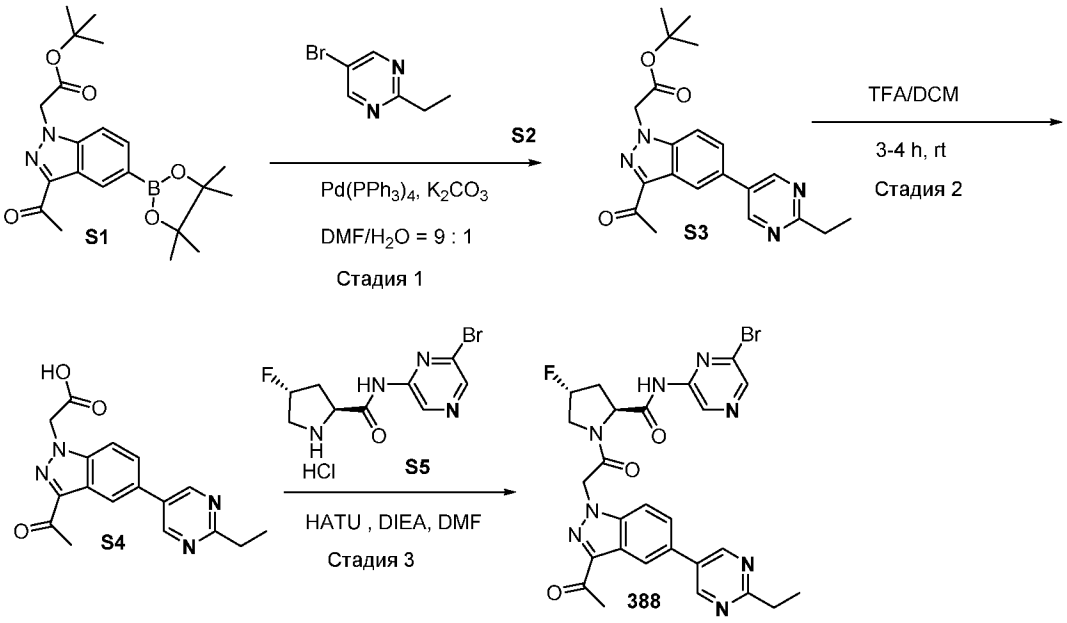


К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (1R,2S,5S)-N-(6-бром-3-циклопропилпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид

гидрохлорид (**S2**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **641**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0.48 – 0.59 (m, 2H), 0.68 – 0.81 (m, 3H), 0.83 – 0.89 (m, 1H), 1.81 – 1.93 (m, 2H), 2.04 (d, J = 6.2 Гц, 1H), 2.64 (s, 3H), 3.90 (d, J = 9.7 Гц, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.01 – 4.09 (m, 1H), 4.62 (d, J = 5.5 Гц, 1H), 5.53 – 5.67 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.39 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.81 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.95 (s, 2H), 10.25 (s, 1H). ЖХ (метод A): t_R = 1.92 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 630.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-этилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (388)

Схема 272



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-этилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S3)

К раствору 5-бром-2-этилпиримидина (**S2**, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S3**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(2-этилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)

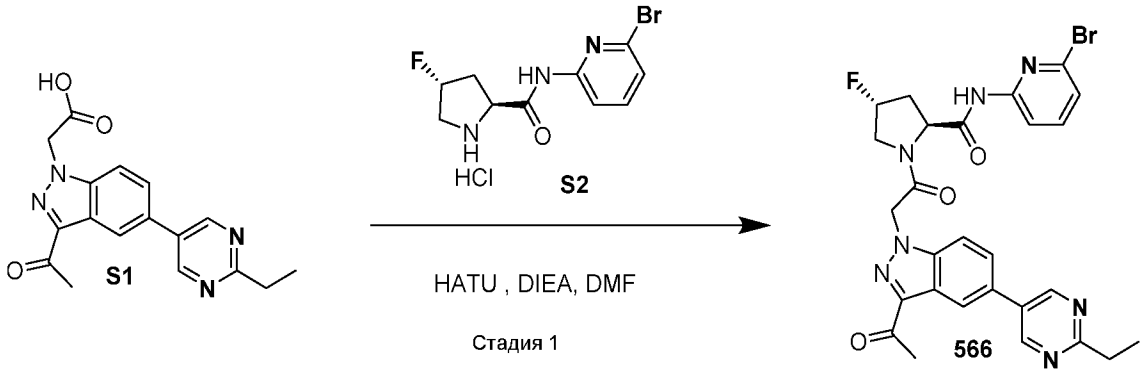
К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-этилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (388)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **388.** ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1.34 (t, J = 7.6 Гц, 3H), 2.12 – 2.33 (m, 1H), 2.55 – 2.63 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.97 (q, J = 7.6 Гц, 2H), 3.98 – 4.13 (m, 1H), 4.26 (dd, J = 12.5, 22.3 Гц, 1H), 4.64 – 4.74 (m, 1H), 5.49 – 5.70 (m, 2H), 5.86 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.81 – 7.88 (m, 2H), 8.43 (t, J = 1.2 Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 9.26 (s, 1H), 11.34 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.73. ЖХ (метод A): t_R = 1.7 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 595.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-этилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (566)

Схема 273

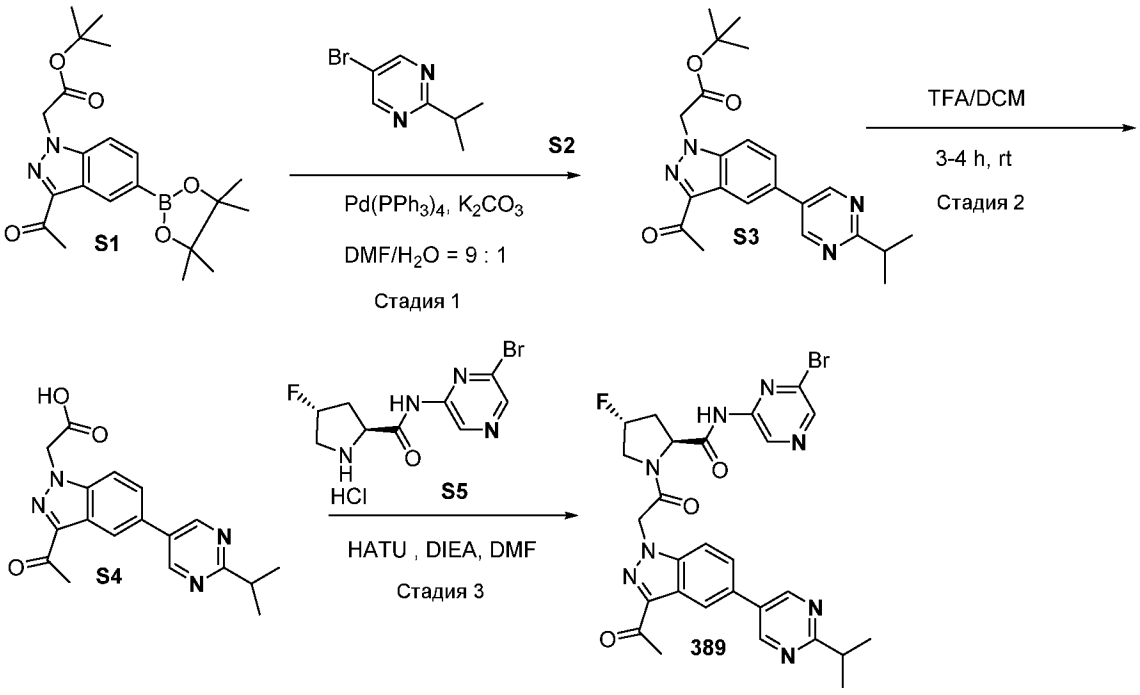


К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (**S2**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **566**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1.33 (t, J = 7.6 Гц, 3H), 2.05 – 2.26 (m, 1H), 2.54 – 2.61 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.96 (q, J = 7.6 Гц, 2H), 3.95 – 4.13 (m, 1H), 4.24 (dd, J = 22.4, 12.7 Гц, 1H), 4.67 (t, J = 8.5 Гц, 1H), 5.47 – 5.70 (m, 2H), 5.85 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.32 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.71 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.86 (d, J = 2.2 Гц, 2H), 8.03 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 11.01 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.66. ЖХ (метод A): t_R = 1.9 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 594.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-изопропилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (389)

Схема 274



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-изопропилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S3)

К раствору 5-бром-2-изопропилпиримидина (**S2**, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали под

пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S3**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(2-изопропилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)

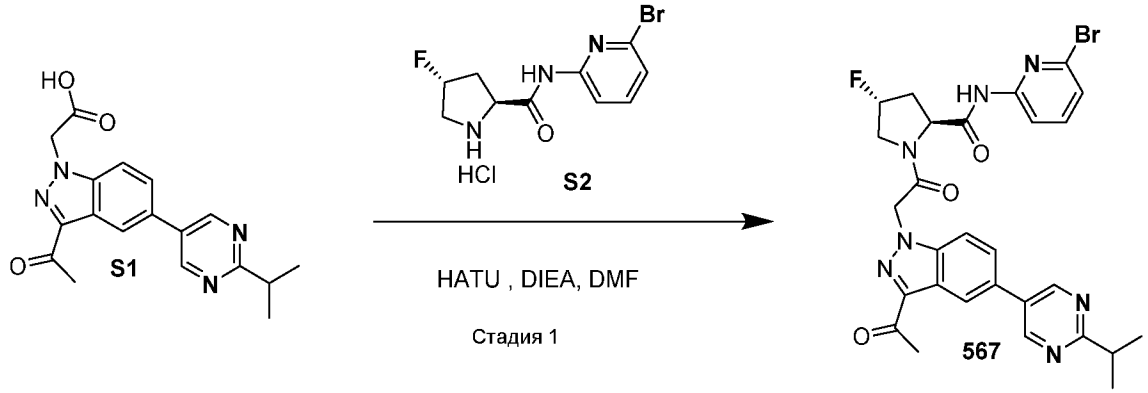
К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-изопропилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (389)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **389.** ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1.34 (d, J = 6.9 Гц, 6H), 2.08 – 2.32 (m, 1H), 2.53 – 2.63 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 3.16 – 3.26 (m, 1H), 3.97 – 4.14 (m, 1H), 4.26 (dd, J = 12.8, 21.9 Гц, 1H), 4.70 (dd, J = 7.5, 9.5 Гц, 1H), 5.50 – 5.72 (m, 2H), 5.85 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.87 (t, J = 1.3 Гц, 2H), 8.42 (d, J = 1.3 Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 9.26 (s, 1H), 11.34 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.73. ЖХ (метод A): t_R = 1.96 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 609.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-изопропилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (567)

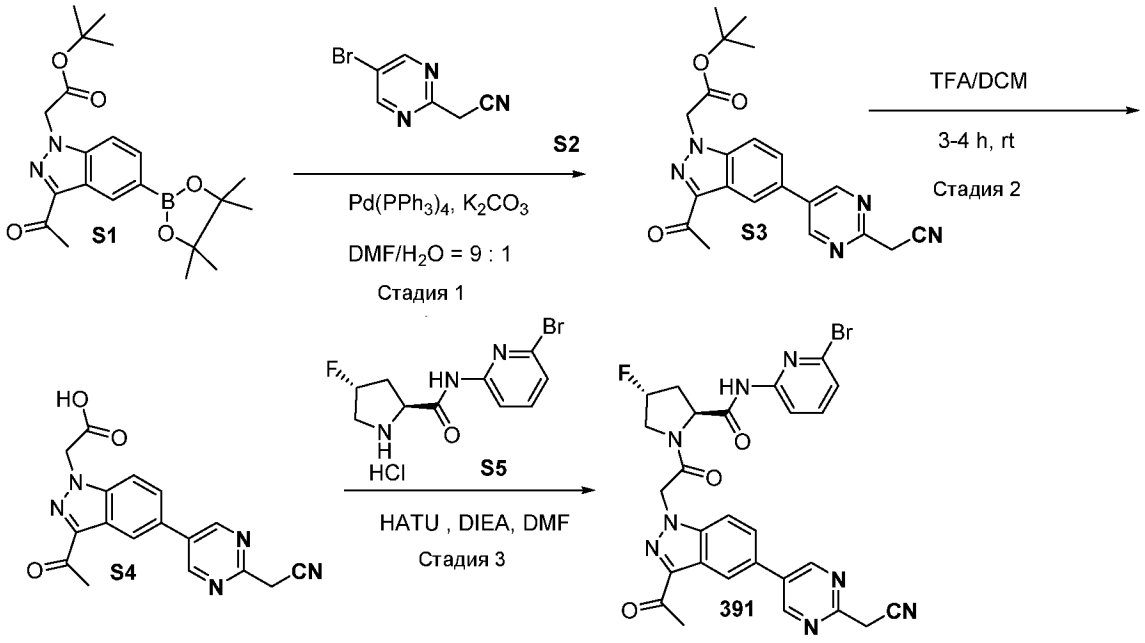
Схема 275



К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (**S2**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **567**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1.33 (d, J = 6.9 Гц, 6H), 2.05 – 2.27 (m, 1H), 2.55 – 2.63 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 3.17 – 3.26 (m, 1H), 3.95 – 4.13 (m, 1H), 4.19 – 4.31 (m, 1H), 4.62 – 4.73 (m, 1H), 5.48 – 5.69 (m, 2H), 5.85 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.32 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.71 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.86 (t, J = 1.6 Гц, 2H), 8.03 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.42 (t, J = 1.2 Гц, 1H), 9.06 (s, 2H), 11.01 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.66. ЖХ (метод A): t_R = 2.15 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 608.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-(цианометил)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (391)

Схема 276



Стадия 1: трет-бутил 2-(3-Ацетил-5-(2-(цианометил)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S3)

К раствору 2-(5-бромпиримидин-2-ил)ацетонитрила (**S2**, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1

экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S3**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(2-(цианометил)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)

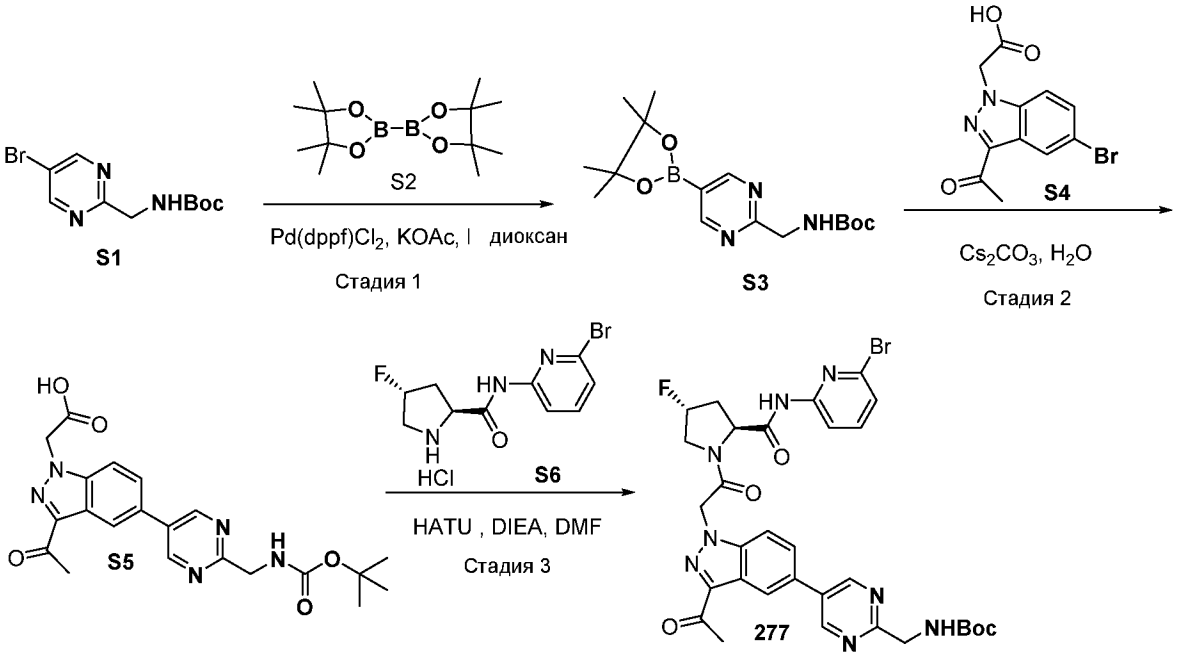
К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-(цианометил)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (391)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **391.** ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.07 – 2.27 (m, 1H), 2.57 – 2.65 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 3.96 – 4.12 (m, 1H), 4.24 (dd, J = 12.5, 22.2 Гц, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.65 – 4.75 (m, 1H), 5.48 – 5.72 (m, 2H), 5.85 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.35 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 7.71 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.90 (dd, J = 6.0, 7.6 Гц, 2H), 8.03 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 10.99 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.68. ЖХ (метод A): t_R = 1.73 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 605.

трет-Бутил ((5-(3-ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)метил)карбамат (403)

Схема 277



Стадия 1: трет-Бутил ((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил)метил)карбамат (S3)

К смеси соединения **S1** (1 экв.), AcOK (3 экв.) и соединения **2** (1.2 экв.) в диоксане (10 об.), перемешанной при комнатной температуре в атмосфере азота, добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (0.05 экв.) одной порцией. Полученную в результате смесь перемешивали при 90°C в атмосфере азота в течение 3 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры ее сразу использовали на следующей стадии.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S5)

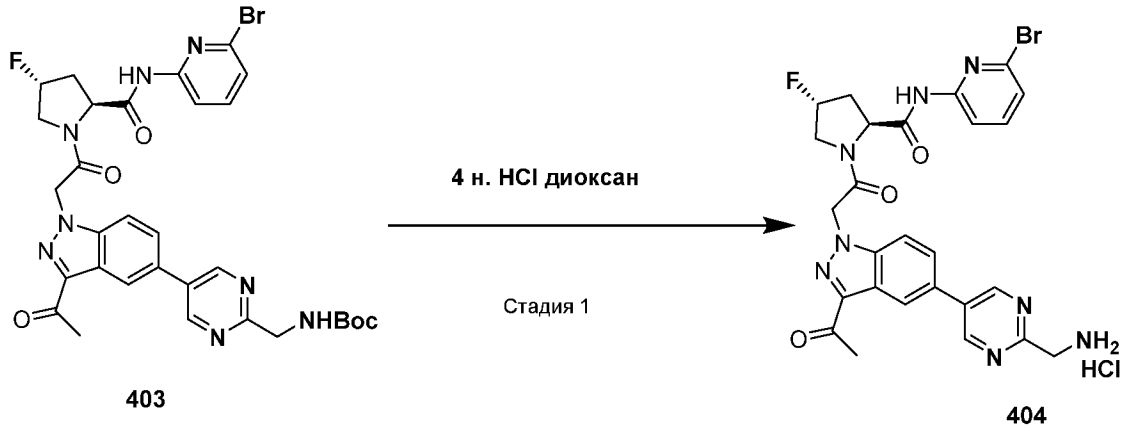
К раствору соединения **S3** (1 экв.) в диоксане и воде (9:1 об.) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли CS_2CO_3 (3 экв.) и соединение **S4**. Полученную в результате смесь перемешивали при 90°C в атмосфере азота в течение 3 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры, смесь фильтровали через целит и промывали диоксаном. Фильтрат концентрировали под высоким вакуумом, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **S5**.

Стадия 3: трет-Бутил ((5-(3-ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)метил)карбамат (403)

К раствору соединения **S5** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **403**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1.42 (s, 9H), 2.08 – 2.31 (m, 1H), 2.54 – 2.62 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 3.97 – 4.13 (m, 1H), 4.18 – 4.31 (m, 1H), 4.40 (d, J = 6.1 Гц, 2H), 4.68 (t, J = 7.6, 9.5 Гц, 1H), 5.48 – 5.69 (m, 2H), 5.85 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.28 (t, J = 6.1 Гц, 1H), 7.32 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.71 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.85 – 7.91 (m, 2H), 8.03 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 10.99 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.67. ЖХ (метод A): tR = 2.09 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M + H]+ 695.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-(аминометил)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (404)

Схема 278

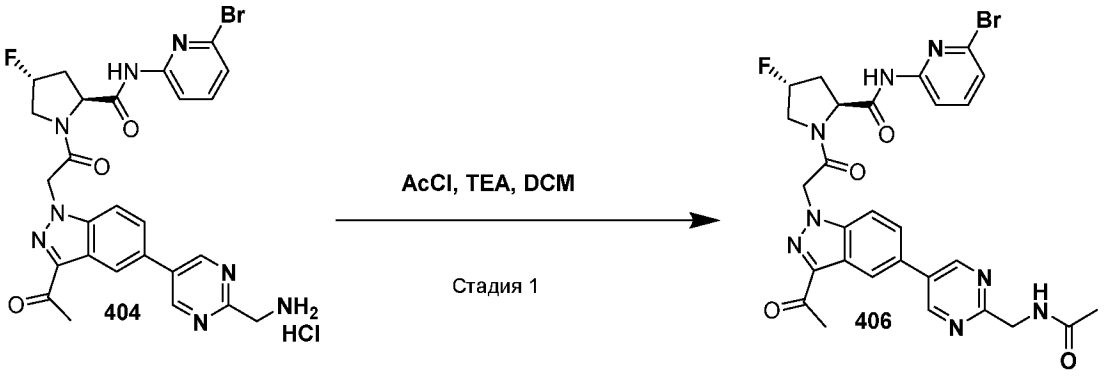


К раствору соединения **403** (1 экв.) в атмосфере азота добавляли 4 н. HCl диоксан (10 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали с получением соединения **404**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.07 – 2.29 (m, 1H), 2.55 – 2.63 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 3.98 – 4.13 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 12.5, 22.2 Гц, 1H), 4.36 – 4.45 (m, 2H), 4.68 (t, J = 8.5 Гц, 1H), 5.49 – 5.73 (m, 2H), 5.87 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.33 (d,

J = 7.7 Гц, 1H), 7.71 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.88 – 7.96 (m, 2H), 8.03 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.48 – 8.61 (m, 3H), 9.26 (s, 2H), 11.00 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.68. ЖХ (метод A): t_R = 1.16 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 595.

(2S,4R)-1-(2-(5-(2-(Ацетамидометил)пиримидин-5-ил)-3-ацетил-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (406)

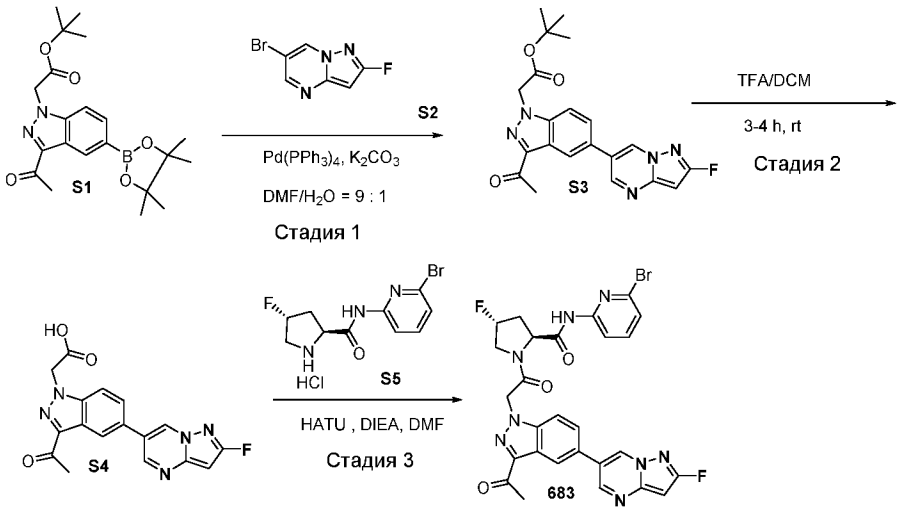
Схема 279



К раствору соединения **404** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли ацетилхлорид (1.1 экв.) и TEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **406**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1.93 (s, 3H), 2.06 – 2.27 (m, 1H), 2.55 – 2.63 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 3.96 – 4.12 (m, 1H), 4.19 – 4.31 (m, 1H), 4.52 (d, J = 5.9 Гц, 2H), 4.68 (t, J = 8.5 Гц, 1H), 5.47 – 5.70 (m, 2H), 5.85 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.33 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.71 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.85 – 7.92 (m, 2H), 8.03 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.42 – 8.50 (m, 2H), 9.10 (s, 2H), 10.99 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.67. ЖХ (метод A): t_R = 1.41 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 637.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-фторпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (683)

Схема 280



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-фторпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S3)

К раствору 6-бром-2-фторпиразоло[1,5-a]пиримидина (**S2**, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S3**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(2-фторпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

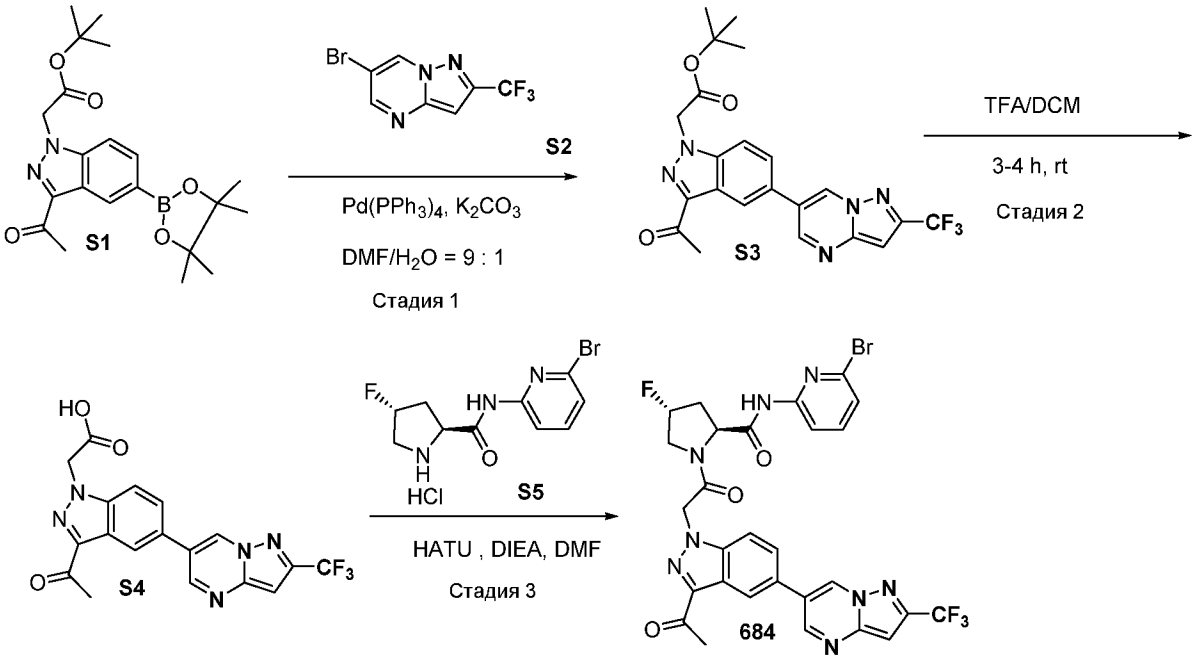
Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-фторпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (683)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток

очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **683.** ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.08 – 2.28 (m, 1H), 2.55 – 2.62 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 3.94 – 4.14 (m, 1H), 4.19 – 4.32 (m, 1H), 4.69 (t, J = 8.5 Гц, 1H), 5.48 – 5.69 (m, 2H), 5.85 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 6.57 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 7.32 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.71 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.84 – 7.95 (m, 2H), 8.03 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.49 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.99 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 9.43 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 11.00 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.65, -120.78. ЖХ (метод A): t_R = 2.09 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 623.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-(трифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (684)

Схема 281



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-(трифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S3)

К раствору 6-бром-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидина (**S2**, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S3**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(2-(трифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)

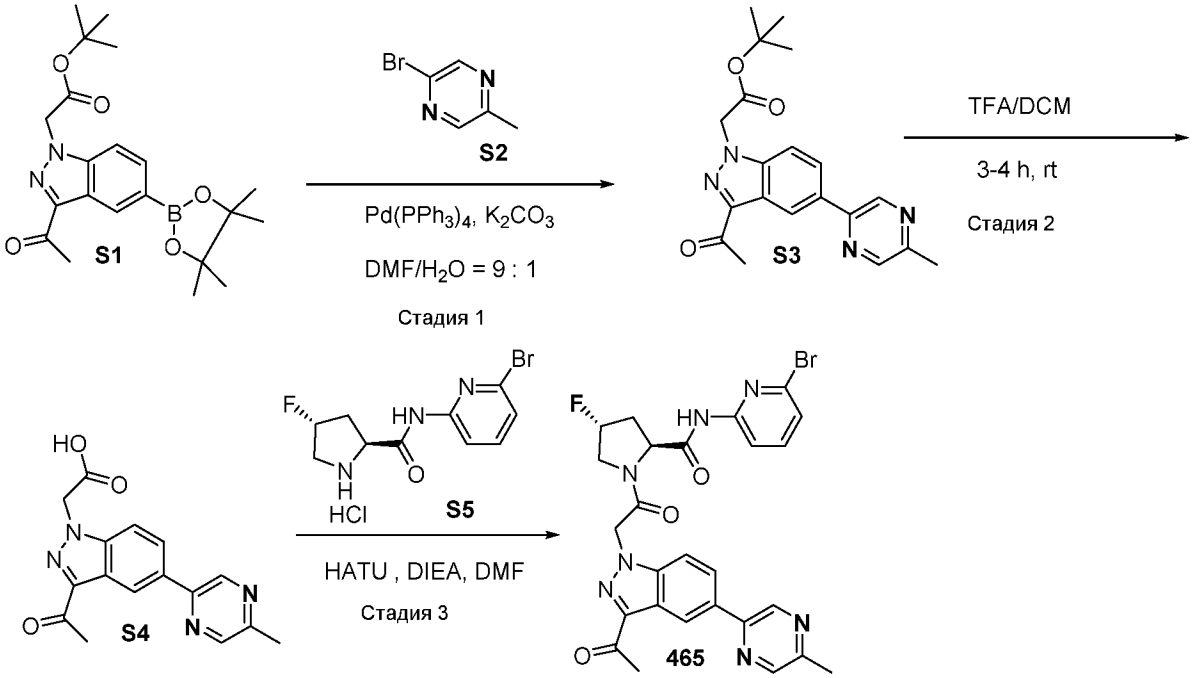
К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-(трифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (684)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **684.** ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.07 – 2.28 (m, 1H), 2.55 – 2.64 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 3.95 – 4.12 (m, 1H), 4.20 – 4.30 (m, 1H), 4.69 (dd, J = 7.5, 9.4 Гц, 1H), 5.48 – 5.71 (m, 2H), 5.86 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.29 – 7.36 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.94 – 7.98 (m, 1H), 8.03 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.52 – 8.60 (m, 1H), 9.14 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 9.65 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 11.00 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.65,-60.94. ЖХ (метод A): t_R = 2.43 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 673.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(5-метилпиразин-2-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (465)

Схема 282



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(5-метилпиразин-2-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S3)

К раствору 2-бром-5-метилпиразина (**S2**, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S3**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(5-метилпиразин-2-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

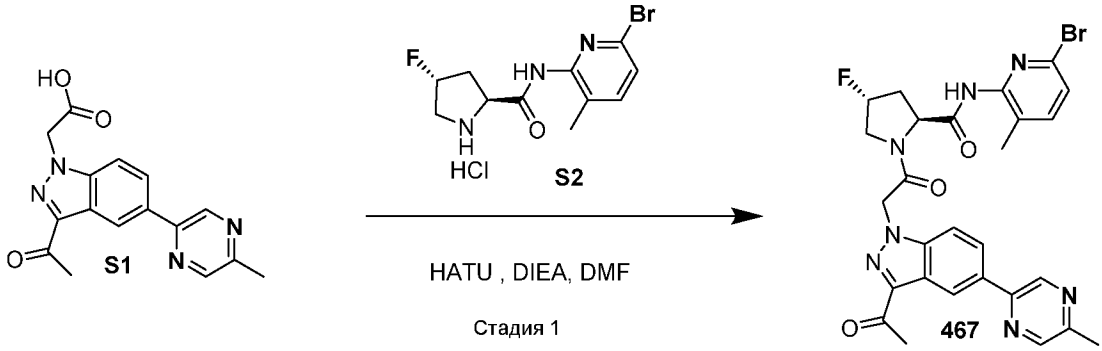
Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(5-метилпиразин-2-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (465)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом,

высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **465.** ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.04 – 2.27 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.57 – 2.62 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 3.96 – 4.15 (m, 1H), 4.17 – 4.33 (m, 1H), 4.63 – 4.74 (m, 1H), 5.48 – 5.68 (m, 2H), 5.83 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.31 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.82 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 8.02 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.22 (dd, J = 1.7, 8.9 Гц, 1H), 8.63 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.87 – 8.92 (m, 1H), 9.14 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 10.99 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.66. ЖХ (метод A): t_R = 1.86 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 580.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(5-метилпиразин-2-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (467)

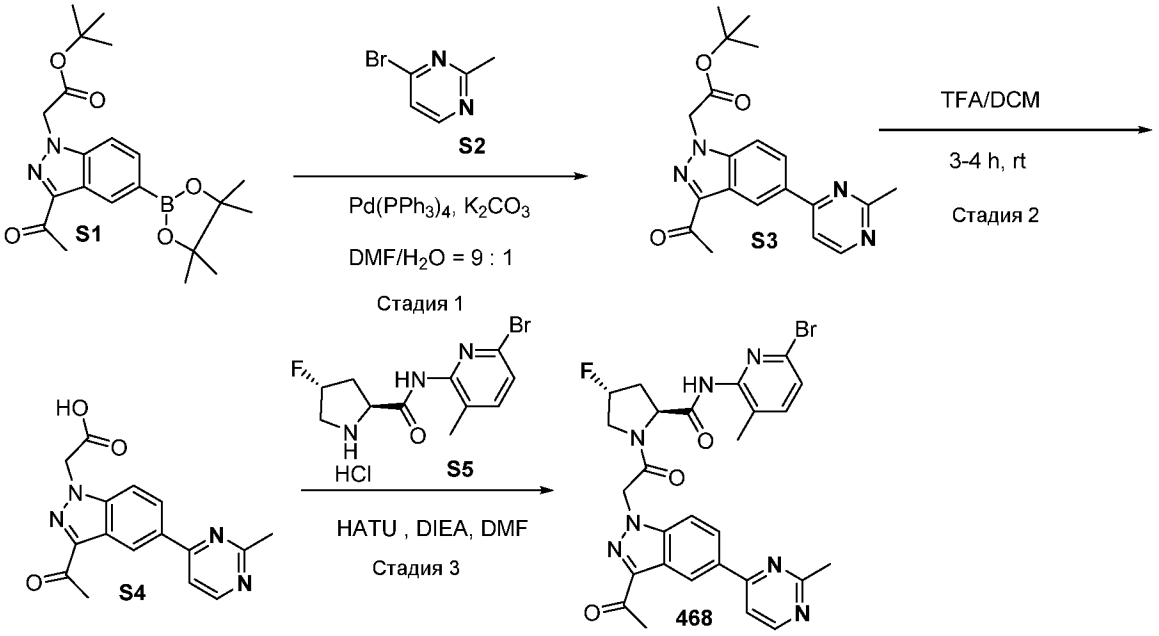
Схема 283



К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (**S2**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **467**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 2.00 (s, 3H), 2.12 – 2.30 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.58 – 2.70 (m, 4H), 3.93 – 4.12 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 12.5, 21.9 Гц, 1H), 4.61 (t, J = 8.5 Гц, 1H), 5.48 – 5.66 (m, 2H), 5.84 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.42 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 8.21 (dd, J = 1.6, 8.9 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 10.45 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -176.03. ЖХ (метод A): t_R = 1.69 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 594.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (468)

Схема 284



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S3)

К раствору 4-бром-2-метилпиримидина (**S2**, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S3**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

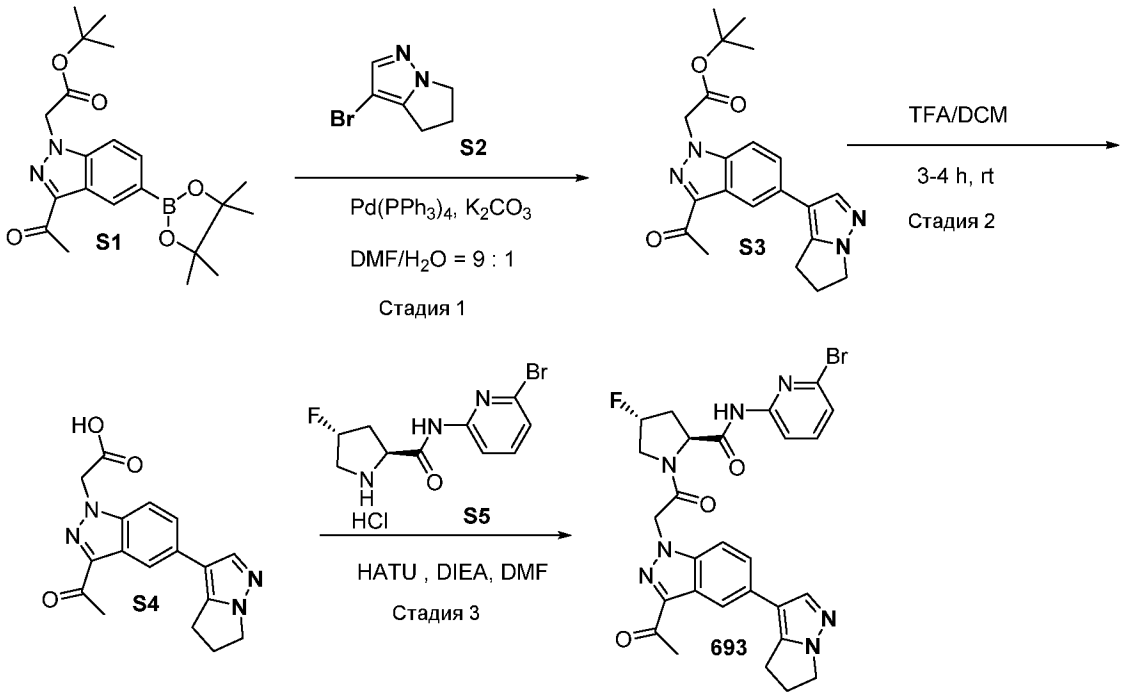
Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (468)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **468.** ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.00 (s, 3H), 2.12 – 2.30 (m, 1H), 2.58 – 2.70 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 3.93 – 4.12 (m, 1H), 4.18 – 4.32 (m, 1H), 4.61 (t, J = 8.5 Гц, 1H), 5.48 – 5.66 (m, 2H), 5.85 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.42 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.92 (d, J = 5.4 Гц, 1H), 8.26 (dd, J = 1.6, 8.9 Гц, 1H), 8.75 (d, J = 5.4 Гц, 1H), 9.01 (s, 1H), 10.45 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -176.01. ЖХ (метод A): t_R = 1.57 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 594.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (693)

Схема 285



Стадия 1: трет-бутил 2-(3-Ацетил-5-(5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S3)

К раствору 3-бром-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразола (**S2**, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали

под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S3**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)

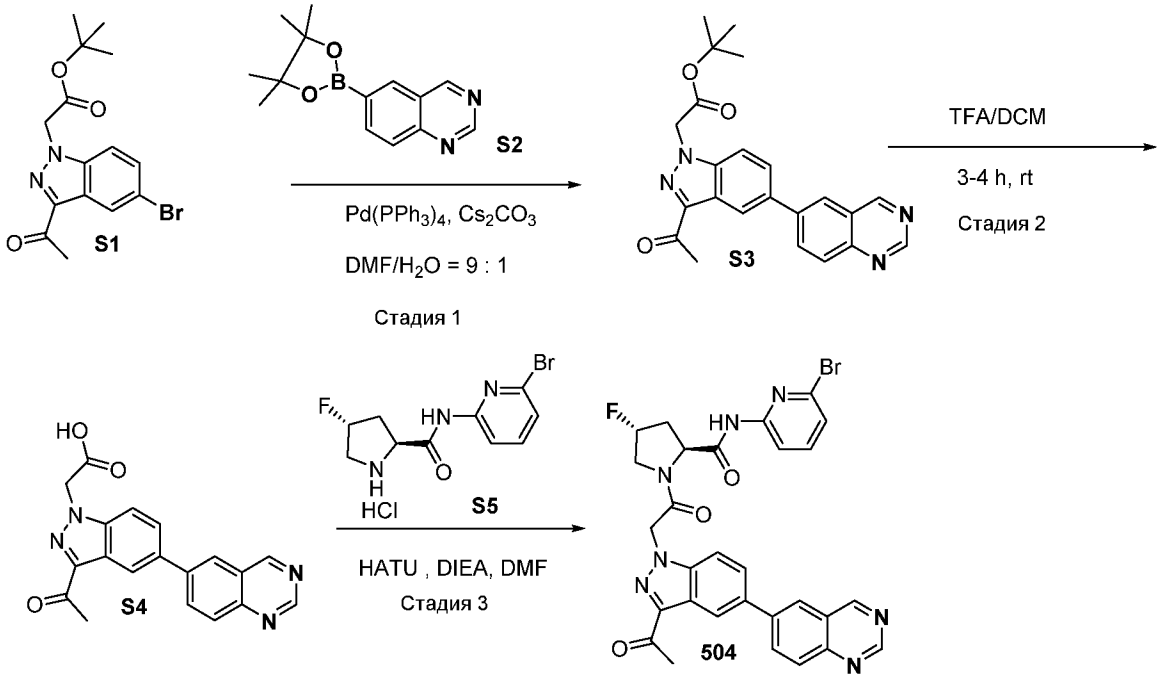
К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (693)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **693.** ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.05 – 2.26 (m, 1H), 2.54 – 2.70 (m, 6H), 3.11 (t, J = 7.3 Гц, 2H), 3.94 – 4.14 (m, 3H), 4.22 (dd, J = 12.5, 22.3 Гц, 1H), 4.67 (t, J = 8.5 Гц, 1H), 5.46 – 5.65 (m, 2H), 5.77 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.62 – 7.75 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.20 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 10.99 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.70. ЖХ (метод A): t_R = 1.81 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 594.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(хиназолин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (504)

Схема 286



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(хиназолин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S3)

К раствору 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хиназолина (**S2**, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), Cs_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч и затем концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S3**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(хиназолин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

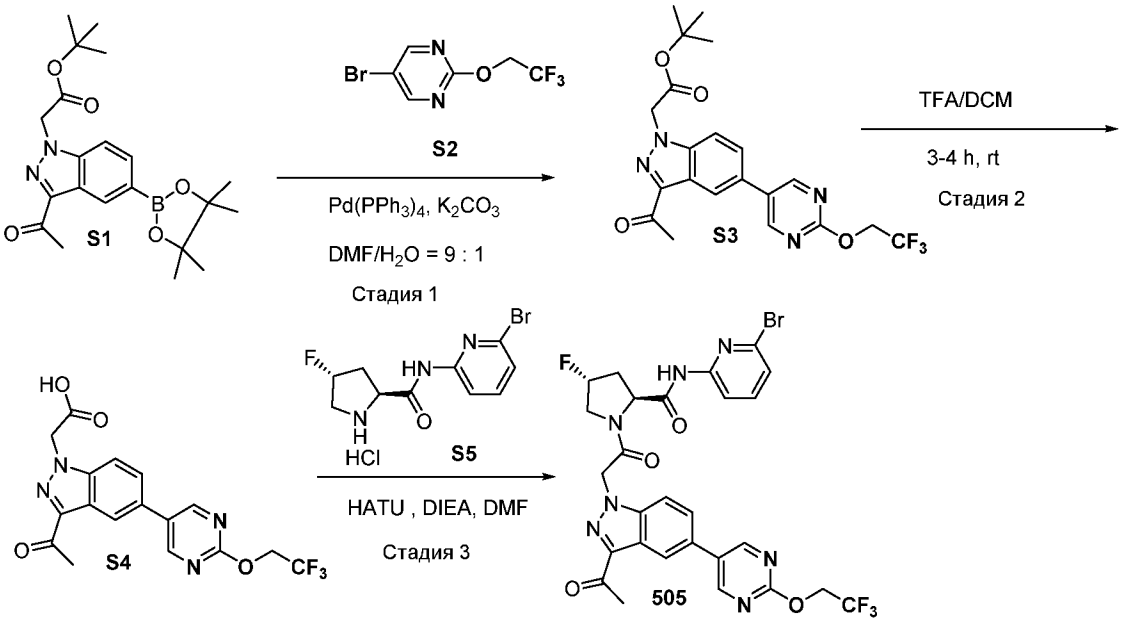
Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(хиназолин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (504)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом,

высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **504**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.08 – 2.30 (m, 1H), 2.54 – 2.62 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 3.96 – 4.16 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 12.5, 22.4 Гц, 1H), 4.69 (dd, J = 7.5, 9.5 Гц, 1H), 5.48 – 5.70 (m, 2H), 5.86 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.33 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.71 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.97 – 8.06 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 2.1, 8.8 Гц, 1H), 8.53 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 11.01 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.64. ЖХ (метод А): t_R = 1.8 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 616.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-(S2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (505)

Схема 287



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-(S2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S3)

К раствору 5-бром-2-(S2,2,2-трифторэтокси)пиримидина (**S2**, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S3**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(2-(S2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)

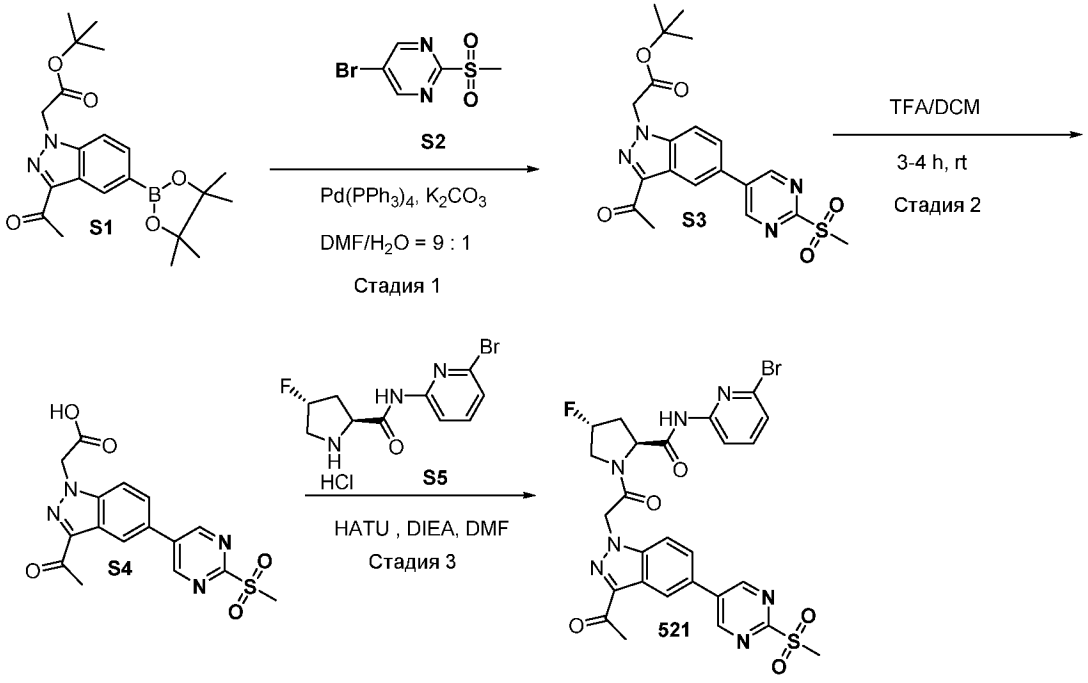
К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-(S2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (505)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **505.** ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.06 – 2.26 (m, 1H), 2.53 – 2.63 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 3.93 – 4.11 (m, 1H), 4.16 – 4.34 (m, 1H), 4.67 (t, J = 8.5 Гц, 1H), 5.11 (q, J = 8.9 Гц, 2H), 5.47 – 5.69 (m, 2H), 5.83 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.32 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.70 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.84 (d, J = 1.2 Гц, 2H), 8.02 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.41 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 10.99 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.67,-72.42. ЖХ (метод A): t_R = 2.3 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 664.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-(метилсульфонил)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (521)

Схема 208



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-(метилсульфонил)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S3)

К раствору 5-бром-2-(метилсульфонил)пиримидина (**S2**, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S3**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(2-(метилсульфонил)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)

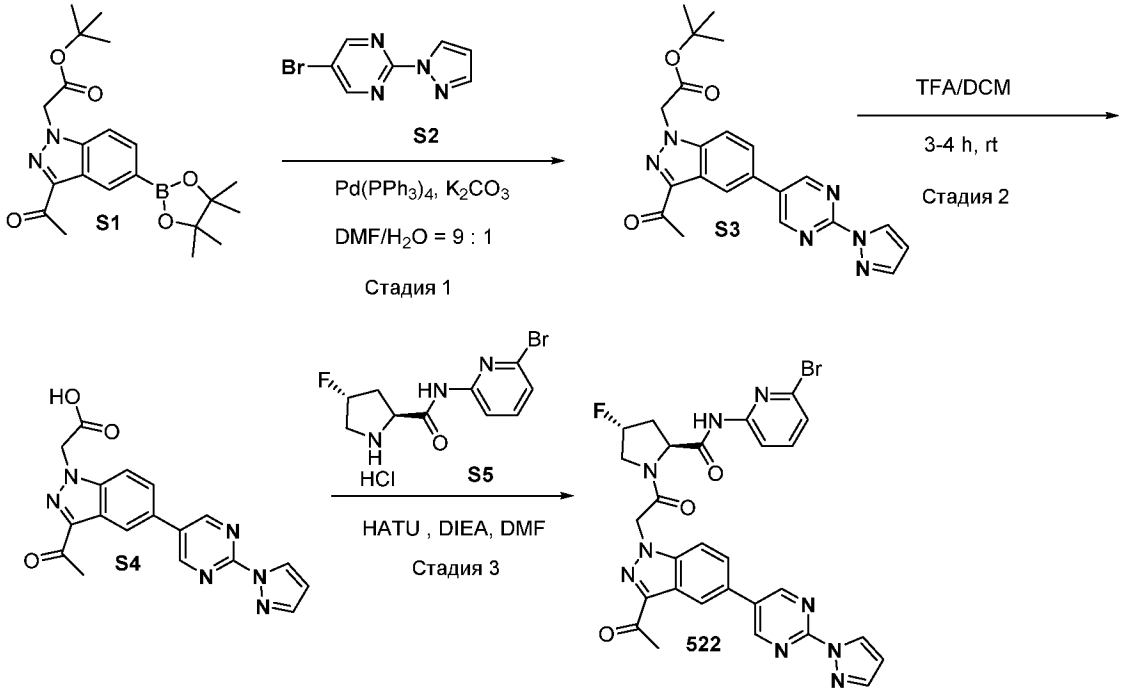
К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-(метилсульфонил)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (521)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **521.** ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.05 – 2.29 (m, 1H), 2.60 (d, J = 24.9 Гц, 1H), 2.66 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.95 – 4.11 (m, 1H), 4.24 (dd, J = 12.5, 22.1 Гц, 1H), 4.68 (dd, J = 7.5, 9.5 Гц, 1H), 5.47 – 5.73 (m, 2H), 5.86 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.32 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.70 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.90 – 8.09 (m, 3H), 8.54 – 8.64 (m, 1H), 9.43 (s, 2H), 10.99 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.66. ЖХ (метод A): t_R = 1.71 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 644.

(2S,4R)-1-(2-(5-(2-(1H-Пиразол-1-ил)пиримидин-5-ил)-3-ацетил-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (522)

Схема 289



Стадия 1: трет-Бутил 2-(5-(2-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин-5-ил)-3-ацетил-1H-индазол-1-ил)ацетат (S3)

К раствору 5-бром-2-(1H-пиразол-1-ил)пиримидина (**S2**, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S3**.

Стадия 2: 2-(5-(2-(1H-Пиразол-1-ил)пиримидин-5-ил)-3-ацетил-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

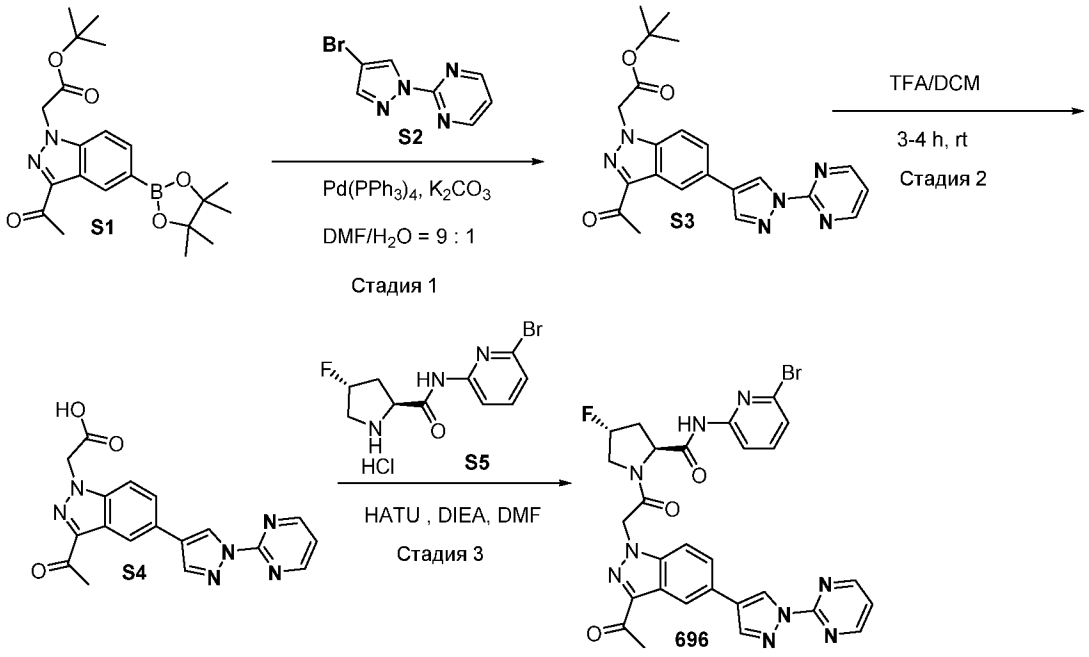
Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(5-(2-(1H-Пиразол-1-ил)пиримидин-5-ил)-3-ацетил-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (522)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.),

HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **522.** ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.05 – 2.28 (m, 1H), 2.55 – 2.63 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 3.97 – 4.13 (m, 1H), 4.24 (dd, J = 12.7, 22.0 Гц, 1H), 4.65 – 4.75 (m, 1H), 5.46 – 5.71 (m, 2H), 5.85 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 6.63 – 6.70 (m, 1H), 7.32 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.71 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.87 – 7.96 (m, 3H), 8.03 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.50 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 8.71 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 9.20 (s, 2H), 10.99 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.65. ЖХ (метод A): t_R = 1.9 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 632.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(1-(пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (696)

Схема 290



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(1-(пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S3)

К раствору 2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)пиримидина (**S2**, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали под

пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S3**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(1-(пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)

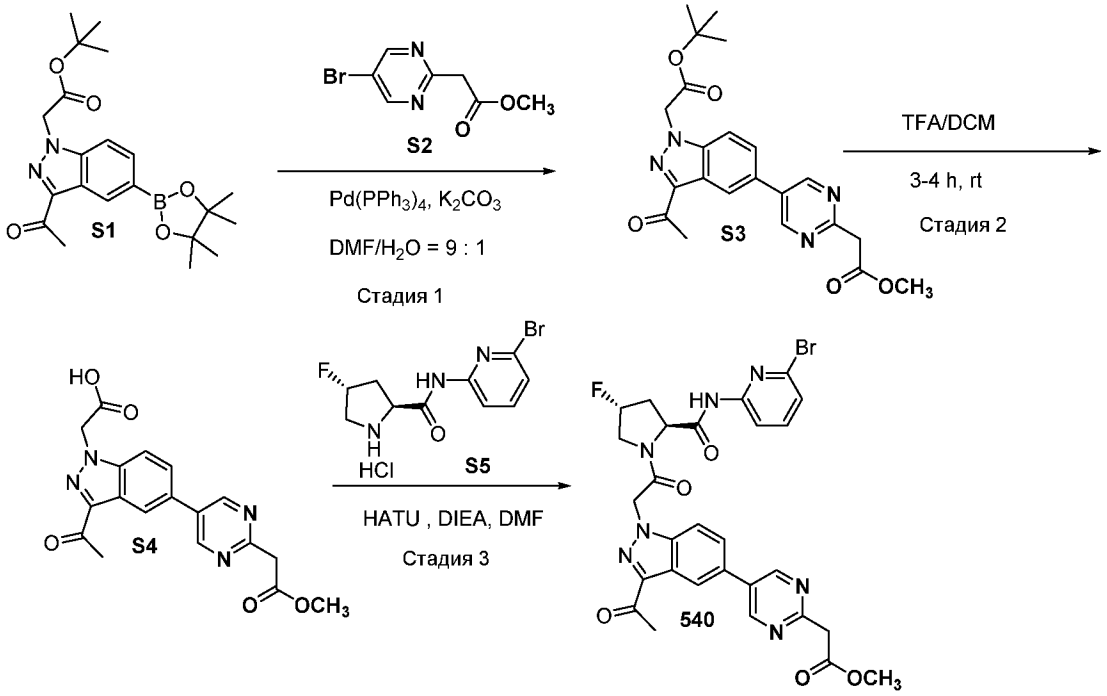
К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(1-(пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (696)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **696.** ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1.96 – 2.26 (m, 1H), 2.54 – 2.62 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 3.95 – 4.13 (m, 1H), 4.15 – 4.32 (m, 1H), 4.68 (dd, J = 7.5, 9.5 Гц, 1H), 5.45 – 5.65 (m, 2H), 5.80 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.32 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.51 (t, J = 4.8 Гц, 1H), 7.67 – 7.78 (m, 2H), 7.94 (dd, J = 1.6, 8.8 Гц, 1H), 8.03 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.36 – 8.48 (m, 2H), 8.91 (d, J = 4.8 Гц, 2H), 9.12 (s, 1H), 10.99 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.65. ЖХ (метод A): t_R = 1.76 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 632.

метил 2-(5-(3-Ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)ацетат (540)

Схема 291



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-(2-метокси-2-оксоэтил)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S3)

К раствору метил 2-(5-бромпиримидин-2-ил)ацетата (**S2**, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S3**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(2-(2-метокси-2-оксоэтил)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

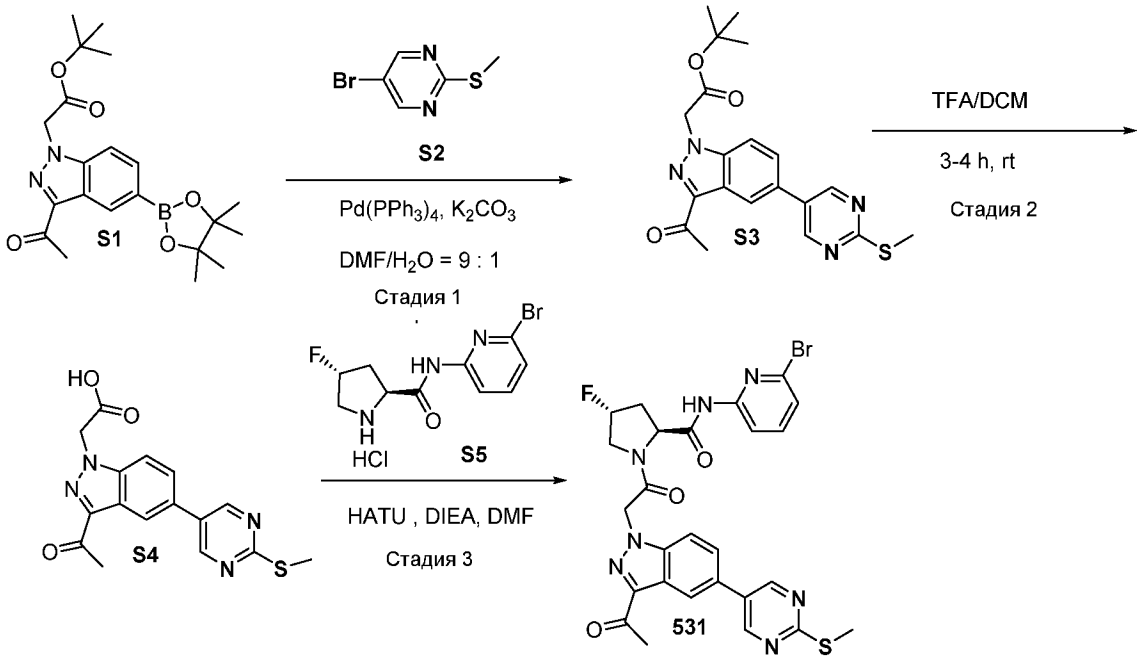
Стадия 3: Метил 2-(5-(3-ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)ацетат (540)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.),

HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **540.** ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.06 – 2.28 (m, 1H), 2.54 – 2.61 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.24 (dd, J = 12.5, 22.1 Гц, 1H), 4.68 (dd, J = 7.6, 9.4 Гц, 1H), 5.45 – 5.71 (m, 2H), 5.85 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.33 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.71 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.85 – 7.93 (m, 2H), 8.03 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.46 (t, J = 1.2 Гц, 1H), 9.12 (s, 2H), 11.00 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.67. ЖХ (метод A): t_R = 1.77 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 638.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-(метилтио)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (531)

Схема 292



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-(метилтио)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S3)

К раствору метил 5-бром-2-(метилтио)пиримидина (**S2**, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали под

пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S3**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(2-(метилтио)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)

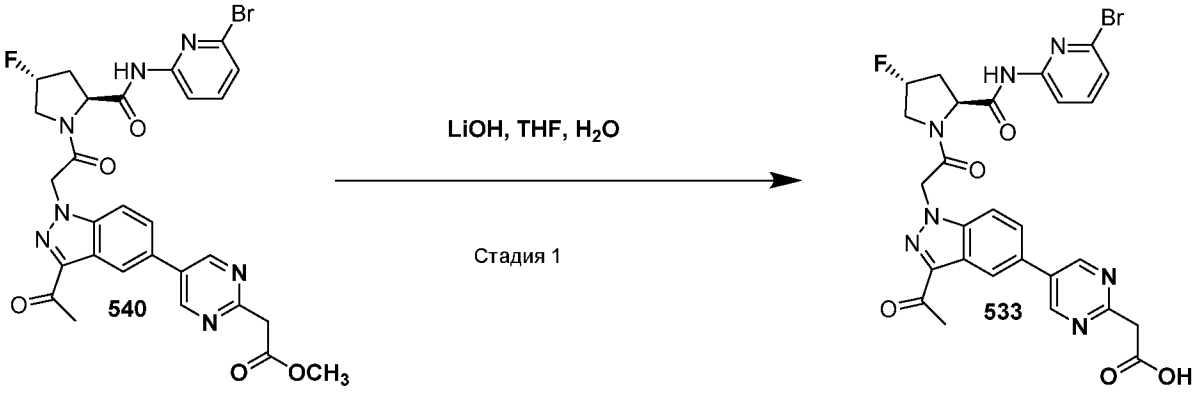
К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-(метилтио)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (531)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **531.** ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.05 – 2.25 (m, 1H), 2.54 – 2.61 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 3.96 – 4.12 (m, 1H), 4.18 – 4.33 (m, 1H), 4.68 (dd, J = 7.6, 9.4 Гц, 1H), 5.44 – 5.69 (m, 2H), 5.84 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.32 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.71 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.85 (d, J = 1.2 Гц, 2H), 8.03 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.42 (d, J = 1.3 Гц, 1H), 8.99 (s, 2H), 10.99 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.67. ЖХ (метод A): t_R = 2.17 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 612.

2-(5-(3-Ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)уксусная кислота (533)

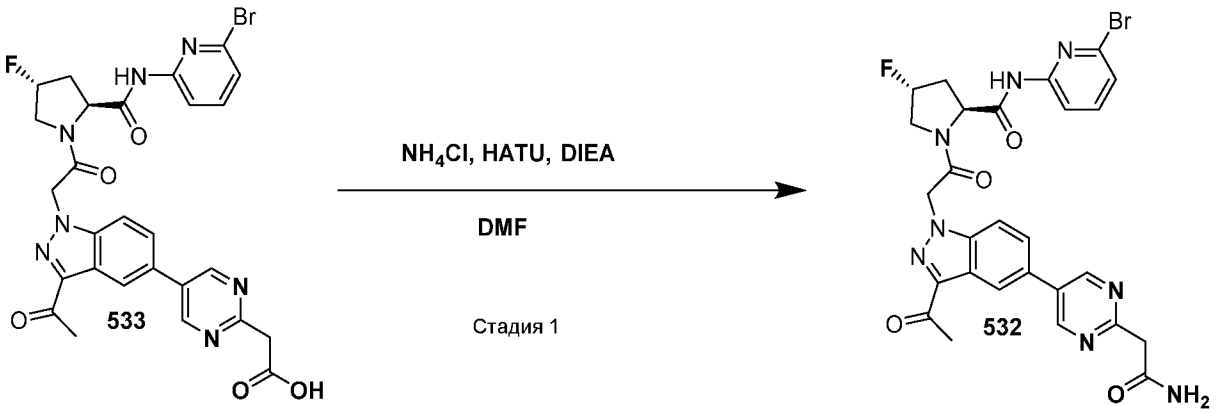
Схема 293



К раствору метил 2-(5-(3-ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)ацетата (**540**, 1 экв.) в THF/H_2O (3:1, 10 об.) добавляли LiOH (2.1 экв.), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч и затем концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток нейтрализовали, применяя 2 н. HCl. Твердое вещество отфильтровывали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **533**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.07 – 2.27 (m, 1H), 2.56 – 2.63 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 3.93 – 4.14 (m, 3H), 4.24 (dd, J = 12.6, 22.3 Гц, 1H), 4.64 – 4.75 (m, 1H), 5.47 – 5.71 (m, 2H), 5.85 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.33 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.71 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.85 – 7.94 (m, 2H), 8.03 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.43 – 8.48 (m, 1H), 9.11 (s, 2H), 11.00 (s, 1H), 12.57 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.67. ЖХ (метод A): t_R = 1.5 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 624.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-(2-амино-2-оксоэтил)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (532)

Схема 294

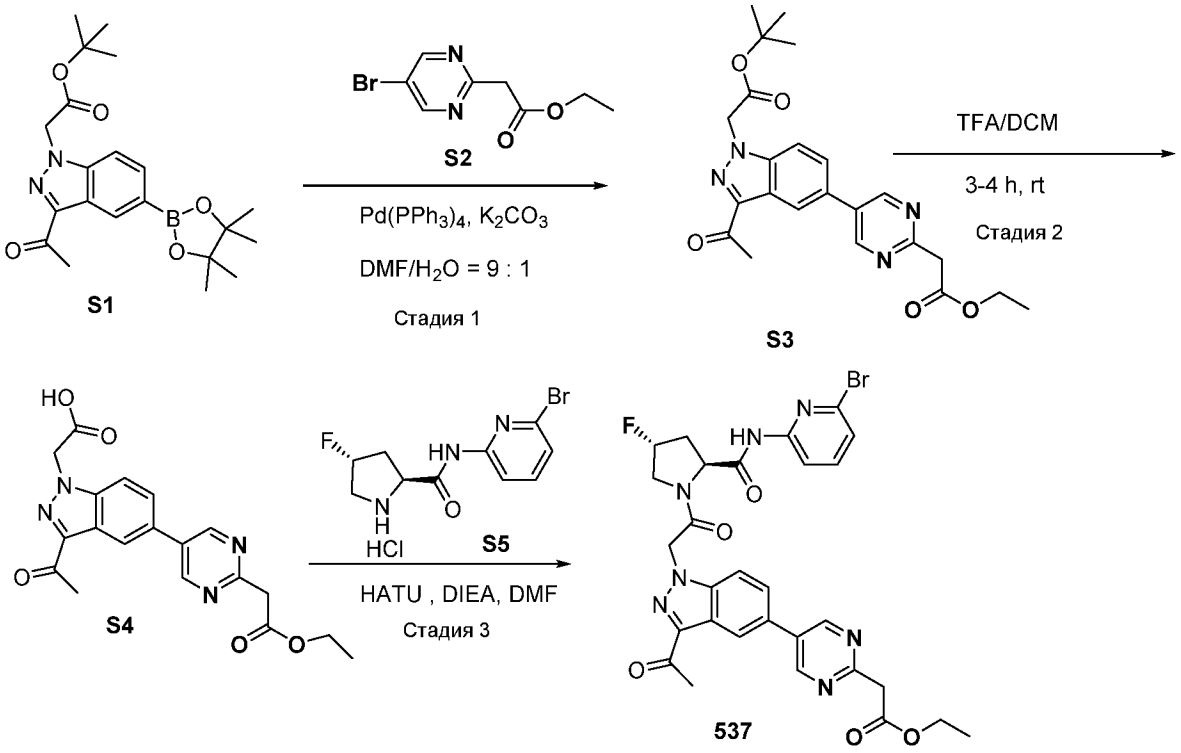


К раствору соединения **533** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли NH_4Cl (5 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **532**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1.97 – 2.19 (m, 1H), 2.47 – 2.57 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.86 – 4.07 (m, 1H), 4.16 (dd, J = 12.5, 22.2 Гц, 1H), 4.60 (t, J = 8.5 Гц, 1H), 5.40 – 5.63 (m, 2H), 5.77 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.25 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.63 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.78 – 7.84 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.37 (t, J = 1.3 Гц, 1H), 9.00

(s, 2H), 10.92 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.67. ЖХ (метод A): t_R = 1.36 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 623.

Этил 2-(5-(3-ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)ацетат (537)

Схема 295



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S3)

К раствору этил 2-(5-бромпиримидин-2-ил)ацетата (**S2**, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S3**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)

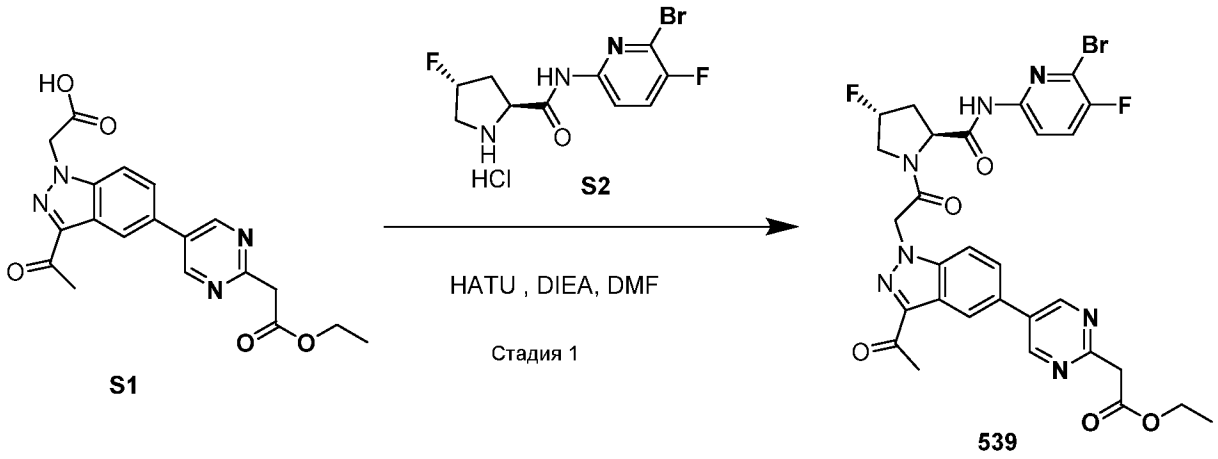
К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 3: Этил 2-(5-(3-ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)ацетат (537)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **537.** ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1.21 (t, J = 7.1 Гц, 3H), 2.07 – 2.30 (m, 1H), 2.54 – 2.63 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 3.93 – 4.30 (m, 6H), 4.68 (t, J = 8.5 Гц, 1H), 5.47 – 5.70 (m, 2H), 5.84 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.32 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.70 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.79 – 7.93 (m, 2H), 8.02 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.45 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 9.12 (s, 2H), 10.99 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.66. ЖХ (метод A): t_R = 1.93 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 652.

этил 2-(5-(3-Ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бром-5-фторпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)ацетат (539)

Схема 296

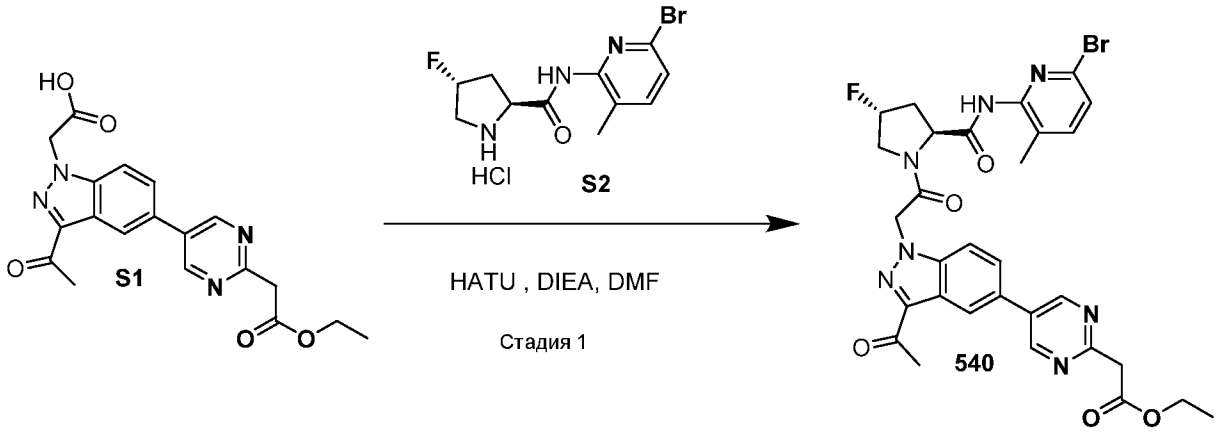


К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бром-5-фторпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (**S2**, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением

соединения **296**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1.21 (t, J = 7.1 Гц, 3H), 2.06 – 2.27 (m, 1H), 2.53 – 2.63 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 3.95 – 4.28 (m, 6H), 4.66 (dd, J = 7.5, 9.5 Гц, 1H), 5.46 – 5.69 (m, 2H), 5.84 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.92 – 7.81 (m, 3H), 8.04 (dd, J = 3.3, 8.9 Гц, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.12 (s, 2H), 11.07 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.70,-120.36. ЖХ (метод А): t_R = 2.00 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 670.

Этил 2-(5-(3-ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)ацетат (540)

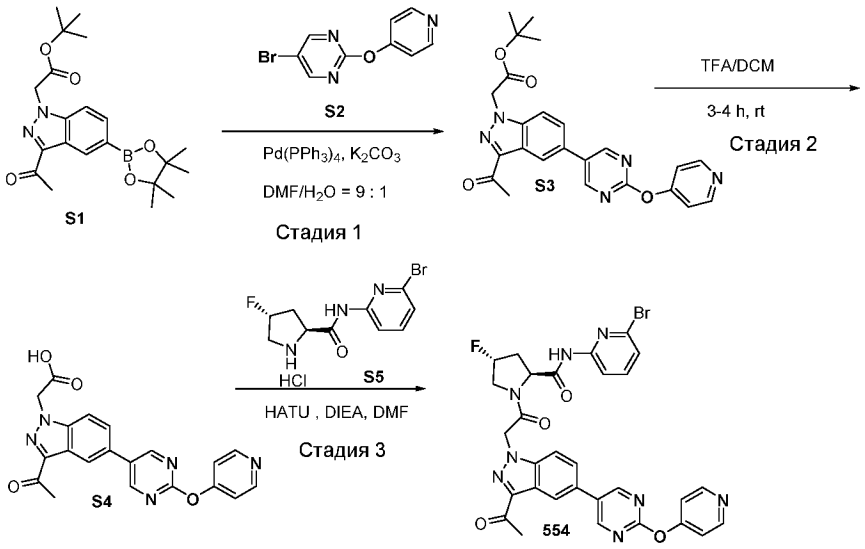
Схема 297



К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (S2, 1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **540**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1.21 (t, J = 7.1 Гц, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.12 – 2.30 (m, 1H), 2.55 – 2.71 (m, 4H), 3.93 – 4.32 (m, 6H), 4.61 (t, J = 8.5 Гц, 1H), 5.47 – 5.68 (m, 2H), 5.85 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.42 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.81 – 7.91 (m, 2H), 8.47 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 9.12 (s, 2H), 10.45 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.03. ЖХ (метод А): t_R = 1.77 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 666.

(2S,4R)-1-(2-(3-аАцетил-5-(2-(пиридин-4-илокси)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (554)

Схема 298



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-(пиридин-4-илокси)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S3)

К раствору 5-бром-2-(пиридин-4-илокси)пиримидина (**S2**, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S3**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(2-(пиридин-4-илокси)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

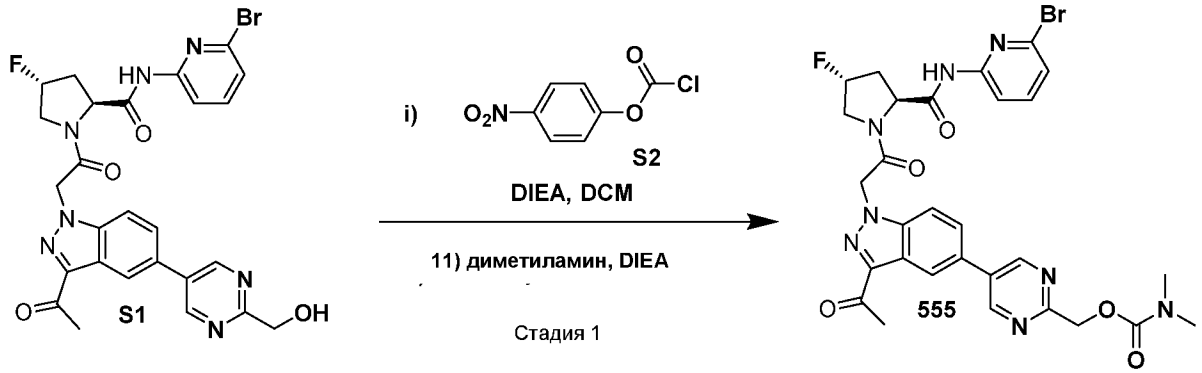
Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-а=Ацетил-5-(2-(пиридин-4-илокси)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (554)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом,

высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **554.** ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.06 – 2.26 (m, 1H), 2.54 – 2.62 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 3.95 – 4.13 (m, 1H), 4.24 (dd, J = 12.5, 22.2 Гц, 1H), 4.68 (dd, J = 7.6, 9.5 Гц, 1H), 5.47 – 5.71 (m, 2H), 5.85 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 6.34 – 6.46 (m, 2H), 7.32 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.71 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.86 – 7.97 (m, 2H), 8.02 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.51 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 8.85 – 8.99 (m, 2H), 9.26 (s, 2H), 10.99 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.66. ЖХ (метод A): t_R = 1.69 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 659.

(5-(3-Ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)метил диметилкарбамат (555)

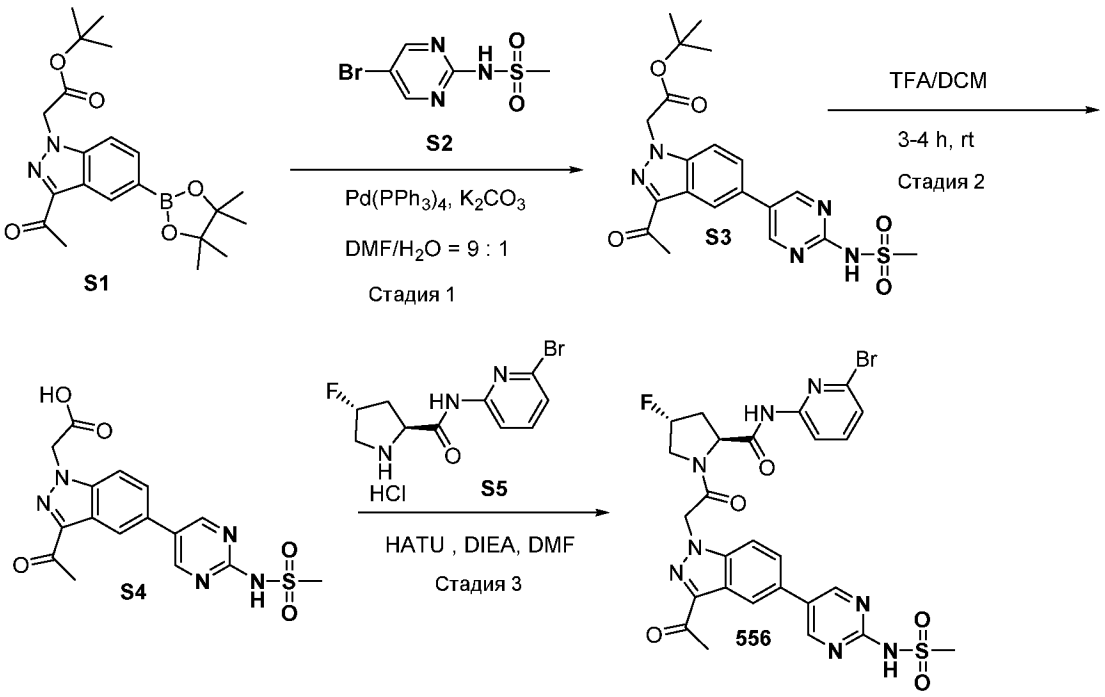
Схема 299



К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли 4-нитрофенил карбонохлоридат (**S2**, 1.5 экв.) и DIPEA (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли диметиламин (1.5 экв.) и DIPEA, перемешивали реакционную смесь в течение 10 мин и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **555**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.04 – 2.28 (m, 1H), 2.54 – 2.60 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.94 – 4.11 (m, 1H), 4.24 (dd, J = 12.5, 22.2 Гц, 1H), 4.63 – 4.74 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.48 – 5.71 (m, 2H), 5.85 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.32 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.71 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.84 – 7.92 (m, 2H), 8.02 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.45 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 9.13 (s, 2H), 11.01 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.66. ЖХ (метод A): t_R = 1.79 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 667.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-(метилсульфонамидо)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (556)

Схема 300



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-(метилсульфонамидо)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S3)

К раствору N-(5-бромпиримидин-2-ил)метансульфонамида (**S2**, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S3**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(2-(метилсульфонамидо)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

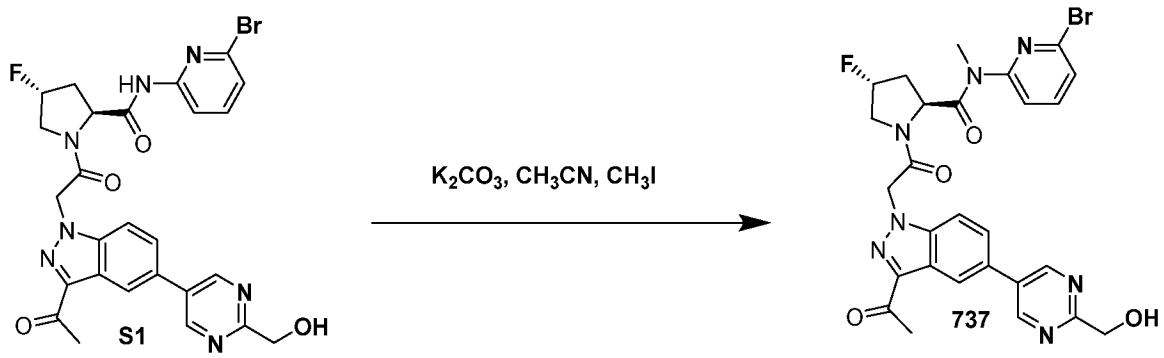
Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-(метилсульфонамидо)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (556)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.),

HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **556.** ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.07 – 2.29 (m, 1H), 2.56 – 2.66 (m, 4H), 2.89 (d, J = 2.4 Гц, 3H), 4.02 (dd, J = 12.1, 37.8 Гц, 1H), 4.16 – 4.30 (m, 1H), 4.62 – 4.72 (m, 1H), 5.44 – 5.70 (m, 2H), 5.74 – 5.89 (m, 1H), 7.19 – 7.29 (m, 1H), 7.31 – 7.52 (m, 2H), 7.66 – 7.76 (m, 1H), 7.78 – 7.89 (m, 1H), 7.99 – 8.07 (m, 2H), 8.17 – 8.22 (m, 1H), 8.95 – 9.00 (m, 1H), 10.99 – 11.03 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.65. ЖХ (метод A): t_R = 1.63 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 659.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-(метоксиметил)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (737)

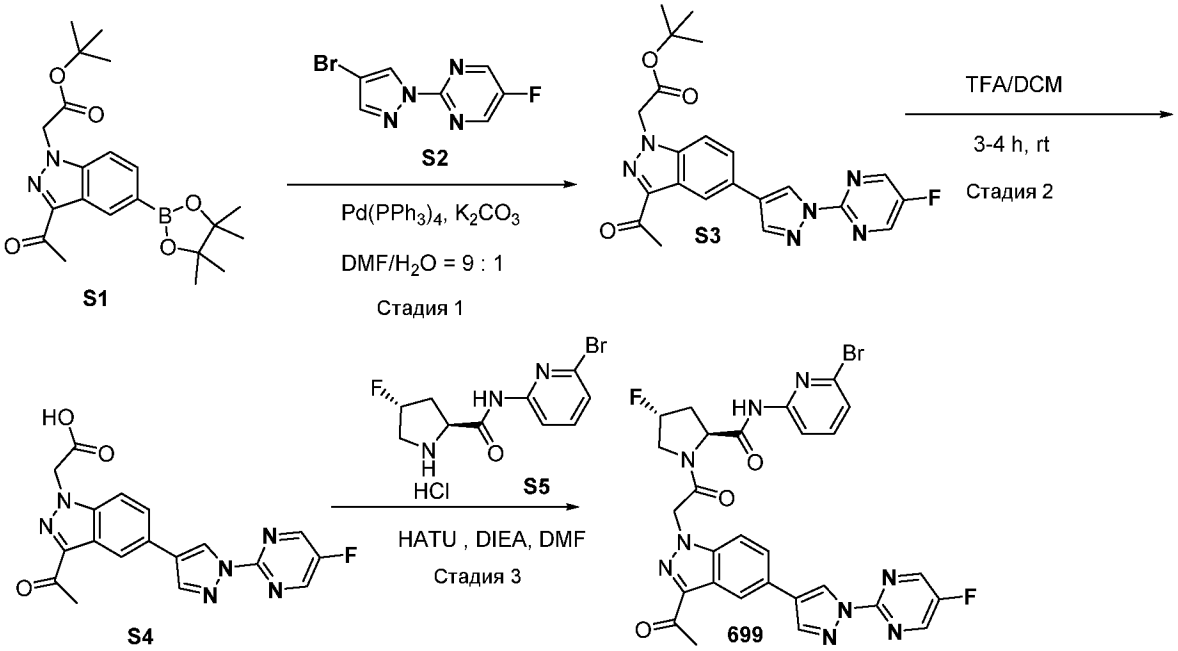
Схема 301



К раствору соединения **S1** (1 экв.) в CH_3CN (10 об.) в атмосфере азота добавляли K_2CO_3 (2 экв.) и CH_3I (1.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч, и затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **S2**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.16 – 2.36 (m, 1H), 2.60 – 2.72 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.91 – 4.08 (m, 1H), 4.23 (dd, J = 12.6, 21.8 Гц, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.68 (d, 2H), 5.37 (t, J = 6.4 Гц, 1H), 5.48 – 5.67 (m, 2H), 5.80 (d, J = 17.4 Гц, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.55 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.81 (dd, J = 6.9, 8.5 Гц, 2H), 7.91 (dd, J = 6.3, 8.1 Гц, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.14 (s, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.18. ЖХ (метод A): t_R = 1.48 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 610.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (699)

Схема 302



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S3)

К раствору 2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-5-фторпиримидина (**S2**, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S3**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

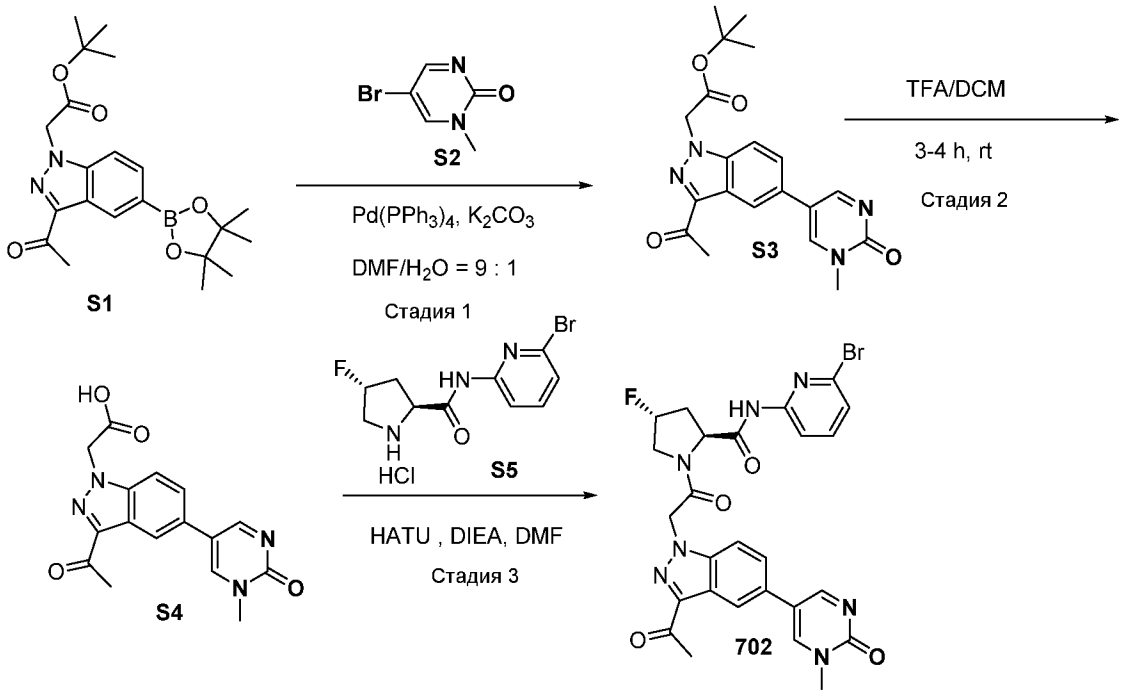
Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (699)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **699**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.04 – 2.26 (m, 1H), 2.54 – 2.62 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 3.94 – 4.12 (m, 1H), 4.23 (dd, J = 12.5, 22.3 Гц, 1H), 4.64 – 4.74 (m, 1H), 5.46 – 5.65 (m, 2H), 5.80 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.32 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.67 – 7.78 (m, 2H), 7.94 (dd, J = 1.6, 8.8 Гц, 1H), 8.03 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.44 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 9.00 (s, 2H), 9.08 (s, 1H), 11.01 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.64,-142.16. ЖХ (метод A): t_R = 1.92 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 650.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (702)

Схема 303



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S3)

К раствору 5-бром-1-метилпиримидин-2-(1H)-она (**S2**, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали под

пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S3**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)

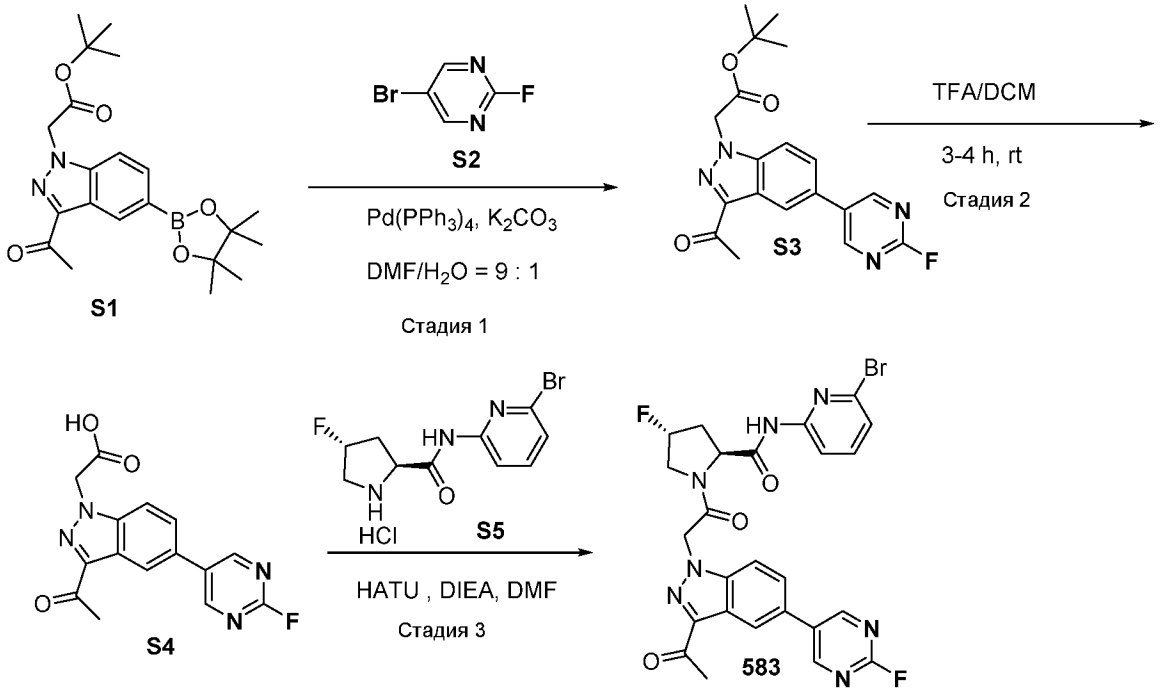
К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (702)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **702.** ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.04 – 2.27 (m, 1H), 2.53 – 2.61 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.94 – 4.13 (m, 1H), 4.22 (dd, J = 12.5, 22.3 Гц, 1H), 4.67 (t, J = 8.5 Гц, 1H), 5.45 – 5.68 (m, 2H), 5.82 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.32 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.62 – 7.83 (m, 3H), 8.02 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.31 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 3.3 Гц, 1H), 8.94 (d, J = 3.3 Гц, 1H), 11.01 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.64. ЖХ (метод A): t_R = 1.38 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 596.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-фторпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (583)

Схема 304



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-фторпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S3)

К раствору 5-бром-2-фторпиримидина (**S2**, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S3**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(2-фторпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

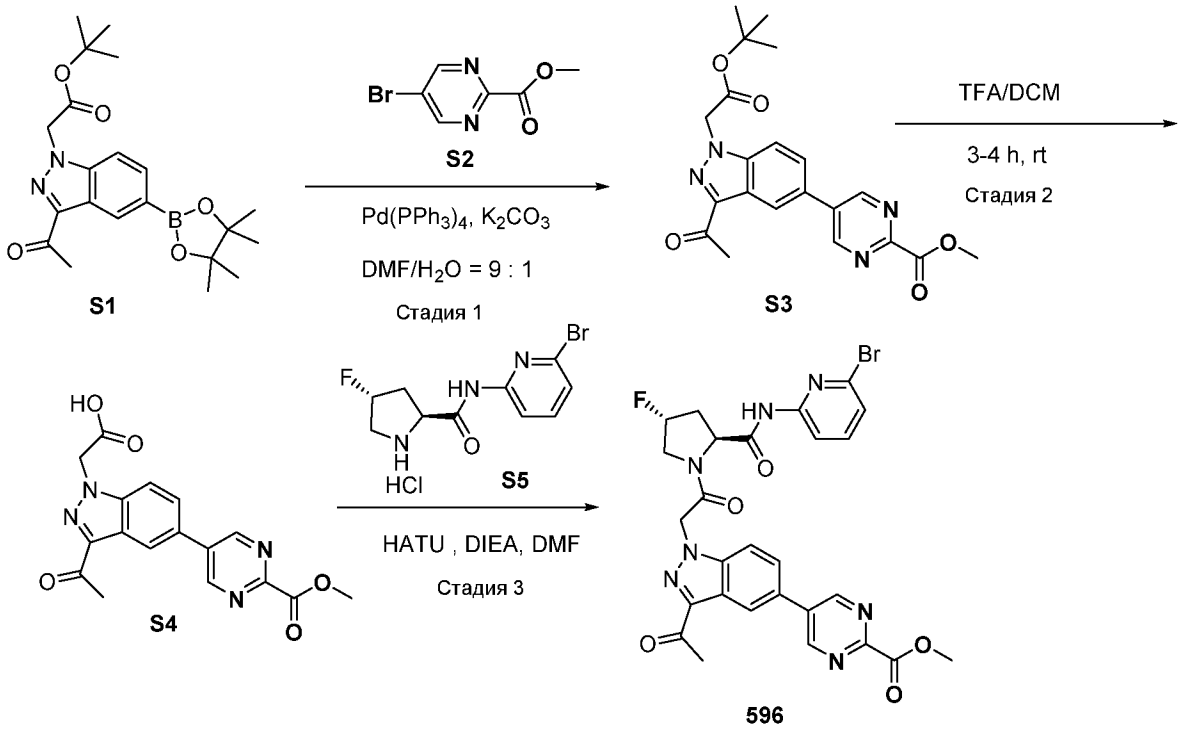
Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-фторпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (583)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.),

HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **583.** ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.05 – 2.27 (m, 1H), 2.54 – 2.63 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 3.95 – 4.14 (m, 1H), 4.19 – 4.33 (m, 1H), 4.68 (dd, J = 7.5, 9.5 Гц, 1H), 5.48 – 5.72 (m, 2H), 5.86 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.32 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.71 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.47 (d, J = 1.3 Гц, 1H), 9.14 (d, J = 1.4 Гц, 2H), 11.02 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.65, -49.66. ЖХ (метод A): t_R = 1.94 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 584.

метил 5-(3-Ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)пиримидин-2-карбоксилат (596)

Схема 305



Стадия 1: Метил 5-(3-ацетил-1-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)пиримидин-2-карбоксилат (S3)

К раствору метил 5-бромпиримидин-2-карбоксилата (**S2**, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали под

пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S3**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(2-(метоксикарбонил)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)

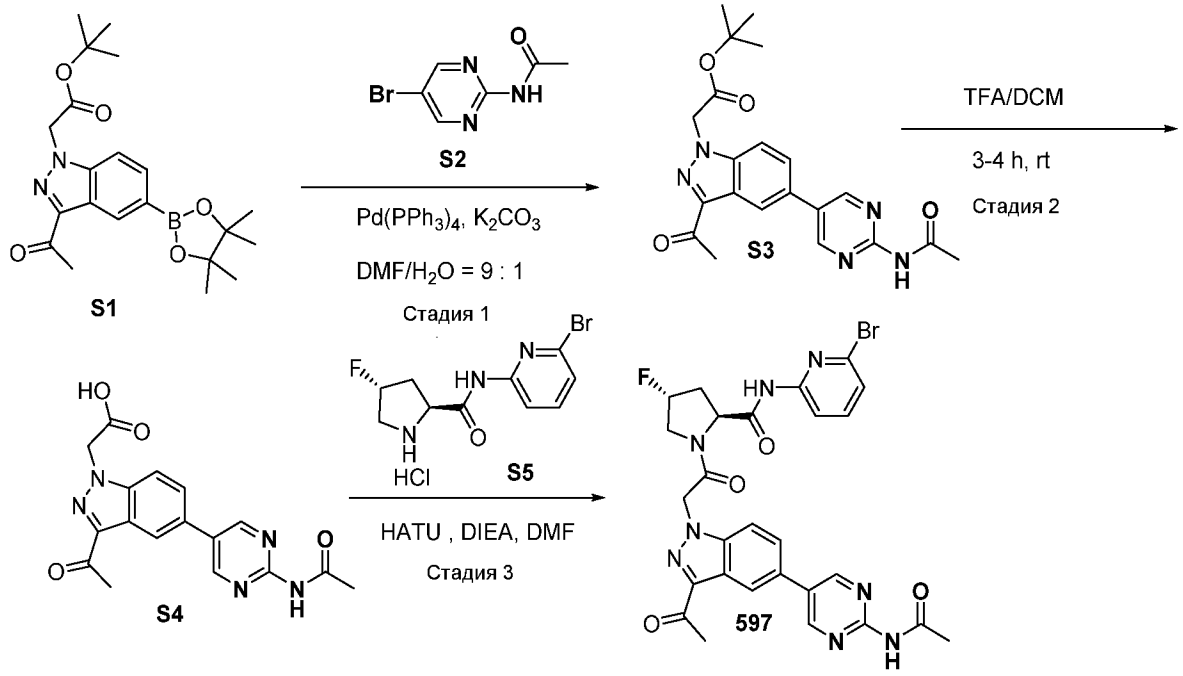
К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 3: Метил 5-(3-ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)пиримидин-2-карбоксилат (596)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **596.** ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.07 – 2.29 (m, 1H), 2.56 – 2.65 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 3.95 (s, 4H), 4.24 (dd, J = 12.5, 22.2 Гц, 1H), 4.64 – 4.73 (m, 1H), 5.46 – 5.72 (m, 2H), 5.87 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.33 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.71 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.91 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.98 – 8.08 (m, 2H), 8.57 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 9.35 (s, 2H), 11.02 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.64. ЖХ (метод A): t_R = 1.66 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 624.

(2S,4R)-1-(2-(5-(2-Ацетамидопиримидин-5-ил)-3-ацетил-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (597)

Схема 306



Стадия 1: трет-Бутил 2-(5-(2-ацетамидопиримидин-5-ил)-3-ацетил-1H-индазол-1-ил)ацетат (S3)

К раствору N-(5-бромпиримидин-2-ил)ацетамида (**S2**, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S3**.

Стадия 2: 2-(5-(2-Ацетамидопиримидин-5-ил)-3-ацетил-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

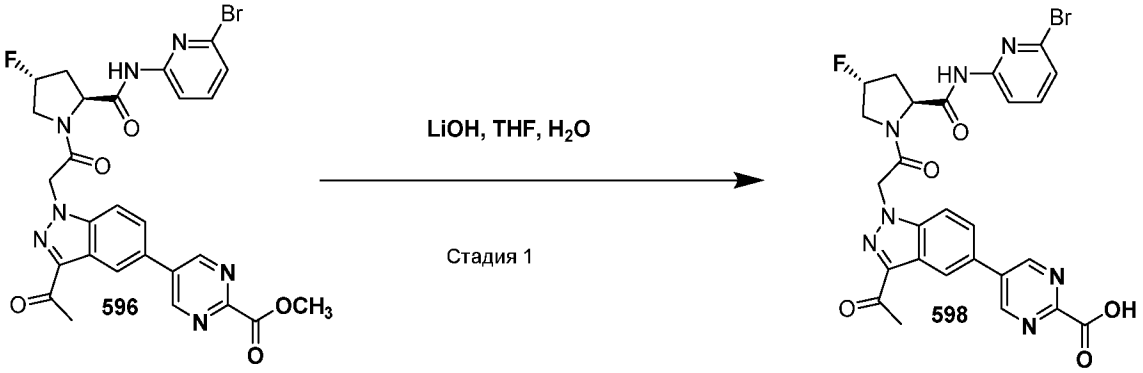
Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(5-(2-Ацетамидопиримидин-5-ил)-3-ацетил-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (597)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **597.** ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.06 – 2.26 (m, 4H), 2.55 – 2.63 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 4.03 (dd, J = 12.3, 37.1 Гц, 1H), 4.24 (dd, J = 12.6, 22.2 Гц, 1H), 4.68 (t, J = 8.5 Гц, 1H), 5.47 – 5.69 (m, 2H), 5.85 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.71 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.85 (d, J = 2.8 Гц, 2H), 8.03 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 10.69 (s, 1H), 11.01 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.66. ЖХ (метод A): t_R = 1.5 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 623.

5-(3-Ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)пиримидин-2-карбоновая кислота (598)

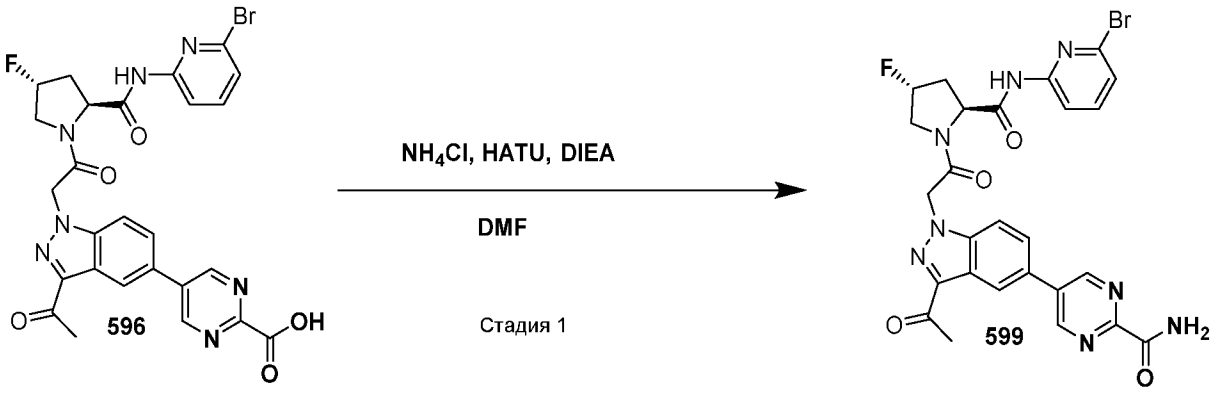
Схема 307



К раствору метил 5-(3-ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)пиримидин-2-карбоксилата (**596**, 1 экв.) в THF/H_2O (1:1, 10 об.) добавляли LiOH (3 экв.), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток нейтрализовали, применяя 2 н. HCl. Твердое вещество отфильтровывали с получением соединения **598**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.06 – 2.26 (m, 1H), 2.55 – 2.62 (m, 1H), 2.67 (d, J = 3.0 Гц, 4H), 3.93 – 4.13 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 12.6, 22.0 Гц, 1H), 4.68 (t, J = 8.5 Гц, 1H), 5.49 – 5.72 (m, 2H), 5.87 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.33 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.71 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.87 – 8.05 (m, 3H), 8.54 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 9.30 (d, J = 7.0 Гц, 2H), 11.02 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.67. ЖХ (метод A): t_R = 1.38 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 610.

5-(3-Ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)пиримидин-2-карбоксамид (599)

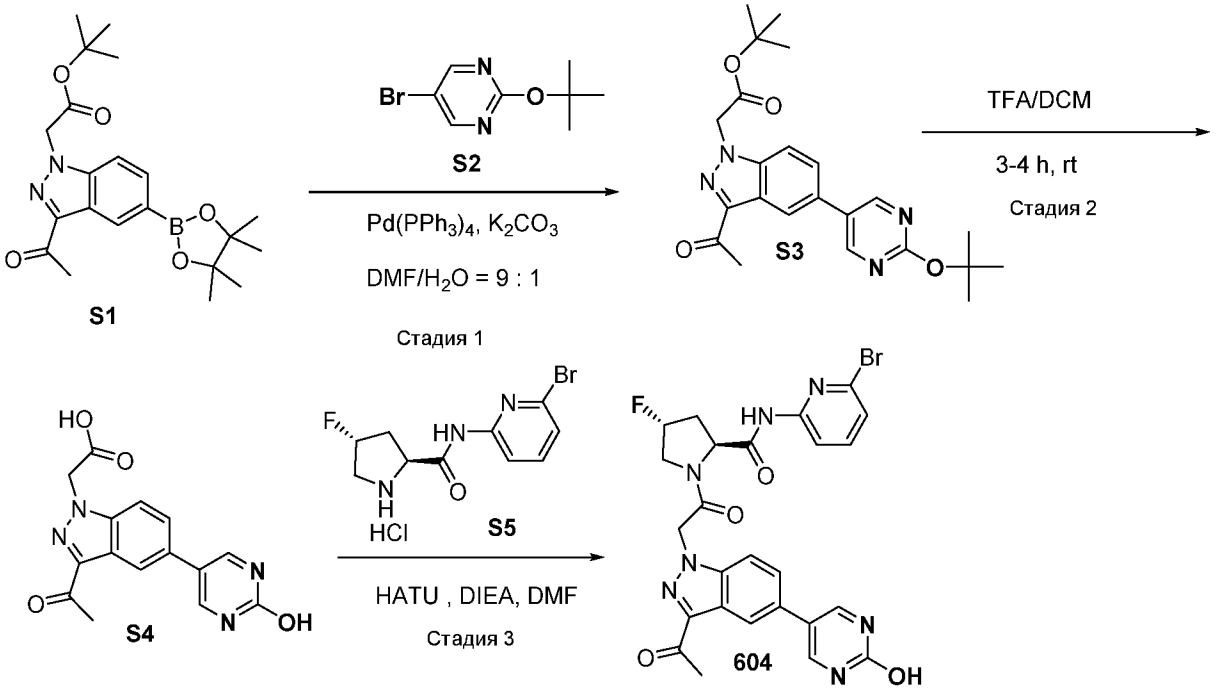
Схема 308



К раствору соединения 596 (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли NH_4Cl (5 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **599.** ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.08 – 2.27 (m, 1H), 2.53 – 2.64 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 4.04 (dd, J = 12.0, 38.0 Гц, 1H), 4.25 (dd, J = 12.5, 22.2 Гц, 1H), 4.68 (t, J = 8.5 Гц, 1H), 5.48 – 5.73 (m, 2H), 5.87 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.33 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.71 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.88 – 8.07 (m, 3H), 8.25 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.28 (s, 2H), 11.02 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.65. ЖХ (метод A): t_R = 1.43 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 609.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-гидроксипиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (604)

Схема 309



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(2-(трет-бутокси)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S3)

К раствору 5-бром-2-(трет-бутокси)пиримидина (**S2**, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S3**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(2-гидроксипиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)

К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

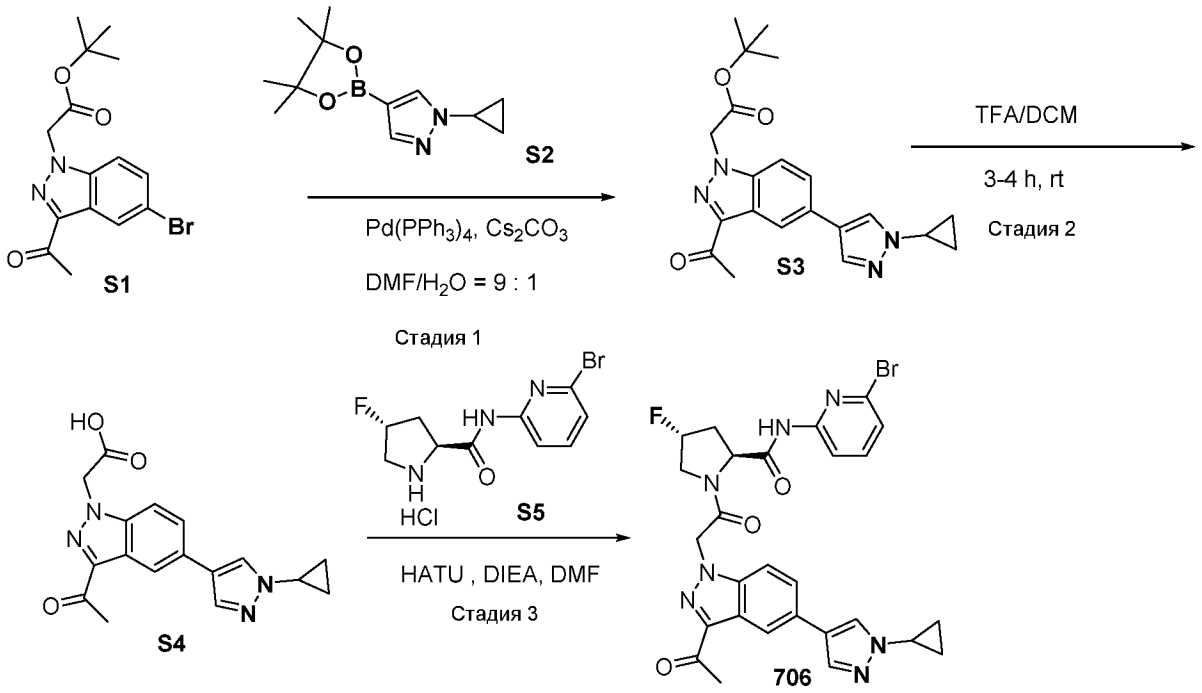
Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-гидроксипиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (604)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.),

HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **604.** ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.03 – 2.25 (m, 1H), 2.54 – 2.63 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 4.02 (dd, J = 12.1, 36.9 Гц, 1H), 4.23 (dd, J = 12.5, 22.3 Гц, 1H), 4.67 (t, J = 8.5 Гц, 1H), 5.47 – 5.67 (m, 2H), 5.82 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.33 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.69 – 7.83 (m, 3H), 8.03 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.51 – 8.74 (m, 2H), 11.01 (s, 1H), 12.24 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.66. ЖХ (метод A): t_R = 1.28 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 582.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (706)

Схема 310



Стадия 1: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S3)

К раствору 1-циклопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (**S2**, 1 экв.) в DMF/H_2O (9:1, 10 об.) добавляли соединение **S1** (1 экв.), Cs_2CO_3 (2 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в

течение 3 ч и затем концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S3**.

Стадия 2: 2-(3-Ацетил-5-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)

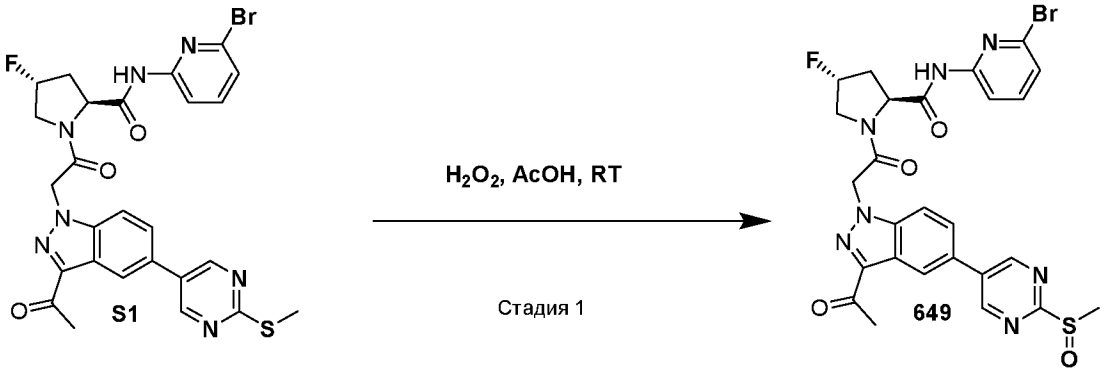
К раствору соединения **S3** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал использовали сразу на следующей стадии синтеза.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (706)

К раствору соединения **S4** (1 экв.) в DMF (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (1 экв.), HATU (2.1 экв.) и DIPEA (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем быстро охлаждали водой (30 об.). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **706**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 0.95 – 1.04 (m, 2H), 1.10 – 1.16 (m, 2H), 2.08 – 2.26 (m, 1H), 2.54 – 2.58 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 3.72 – 3.83 (m, 1H), 3.95 – 4.10 (m, 1H), 4.22 (dd, J = 12.5, 22.3 Гц, 1H), 4.64 – 4.73 (m, 1H), 5.46 – 5.67 (m, 2H), 5.77 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.33 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.67 – 7.76 (m, 3H), 7.88 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 11.01 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.65. ЖХ (метод A): t_R = 1.94 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 594.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-(метилсульфинил)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (649)

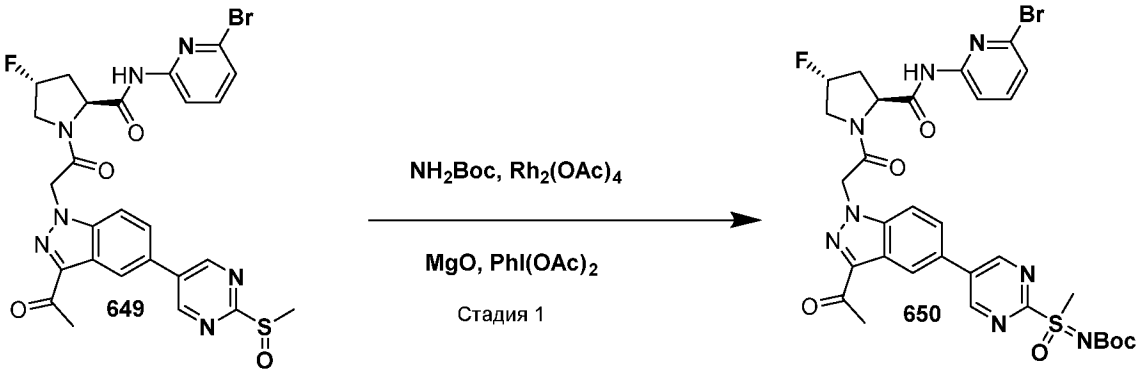
Схема 311



К раствору соединения **S1** (1 экв.) в уксусной кислоте (10 об.) в атмосфере азота добавляли 30% Aq H_2O_2 (**4 экв.)** Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, затем реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и доводили до pH 8 с помощью 4 н. водного NaOH, выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **649**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.05 – 2.30 (m, 1H), 2.55 – 2.66 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.94 – 4.14 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 12.5, 22.3 Гц, 1H), 4.68 (t, J = 8.5 Гц, 1H), 5.50 – 5.72 (m, 2H), 5.87 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.33 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.71 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.87 – 7.99 (m, 2H), 8.03 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.36 (s, 2H), 11.02 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.64. ЖХ (метод A): t_R = 1.51 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 628.

трет-бутил ((5-(3-Ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)(метил)(оксо)-l6-сульфанилиден)карбамат (650)

Схема 312

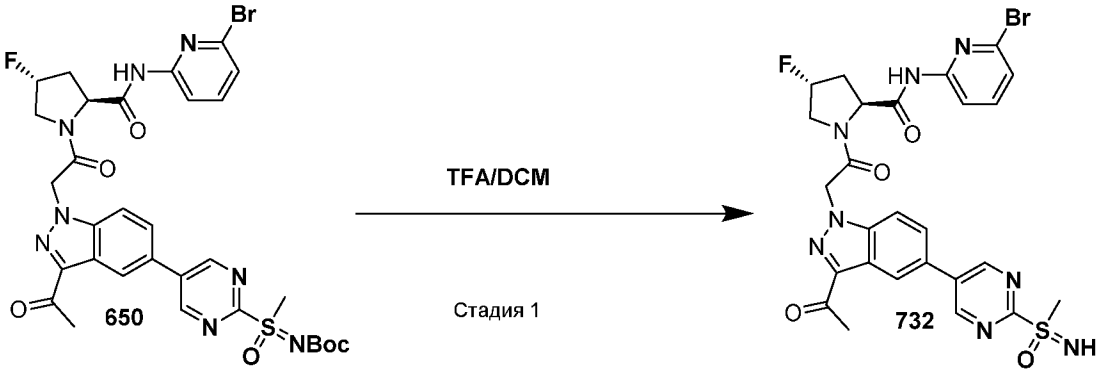


К раствору соединения **649** (1 экв.) в DCM (10 об.), трет-бутил карбамата (1.5 экв.), $Rh_2(OAc)_4$ (0.025 экв.) и MgO (4 экв.) в атмосфере азота добавляли $PhI(OAc)_2$ (1.5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40^{0}C в течение 8 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под пониженным давлением. Оставшийся остаток очищали с

помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM) с получением соединения **650.** ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1.21 – 1.28 (m, 9H), 2.09 – 2.28 (m, 1H), 2.55 – 2.64 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.99 – 4.14 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 12.5, 22.3 Гц, 1H), 4.68 (t, J = 8.5 Гц, 1H), 5.47 – 5.75 (m, 2H), 5.88 (d, J = 17.4 Гц, 1H), 7.33 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.71 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 8.03 (dd, J = 5.7, 8.6 Гц, 2H), 8.60 (s, 1H), 9.50 (s, 2H), 11.02 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.66. ЖХ (метод A): t_R = 1.99 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 743.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-(S-метилсульфонимидоyl)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (732)

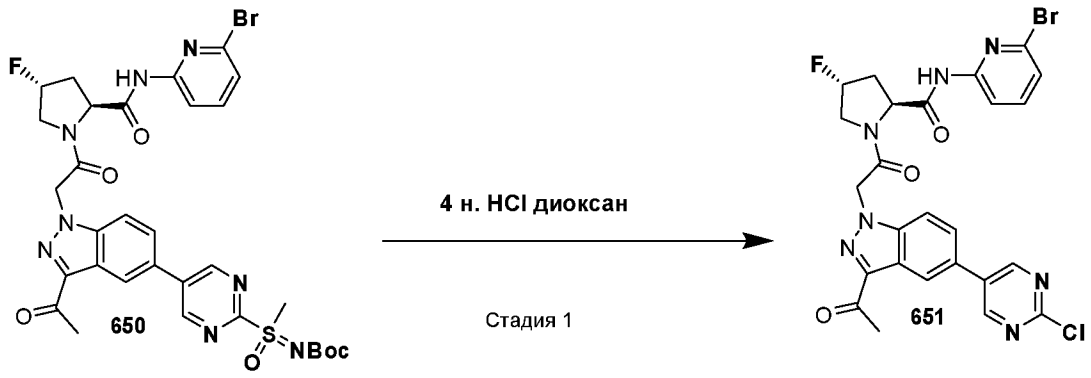
Схема 313



К раствору соединения **S1** (1 экв.) в DCM (10 об.) при 0°C в атмосфере азота добавляли TFA (5 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Оставшийся материал очищали с помощью ВЭЖХ с получением соединения **732.** ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.01 – 2.19 (m, 1H), 2.47 – 2.58 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.86 – 4.04 (m, 2H), 4.17 (dd, J = 12.5, 22.2 Гц, 1H), 4.61 (dd, J = 7.4, 9.5 Гц, 1H), 5.40 – 5.66 (m, 2H), 5.79 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.63 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.82 – 7.99 (m, 3H), 8.49 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 9.30 (s, 2H), 10.92 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.66,-74.53. ЖХ (метод A): t_R = 1.46 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 643.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-хлорпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (651)

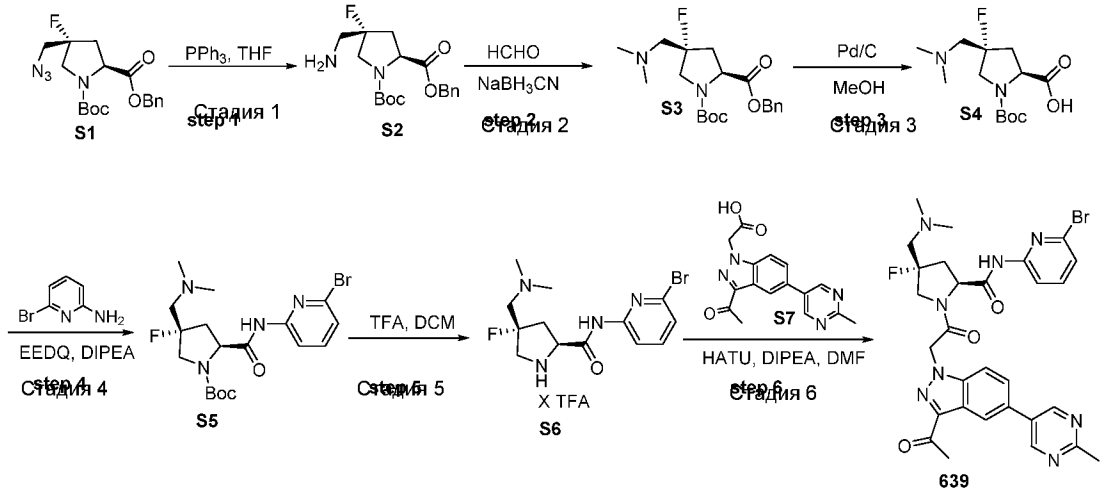
Схема 314



К раствору соединения **S1** (1 экв.) в атмосфере азота добавляли 4 н. HCl диоксан (10 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем концентрировали с получением соединения **651**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.08 – 2.26 (m, 1H), 2.54 – 2.62 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 3.97 – 4.13 (m, 1H), 4.24 (dd, J = 12.5, 22.3 Гц, 1H), 4.63 – 4.72 (m, 1H), 5.48 – 5.73 (m, 2H), 5.86 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 7.30 – 7.35 (m, 1H), 7.71 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.88 – 7.94 (m, 2H), 8.03 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 11.02 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6): δ -175.65. ЖХ (метод A): t_R = 2.05 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 600.

(2S,4S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-((диметиламино)метил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (639)

Схема 315



Стадия 1: (2S,4S)-2-бензил 1-трет-бутил 4-(аминометил)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилат (S2)

К раствору (2S,4R)-2-бензил 1-трет-бутил 4-(азидометил)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилата (300 мг, 0.79 ммоль) в THF (5 мл) добавляли раствор PPh_3 (250 мг, 0.95 ммоль) в THF/воде (2 мл/0.5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 16 ч. Смесь разделяли между EtOAc и водой, и органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH = 20:1) с получением соединения **S2** (250 мг, 89.9% выход) в виде желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 353 $(M+H)^+$.

Стадия 2: (2S,4S)-2-бензил 1-трет-бутил 4-((диметиламино)метил)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилат (S3)

К смеси (2S,4S)-2-бензил 1-трет-бутил 4-(аминометил)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилата (250 мг, 0.71 ммоль) и формальдегида (213 мг, 7.1 ммоль) в MeOH (6 мл) добавляли $NaBH_3CN$ (147 мг, 2.3 ммоль) и AcOH (84 мг, 1.4 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь разбавляли EtOAc и промывали 5% водным раствором $NaHCO_3$ и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc=3:1 до 1:2) с получением соединения **S3** (210 мг, 77.8% выход) в виде светлого масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 381 $(M+H)^+$.

Стадия 3: (2S,4S)-1-(трет-Бутоксикарбонил)-4-((диметиламино)метил)-4-фторпирролидин-2-карбоновая кислота (S4)

К раствору (2S,4S)-2-бензил 1-трет-бутил 4-((диметиламино)метил)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилата (210 мг, 0.55 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли 10% Pd/C (21 мг). Смесь дегазировали в атмосфере N_2 три раза и перемешивали в атмосфере H_2 в течение 3 ч при комнатной температуре. Смесь фильтровали, и фильтрат выпаривали под пониженным давлением с получением соединения **S4** (180 мг, выход 100%) в виде желтого масла, которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 291 $(M+H)^+$.

Стадия 4: (2S,4S)-трет-Бутил 2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-((диметиламино)метил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S5)

К смеси (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-((диметиламино)метил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (40 мг, 0.14 ммоль), 6-бромпиридин-2-амина (26 мг, 0.15 ммоль) и EEDQ (69 мг, 0.28 ммоль) в DCE (3 мл) добавляли DIPEA (0.07 мл, 0.42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C на протяжении ночи. Смесь выпаривали под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc= 2:1 до 1:2) с получением соединения **5** (35 мг, 56.4% выход) в виде светлого масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 445 $(M+H)^+$.

Стадия 5: (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-((диметиламино)метил)-4-фторпирролидин-2–карбоксамид (S6)

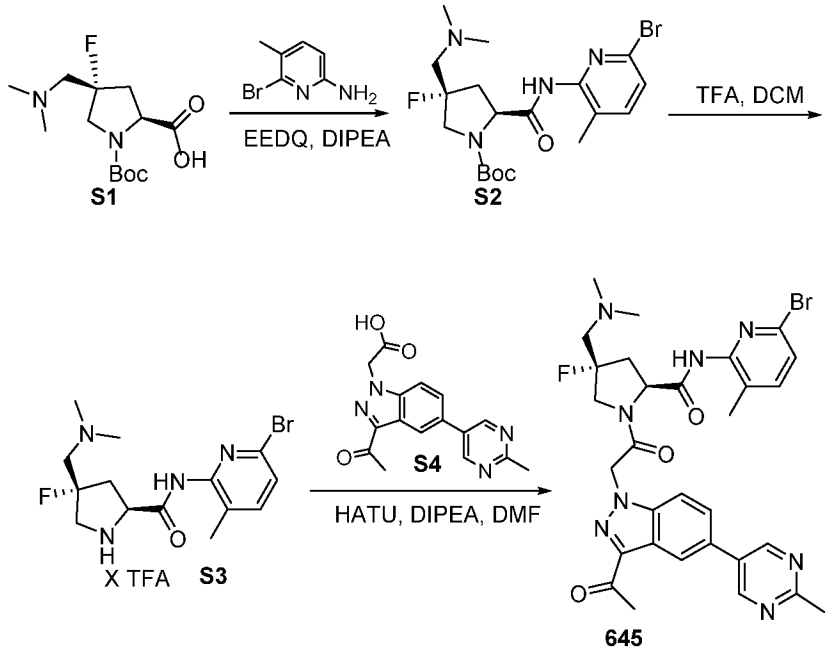
К раствору (2S,4S)-трет-бутил 2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-((диметиламино)метил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (35 мг) в DCM (3 мл) добавляли TFA (1 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь выпаривали под пониженным давлением с получением соединения **S6** (30 мг, выход 100%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 345 $(M+H)^+$.

Стадия 6: (2S,4S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-((диметиламино)метил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (639)

К смеси соединения **S6** (30 мг, 0.09 ммоль), 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (28.0 мг, 0.09 ммоль) и HATU (51.3 мг, 0.14 ммоль) в DMF добавляли DIPEA (0.04 мл, 0.27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь разбавляли EtOAc и промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **639** (8.0 мг, 13.9% выход) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.42 (d, J = 1.0 Гц, 1H), 8.02 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 7.88 – 7.82 (m, 2H), 7.70 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.32 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 5.85 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 5.63 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 4.70 – 4.63 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 2.77 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.35–2.25 (m, 6H), 2.23 – 2.05 (m, 2H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 637 $(M+H)^+$.

(2S,4S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-((диметиламино)метил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (645)

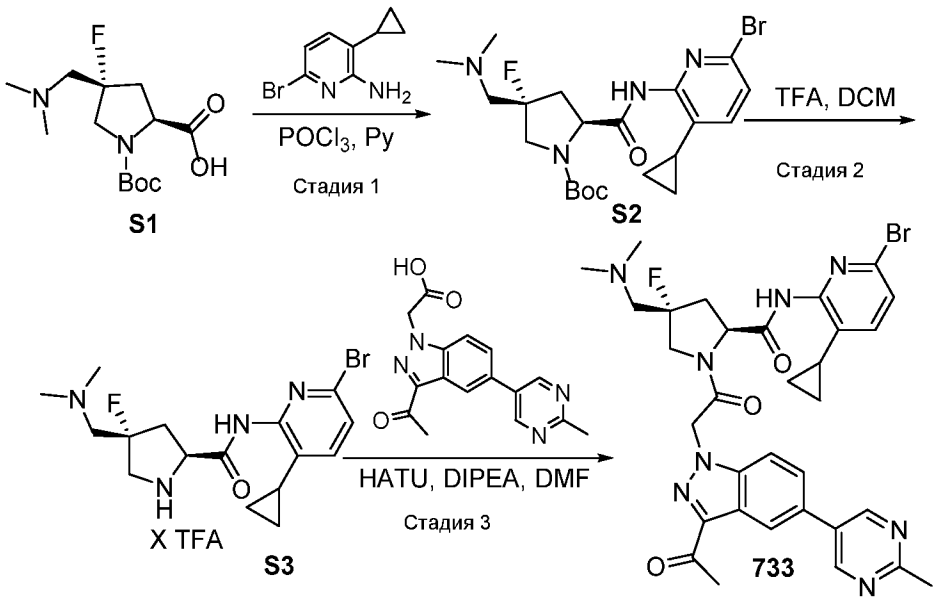
Схема 316



Указанное в заголовке соединение получали согласно способу со Схемы 314 из соответствующих исходных материалов. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9.00 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.69 (d, *J* = 17.0 Гц, 1H), 5.53 (d, *J* = 17.1 Гц, 1H), 4.36 – 4.27 (m, 1H), 4.06 – 3.95 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.42 (s, 6H), 2.36 – 2.23 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.40 – 1.28 (m, 2H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 651 $(M+H)^+$.

(2S,4S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-циклопропилпиридин-2-ил)-4-((диметиламино)метил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (733)

Схема 317



Стадия 1: (2S,4S)-трет-Бутил 2-((6-бром-3-циклопропилпиридин-2-ил)карбамоил)-4-((диметиламино)метил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S2)

К смеси (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-((диметиламино)метил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (90 мг, 0.31 ммоль) и 6-бром-3-циклопропилпиридин-2-амина (66 мг, 0.31 ммоль) в сухом DCM (5 мл) добавляли пиридин (0.12 мл, 1.55 ммоль) с последующим добавлением по каплям раствора $POCl_3$/DCM (0.03 мл в 1 мл DCM) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь выливали на лед/воду (10 мл) и экстрагировали DCM (2 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc= 5:1 до 1:1) с получением соединения **2** (40 мг, 26.7% выход) в виде светлого масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 485 $(M+H)^+$.

Стадия 2: (2S,4R)-N-(6-бром-3-циклопропилпиридин-2-ил)-4-((диметиламино)метил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S3)

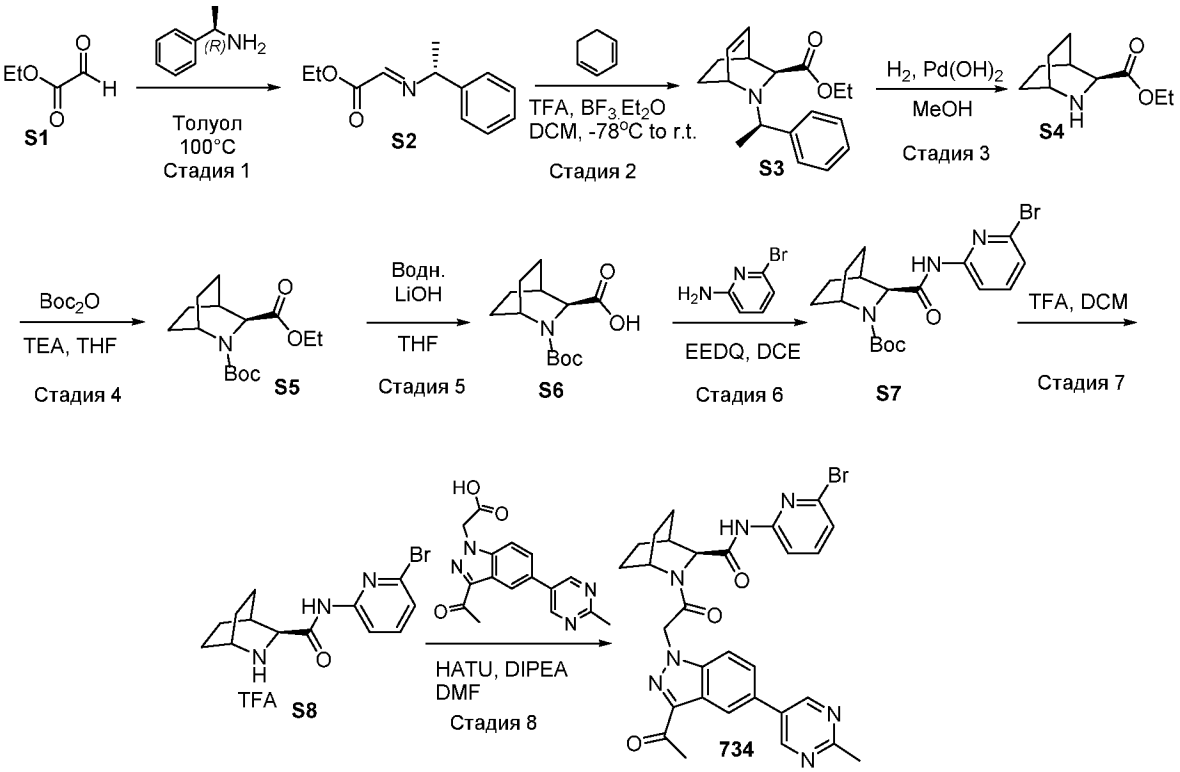
К раствору (2S,4S)-трет-бутил 2-((6-бром-3-циклопропилпиридин-2-ил)карбамоил)-4-((диметиламино)метил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (40 мг) в DCM (3 мл) добавляли TFA (1 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха с получением соединения **3** (35 мг, выход 100%) в виде желтого твердого вещества, которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 385 $(M+H)^+$.

Стадия 3: (2S,4S)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-циклопропилпиридин-2-ил)-4-((диметиламино)метил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (733)

Указанное в заголовке соединение получали согласно способу со Схемы 314 из соответствующих исходных материалов. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.41 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.90 – 7.79 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.29 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 5.85 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 5.60 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 4.64 (t, J = 8.5 Гц, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.06 – 3.94 (m, 1H), 2.84 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 2.24 – 2.11 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 0.74 – 0.65 (m, 2H), 0.58 – 0.43 (m, 2H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 677 $(M+H)^+$.

(1R,3S,4R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоксамид (734)

Схема 318



Стадия 1: (S,E)-Этил 2-(1-фенилэтилимино)ацетат (S2)

К раствору соединения **S1** (10 г, 0.049 моль, 50% масс./масс.) в толуоле (100 мл) добавляли (S)-1-фенилэтанамин (6.2 мл, 0.049 моль) при комнатной температуре. После этого реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, растворитель удаляли под вакуумом с получением соединения **2** (11 г, сырой) в виде желтого масла, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: (1S,3S,4R)-Этил-2-((R)-1-фенилэтил)-2-азабицикло[2.2.2]окт-5-ен-3-карбоксилат (S3)

К суспензии соединения **S2** (4 г, 0.019 моль) и молекулярных сит (4Å, 1.2 г) в безводном DCM (40 мл) добавляли TFA (2.39 мл, 0.032 моль) и диэтиловый эфират трехфтористого бора (3.98 мл, 0.032 моль) по каплям при -70°C в атмосфере N_2. Затем смесь перемешивали в течение 15 мин и добавляли по каплям циклогексадиен (3.07 мл, 0.032 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Отделенный органический слой экстрагировали 3 н. HCl. Объединенные водные слои подщелачивали насыщенным водным $NaHCO_3$, и затем экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 6/1) с получением соединения **S3** (2 г, 35.9% выход) в виде желтого масла.

Стадия 3: (S)-Этил 2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоксилат (S4)

К раствору соединения **3** (1.2 г, 4.211 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли $Pd(OH)_2$ (100 мг, 10% масс.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере H_2. Смесь фильтровали, и фильтрат выпаривали досуха с получением соединения **4** (700 мг, 90.9% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 184 $(M+H)^+$.

Стадия 4: (S)-2-трет-Бутил 3-этил 2-азабицикло[2.2.2]октан-2,3-дикарбоксилат (S5)

К раствору соединения **S4** (700 мг, 3.86 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли Et_3N (1.6 мл, 11.58 ммоль), DMAP (47 мг, 0.386 ммоль) и Boc_2O (1.26 г, 5.790 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь разбавляли DCM и промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EtOAc = 100:1 до 50:1) с получением соединения **5** (600 мг, 55.0% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 284 $(M+H)^+$.

Стадия 5: (S)-2-(трет-Бутоксикарбонил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоновая кислота (S6)

К раствору соединения **5** (600 мг, 2.12 ммоль) в THF (10 мл)/MeOH (5 мл)/воде (5 мл) добавляли NaOH (153 мг, 6.36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь концентрировали и разбавляли водой, промывали простым эфиром дважды. Водный слой подкисляли 1 н. водной HCl до pH~3 и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали

над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **6** (460 мг, 85.2% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 200 $(M+H-56)^+$.

Стадия 6: (S)-трет-Бутил 3-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (S7)

К раствору соединения **S6** (230 мг, 0.90 ммоль) в DCE (5 мл) добавляли EEDQ (446 мг, 1.80 ммоль), DIPEA (0.60 мл, 3.60 ммоль) и 6-бромпиридин-2-амин (156 мг, 0.90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали досуха, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат = 30:1 до 20:1) с получением соединения **7** (67 мг, 18.2% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 410 $(M+H)^+$.

Стадия 7: (S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоксамид (S8)

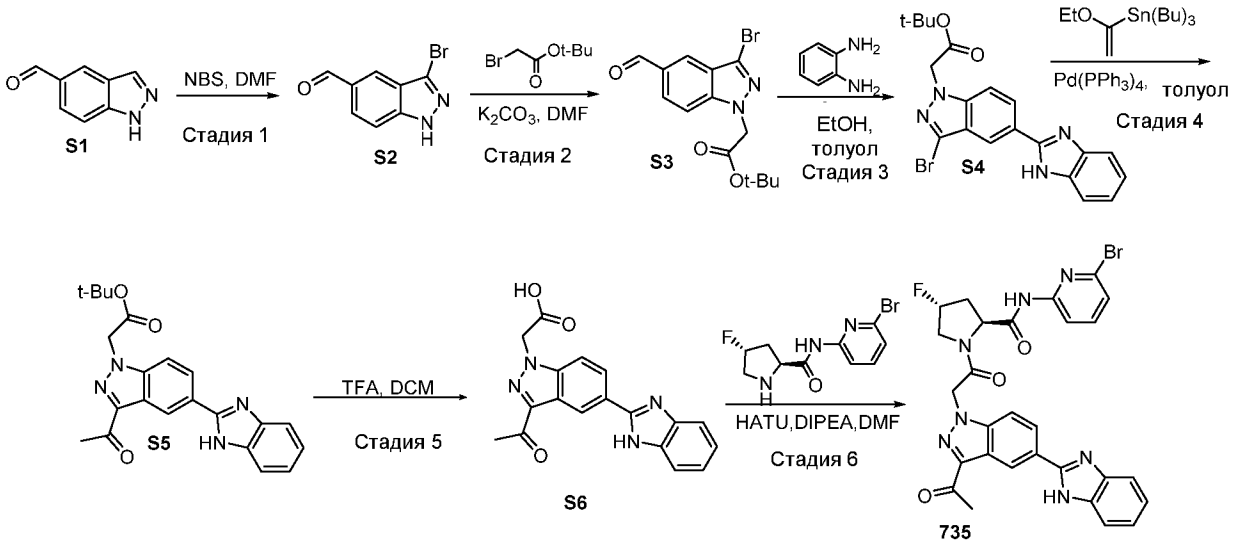
Раствор соединения **S7** (67 мг, 0.1638 ммоль) в растворе HCl/диоксан (1 мл, 1 М) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением сырого соединения **8** (60 мг, 90.5% выход) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 310 $(M+H)^+$.

Стадия 8: (S)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин -2-ил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоксамид (734)

К смеси соединения **S8** (60 мг, 0.159 ммоль) и 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (54 мг, 0.17 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли DIPEA (0.08 мл, 0.47 ммоль) и HATU (90.6 мг, 0.24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разбавляли EtOAc и промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (6.3 мг, 6.6% выход) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.90 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 7.65 (d, J = 1.1 Гц, 2H), 7.53 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 7.20 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 5.43 (q, J = 16.0 Гц, 2H), 4.40 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.39 (s, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.94 – 1.77 (m, 6H), 1.25 (s, 1H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 602 $(M+H)^+$.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (735)

Схема 319



Стадия 1: 3-Бром-1H-индазол-5-карбальдегид (S2)

К раствору 1H-индазол-5-карбальдегида (1 г, 6.85 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляли NBS (1.46 г, 8.22 ммоль) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи, реакционную смесь охлаждали до 0°C. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием, промывали MeCN и водой и высушивали с получением соединения **S2** (1.3 г, 70.9% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 224 $(M+H)^+$.

Стадия 2: трет-Бутил 2-(3-бром-5-формил-1H-индазол-1-ил)ацетат (S3)

К раствору 3-бром-1H-индазол-5-карбальдегида (1.3 г, 5.83 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли K_2CO_3 (1.61 г, 11.66 ммоль) и трет-бутил 2-бромацетат (1.37 г, 7.00 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь разбавляли EtOAc и промывали водой и рассолом. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением соединения **S3** (1.1 г, 55.83% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 339 $(M+H)^+$.

Стадия 3: трет-Бутил 2-(5-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-бром-1H-индазол-1-ил)ацетат (S4)

К раствору трет-бутил 2-(3-бром-5-формил-1H-индазол-1-ил)ацетата (500 мг, 1.48 ммоль) в EtOH (6 мл) и толуоле (6 мл) добавляли бензол-1,2-диамин (799.2 мг, 7.4 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 100°C на протяжении ночи. Смесь концентрировали и разбавляли EtOAc, промывали разбавленной водной HCl и рассолом. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с

помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат = 5 : 1) с получением соединения **S4** (260 мг, 40.1% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 427 $(M+H)^+$.

Стадия 4: трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S5)

К раствору трет-бутил 2-(5-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-бром-1H-индазол-1-ил)ацетата (110 мг, 0.26 ммоль) в толуоле (6 мл) добавляли трибутил(1-этоксивинил)олово (140 мг, 0.39 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (5 мг) при 0°C. Реакцию дегазировали в атмосфере N_2 и перемешивали при 100°C на протяжении ночи в защитной атмосфере N_2. Смесь разбавляли EtOAc и дважды промывали 1 н. водной HCl. Органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат = 3 : 1) с получением соединения **S5** (50 мг, 49.3% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 391 $(M+H-56)^+$.

Стадия 5: 2-(3-Ацетил-5-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S6)

К раствору трет-бутил 2-(3-ацетил-5-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетата (50 мг, 0.13 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (1 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха с получением соединения **S6** (45 мг, выход 100%) в виде коричневого твердого вещества, которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 335 $(M+H)^+$.

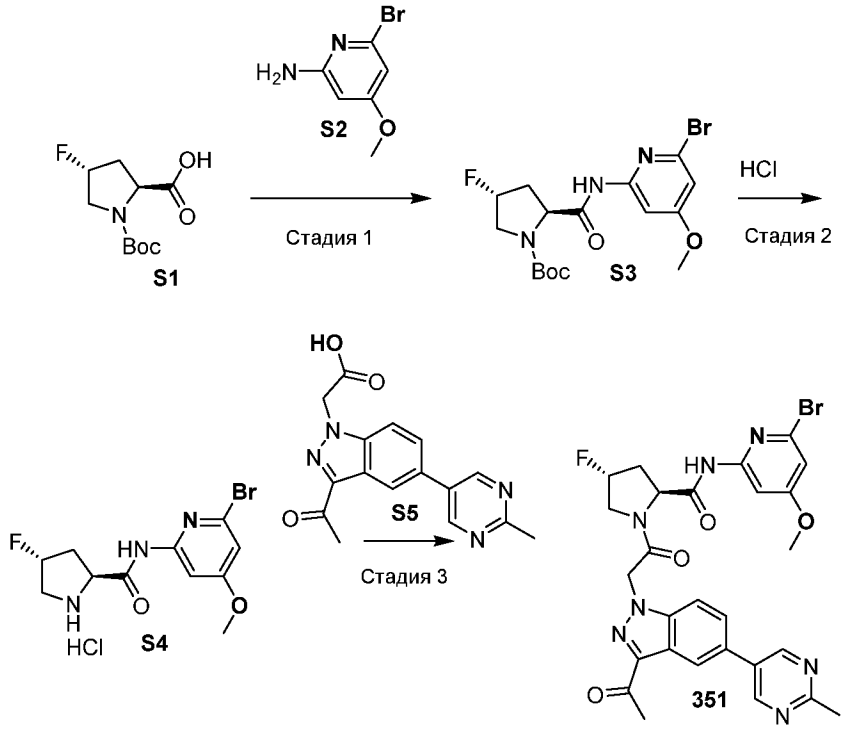
Стадия 6: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (735)

К смеси 2-(3-ацетил-5-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (45 мг, 0.13 ммоль), (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (37.3 мг, 0.13 ммоль) и HATU (76 мг, 0.20 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (0.09 мл, 0.52 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь разбавляли EtOAc и промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM : MeOH = 40:1) с получением указанного в заголовке соединения (8.0 мг, 13.9% выход) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 8.9,

1.6 Гц, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.85 (t, J = 8.8 Гц, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.32 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.21 (dd, J = 5.8, 3.1 Гц, 2H), 5.85 (d, J = 17.6 Гц, 1H), 5.65 (d, J = 17.1 Гц, 1H), 4.64 (t, J = 8.8, 1H), 4.22 – 4.28 (m, 1H), 4.09 – 3.96 (m, 1H), 3.14 (dd, J = 7.5, 4.2 Гц, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.21 – 2.08 (m, 1H), 0.85 (t, J = 6.4 Гц, 1H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 604 $(M+H)^+$.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил-*N*-(6-бром-4-метоксипиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (351)

Схема 320



Стадия 1: *трет*-Бутил-(2S,4R)-2-((6-бром-4-метоксипиридин-2-ил)карбамоил-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S3)

К ледяному раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (250 мг, 1.1 ммоль) в 6 мл CH_2Cl_2 добавляли по каплям 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (0.15 мл, 1.1 экв.) с перемешиванием. Перемешивание продолжали в течение 3 часов при этой же температуре. Затем добавляли 6-бром-4-метоксипиридин-2-амин (239 мг, 1.0 экв.) с последующим добавлением 0.50 мл (3 экв.) основания Хунига. Охлаждающую баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Растворитель совыпаривали с 5 мл MeOH, и остаток очищали с помощью ISCO (элюируя этилацетатом в гексане, градиент) с получением 436 мг (97%) трет-бутил-(2S,4R)-2-((6-бром-4-метоксипиридин-2-ил)карбамоил-4-фторпирролидин-1-карбоксилата в виде прозрачного масла.

Стадия 2: **(2S,4R)-N-(6-бром-4-метоксипиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S4)**

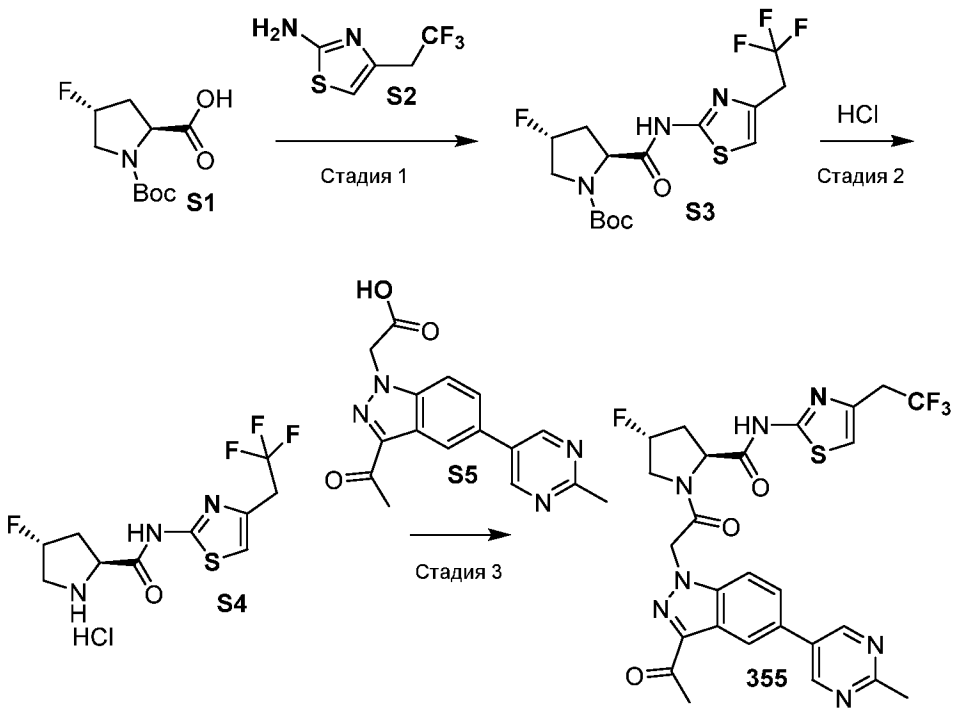
Трет-бутил-(2S,4R)-2-((6-бром-4-метоксипиридин-2-ил)карбамоил-4-фторпирролидин-1-карбоксилат растворяли в 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил-*N*-(6-бром-4-метоксипиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (351)

К перемешанному раствору (2S,4R)-*N*-(6-бром-4-метоксипиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (HCl соль, 54 мг) в DMF (5 мл) добавляли **S5** (47 мг), HATU (82 мг, 1.2 экв.) и DIEA (0.1 мл, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) с выходом 50 мг (54%) указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.03-2.27 (m, 1H), 2.52-2.64 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.94-4.09 (m, 1H), 4.18-4.29 (m, 1H), 4.66 (t, 1H, J=8.56 Гц), 5.05-5.21 (m, 1H), 5.49-5.88 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.74-7.86 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 10.97 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6 300K): (основной ротамер) δ -175.7. ЖХ (метод A): t_R = 1.74 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M]^+$ 610.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-*N*-(4-(2,2,2-трифторэтил)тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (355)

Схема 321



Стадия 1: трет-Бутил (2S,4R)-4-фтор-2-((4-(2,2,2-трифторэтил)тиазол-2-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (S3)

К ледяному раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (250 мг, 1.1 ммоль) в 6 мл CH2Cl2 добавляли по каплям 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (0.15 мл, 1.1 экв.) с перемешиванием. Перемешивание продолжали в течение 3 часов при этой же температуре. Затем 4-(2,2,2-трифторэтил)тиазол-2-амин (257 мг, 1.0 экв.) добавляли с последующим добавлением 0.50 мл (3 экв.) основания Хунига. Охлаждающую баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Растворитель совыпаривали с 5 мл MeOH, и остаток очищали с помощью ISCO (элюируя этилацетатом в гексане, градиент) с получением 357 мг *трет*-бутил (2S,4R)-4-фтор-2-((4-(2,2,2-трифторэтил)тиазол-2-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата в виде желтого масла.

Стадия 2: (2S,4R)-4-Фтор-N-(4-(2,2,2-трифторэтил)тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (S4)

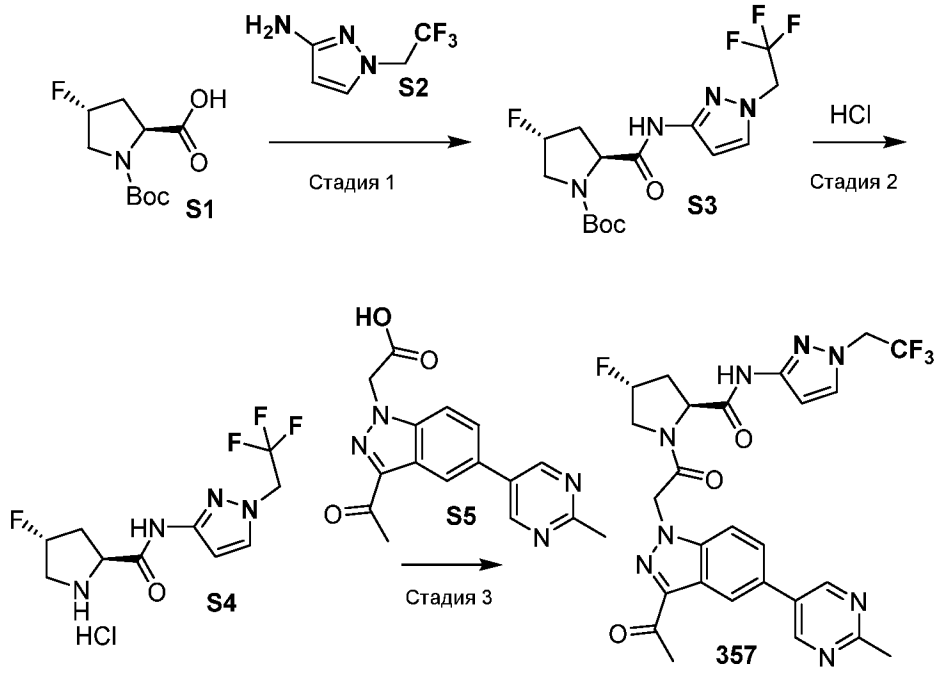
трет-Бутил (2S,4R)-4-фтор-2-((4-(2,2,2-трифторэтил)тиазол-2-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат растворяли в 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-*N*-(4-(2,2,2-трифторэтил)тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (355)

К перемешанному раствору (2S,4R)-4-фтор-N-(4-(2,2,2-трифторэтил)тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (HCl соль, 80 мг) в DMF (10 мл) добавляли **S5** (75 мг, 1 экв.), HATU (109 мг, 1.2 экв.) и DIEA (0.21 мл, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) с выходом 79 мг (56%) указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.09-2.27 (m, 1H), 2.52-2.64 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.62-3.73 (m, 2H), 3.97-4.13 (m, 1H), 4.20-4.31 (m, 1H), 4.64 (t, 1H, J=8.48 Гц), 5.48-5.88 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.88 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 12.41 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6 300K): (основной ротамер) δ -176.0 (1F) , -63.7 (3F, CF3). ЖХ (метод A): t_R = 1.66 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 590.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид (357)

Схема 322



Стадия 1: трет-Бутил (2S,4R)-4-фтор-2-((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (S3)

К ледяному раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (250 мг, 1.1 ммоль) в 6 мл CH2Cl2 добавляли по каплям 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (0.15 мл, 1.1 экв.) с перемешиванием. Перемешивание продолжали в течение 3 часов при этой же температуре. Затем добавляли 1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-амин (182 мг, 1.0 экв.) с последующим добавлением 0.50 мл (3 экв.) основания Хунига. Охлаждающую баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Растворитель совыпаривали с 5 мл MeOH, и остаток очищали с помощью ISCO (элюируя этилацетатом в гексане, градиент) с получением 350 мг трет-бутил (2S,4R)-4-фтор-2-((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата в виде желтого масла.

Стадия 2: **(2S,4R)-4-Фтор-*N*-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-пиразол-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид (S4)**

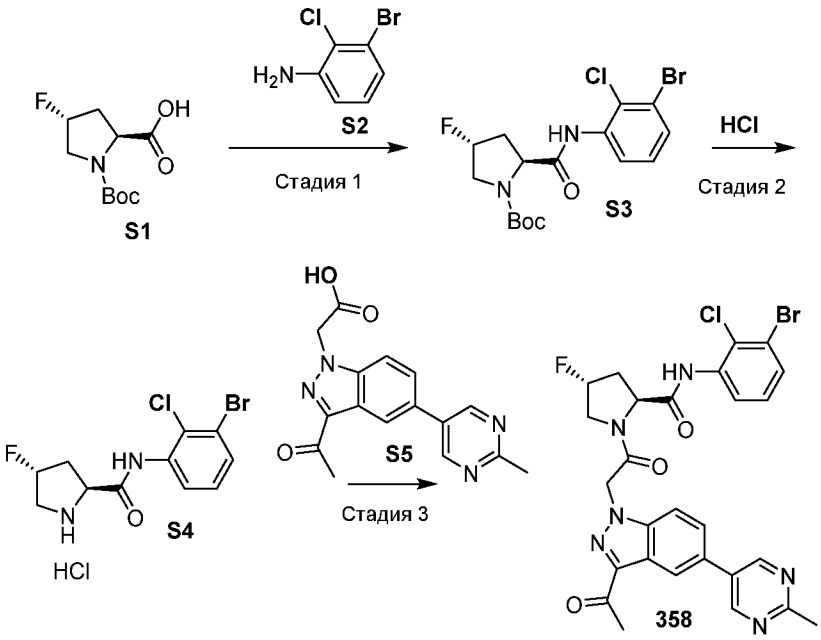
К трет-бутил (2S,4R)-4-фтор-2-((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилату добавляли 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид (357)

К перемешанному раствору (2S,4R)-4-фтор-*N*-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-пиразол-3-ил)пирролидин-2-карбоксамида (HCl соль, 73 мг) в DMF (10 мл) добавляли **S5** (71 мг, 1 экв.), HATU (105 мг, 1.2 экв.) и DIEA (0.20 мл, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) с выходом 40 мг (31%) указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.03-2.22 (m, 1H), 2.52-2.64 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.88-4.09 (m, 1H), 4.15-4.28 (m, 1H), 4.61 (t, 1H, J=8.7Гц), 4.90-5.01 (m, 2H), 5.48-5.88 (m, 3H), 6.52 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 9.04 (s, 2H),10.76 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6 300K): (основной ротамер) δ -175.9 (1F) , -70.3 (3F, CF3). ЖХ (метод A): t_R = 1.39 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 573.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-бром-2-хлорфенил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (358)

Схема 323



Стадия 1: трет-Бутил (2S,4R)-2-((3-бром-2-хлорфенил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S3)

К ледяному раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (250 мг, 1.1 ммоль) в 6 мл CH2Cl2 добавляли по каплям 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (0.15 мл, 1.1 экв.) с перемешиванием. Перемешивание продолжали в течение 3 часов при этой же температуре. Затем добавляли 3-бром-2-хлоранилин (244 мг, 1.1 экв.) с последующим добавлением 0.50 мл (3 экв.) основания Хунига. Охлаждающую баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Растворитель совыпаривали с 5 мл MeOH, и остаток очищали с помощью ISCO (элюируя этилацетатом в гексане, градиент) с получением 301 мг трет-бутил (2S,4R)-2-((3-бром-2-хлорфенил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: **(2S,4R)-N-(3-Бром-2-хлорфенил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S4)**

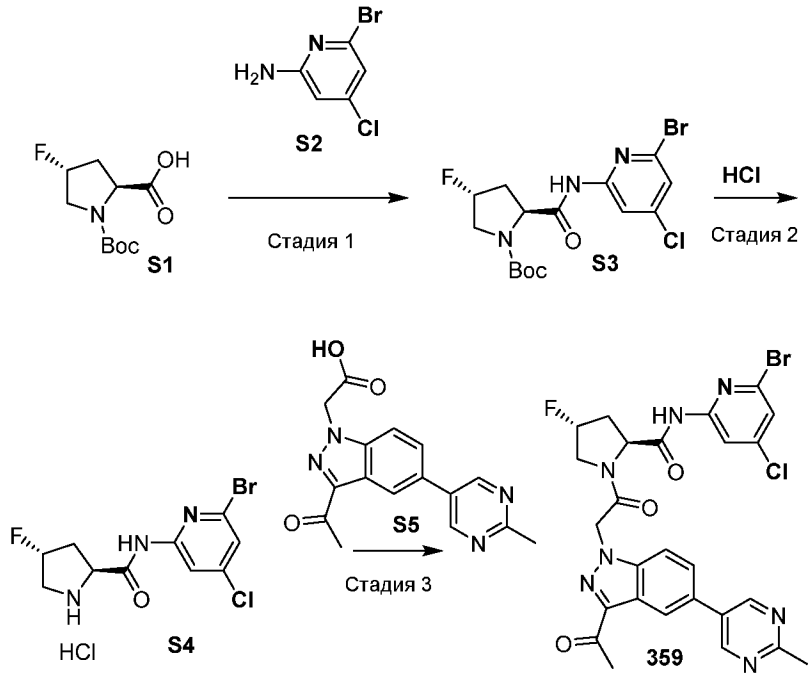
К трет-бутил (2S,4R)-2-((3-бром-2-хлорфенил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилату добавляли 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-бром-2-хлорфенил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (358)

К перемешанному раствору (2S,4R)-N-(3-бром-2-хлорфенил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (HCl соль, 79 мг) в DMF (10 мл) добавляли **S4** (68 мг, 1 экв.), HATU (100 мг, 1.2 экв.) и DIEA (0.13 мл, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) с выходом (38 мг 28%) указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.13-2.35 (m, 1H), 2.52-2.64 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.94-4.12 (m, 1H), 4.21-4.32 (m, 1H), 4.75 (t, 1H, J=8.6 Гц), 5.46-5.85 (m, 3H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.56-7.72 (m, 2H), 7.81-7.86 (m, 2H), 9.05 (s, 2H), 9.84 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6 300K): (основной ротамер) δ -176.0 (1F). ЖХ (метод A): tR = 1.87 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M]+ 613.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-хлорпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (359)

Схема 324



Стадия 1: трет-Бутил (2S,4R)-2-((6-бром-4-хлорпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S3)

К ледяному раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (221 мг, 0.95 ммоль) в 6 мл CH_2Cl_2 добавляли по каплям 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (0.14 мл, 1.1 экв.) с перемешиванием. Перемешивание

продолжали в течение 3 часов при этой же температуре. Затем добавляли 6-бром-4-хлорпиридин-2-амин (217 мг, 1.1 экв.) с последующим добавлением 0.40 мл (3 экв.) основания Хунига. Охлаждающую баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Растворитель совыпаривали с 5 мл MeOH, и остаток очищали с помощью ISCO (элюируя этилацетатом в гексане, градиент) с получением 286 мг трет-бутил (2S,4R)-2-((6-бром-4-хлорпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: **2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)**

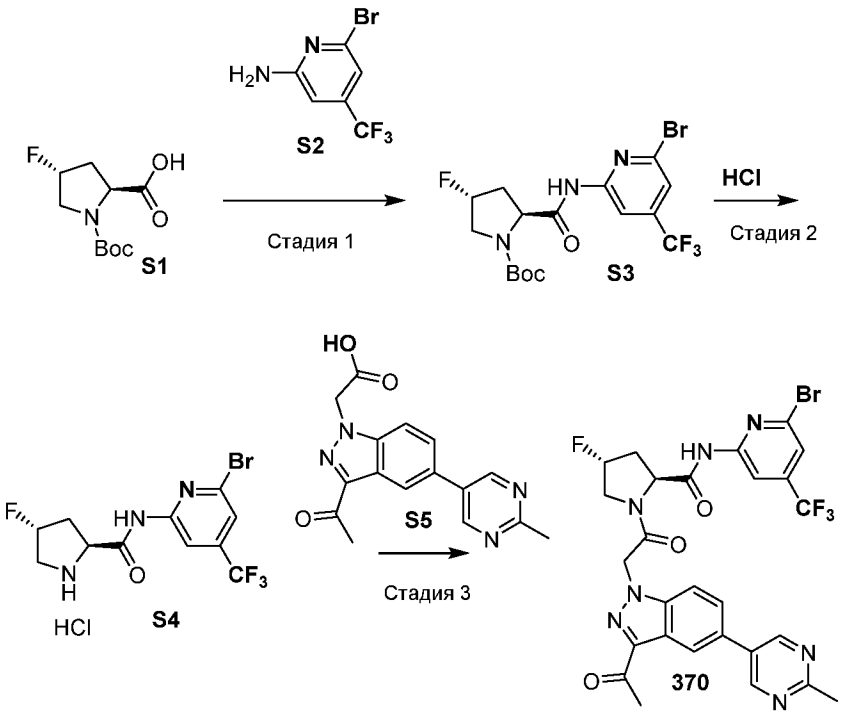
К трет-бутил (2S,4R)-2-((6-бром-4-хлорпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилату добавляли 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-хлорпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (359)

К перемешанному раствору (2S,4R)-N-(6-бром-4-хлорпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (HCl соль, 46 мг) в DMF (6 мл) добавляли **S5** (45 мг, 1 экв.), HATU (59 мг, 1.2 экв.) и DIEA (0.07 мл, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) и препаративной ВЭЖХ с выходом (45 мг, 31%) указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.13-2.35 (m, 1H), 2.52-2.64 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.94-4.12 (m, 1H), 4.21-4.32 (m, 1H), 4.75 (t, 1H, J=8.6 Гц), 5.46-5.85 (m, 3H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.56-7.72 (m, 2H), 7.81-7.86 (m, 2H), 9.06 (s, 2H), 10.22 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6 300K): (основной ротамер) δ -176.6 (1F). ЖХ (метод A): tR = 1.96 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M]+ 613.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (370)

Схема 325



Стадия 1: трет-Бутил (2S,4R)-2-((6-бром-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S3)

К ледяному раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (250 мг, 1.1 ммоль) в 8 мл CH2Cl2 добавляли по каплям 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (0.15 мл, 1.1 экв.) с перемешиванием. Перемешивание продолжали в течение 3 часов при этой же температуре. Затем добавляли 6-бром-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (284 мг, 1.1 экв.) с последующим добавлением 0.50 мл (3 экв.) основания Хунига. Охлаждающую баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Растворитель совыпаривали с 5 мл MeOH, и остаток очищали с помощью ISCO (элюируя этилацетатом в гексане, градиент) с получением 209 мг трет-бутил (2S,4R)-2-((6-бром-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: **2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S4)**

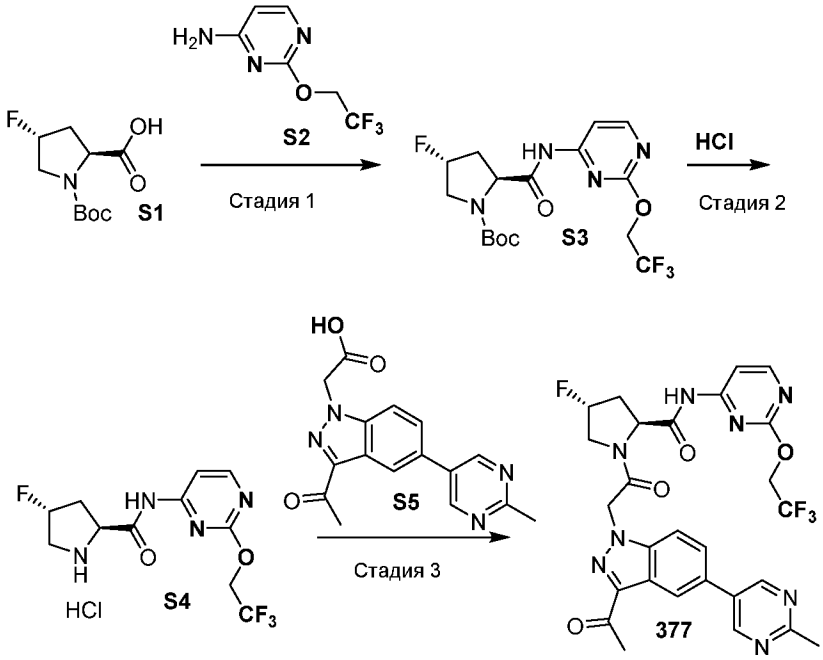
К трет-бутил (2S,4R)-2-((6-бром-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилату добавляли 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (370)

К перемешанному раствору (2S,4R)-N-(6-бром-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (HCl соль, 87 мг) в DMF (10 мл) добавляли **S5** (72 мг, 1.05 экв.), HATU (105 мг, 1.2 экв.) и DIEA (0.14 мл, 3.5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na2SO4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) и препаративной ВЭЖХ с выходом (71 мг, 50%) указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.10-2.31 (m, 1H), 2.53-2.64 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.95-4.11 (m, 1H), 4.19-4.31 (m, 1H), 4.69 (t, 1H, J=8.4 Гц), 5.47-5.55 (m, 1H), 5.66 (d, d, 1H, J=17.7 Гц), 5.86 (d, 1H, J=17.7 Гц), 7.80 (s, 1H), 7.87 (s, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 11.50 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6 300K): (основной ротамер) δ -63.58 (3F, CF3), -175.67 (1F). ЖХ (метод A): tR = 2.09 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M]+ 648

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (377)

Схема 326



Стадия 1: трет-Бутил (2S,4R)-4-фтор-2-((2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (S3)

К ледяному раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (250 мг, 1.1 ммоль) в 8 мл CH2Cl2 добавляли по каплям 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (0.15 мл, 1.1 экв.) с перемешиванием. Перемешивание продолжали в течение 3 часов при этой же температуре. Затем добавляли 2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-амин (227 мг, 1.1 экв.) с последующим добавлением 0.50 мл (3 экв.) основания Хунига. Охлаждающую баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Растворитель совыпаривали с 5 мл MeOH, и остаток очищали с помощью ISCO (элюируя этилацетатом в гексане, градиент) с получением 390 мг трет-бутил (2S,4R)-4-фтор-2-((2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата в виде желтого масла.

Стадия 2: **(2S,4R)-4-Фтор-N-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (S4)**

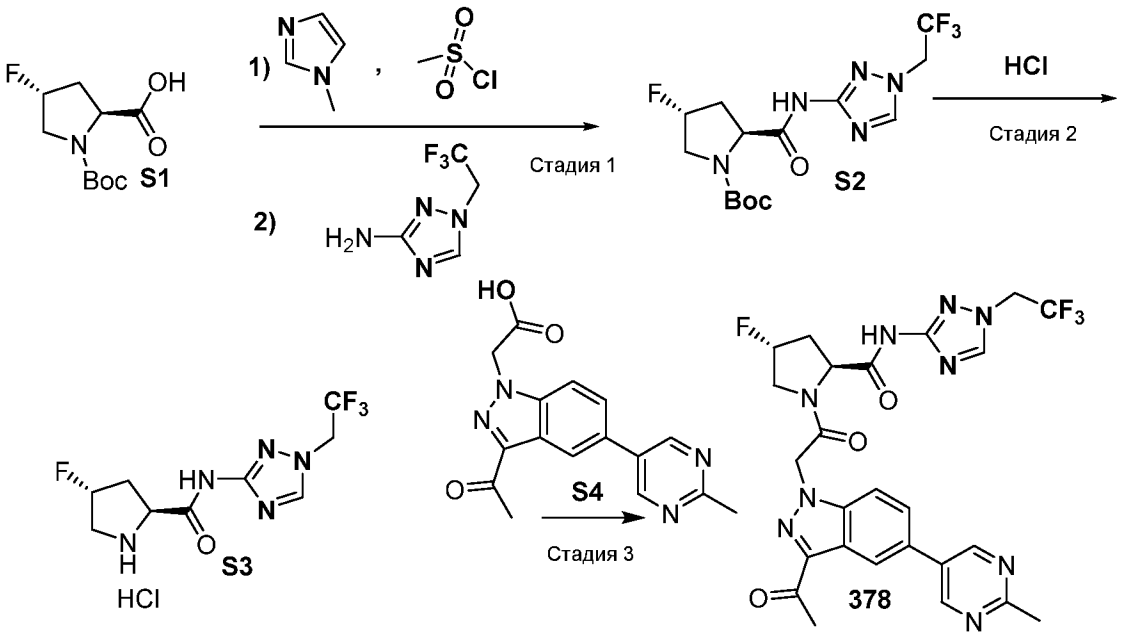
К трет-бутил (2S,4R)-4-фтор-2-((2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилату добавляли 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид (377)

К перемешанному раствору (2S,4R)-4-фтор-N-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамида (HCl соль, 91 мг) в DMF (10 мл) добавляли **S5** (81 мг, 1.05 экв.), HATU (218 мг, 1.2 экв.) и DIEA (0.22 мл, 5.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na2SO4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) и препаративной ВЭЖХ с выходом 90 мг (58%) указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.07-2.29 (m, 1H), 2.53-2.63 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.97-4.11 (m, 1H), 4.19-4.30 (m, 1H), 4.69 (t, 1H, J= 9 Гц), 4.94-5.05 (m, 2H), 5.49-5.89 (m, 3H), 7.75 (d, 1H, J=5.8 Гц), 7.86 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=6.8 Гц), 9.04 (s, 2H), 11.20 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6 300K): (основной ротамер) δ -72.71 (3F, CF3), -175.76 (1F). ЖХ (метод A): tR = 1.67 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M+H]+ 601

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид (378)

Схема 327



Стадия 1: трет-Бутил (2S,4R)-4-фтор-2-((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (S2)

К перемешанному раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (250 мг, 1.1 ммоль) в 8 мл CH_2Cl_2 добавляли 1-метилимидазол (0.21 мл, 2.5 экв.) при 0-5°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0-5°C и затем добавляли метансульфонилхлорид (0.1 мл, 1.2 экв.) при этой же температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0-5°C. Затем добавляли 1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-амин (178 мг, 1 экв.) и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Воду (20 мл) добавляли к реакционной смеси, слои разделяли, и водный слой экстрагировали DCM (3x10 мл). Объединенный органический слой промывали 1 н. HCl (10 мл) с последующим добавлением насыщенного $NaHCO_3$ (10 мл) и рассола (10 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na2SO4, концентрировали и использовали на Стадии 2.

Стадия 2: **(2S,4R)-4-Фтор-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид (S3)**

К трет-бутил (2S,4R)-4-фтор-2-((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилату добавляли 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный

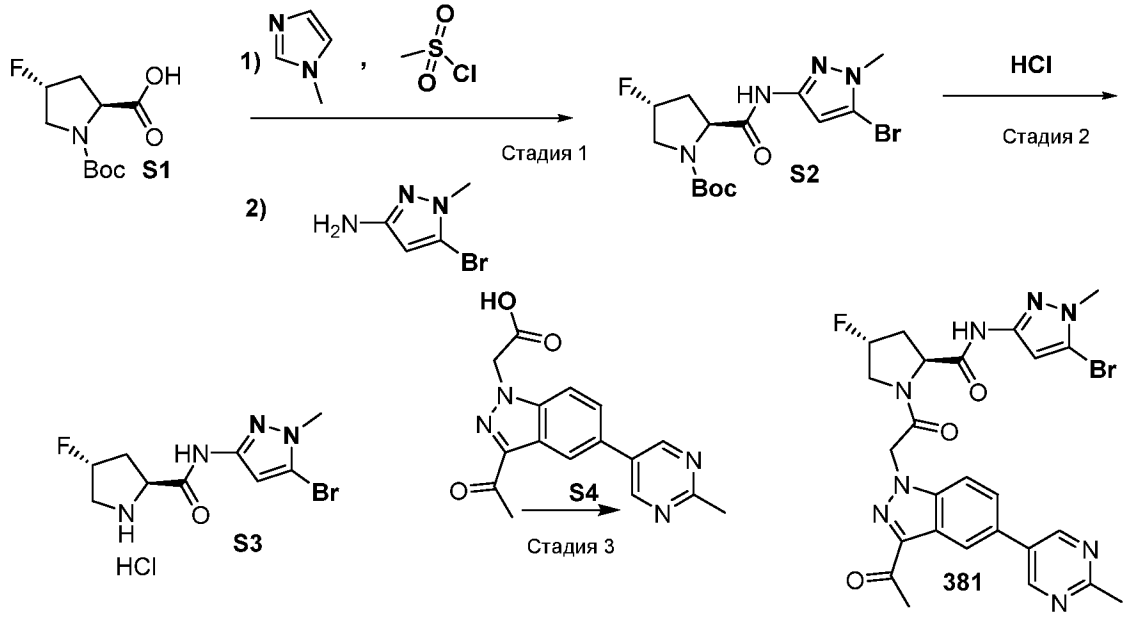
в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид (378)

К перемешанному раствору (2S,4R)-4-фтор-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пирролидин-2-карбоксамида (HCl соль, 75 мг) в DMF (10 мл) добавляли **S4** (74 мг, 1.05 экв.), HATU (182 мг, 2 экв.) и DIEA (0.2 мл, 5.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) с выходом 82 мг (60%) указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.05-2.23 (m, 1H), 2.54-2.62 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.93-4.09 (m, 1H), 4.17-4.29 (m, 1H), 4.58 (t, 1H, J= 7.8 Гц), 5.14-5.23 (m, 2H), 5.47-5.88 (m, 3H), 7.86 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 10.79 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-$d_6$300K): (основной ротамер) δ -69.99 (3F, CF3), -175.87 (1F). ЖХ (метод A): tR = 1.14 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M+H]+ 574

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(5-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (381)

Схема 328



Стадия 1: трет-Бутил (2S,4R)-2-((5-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S2)

К перемешанному раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (158 мг, 0.68 ммоль) в 10 мл CH_2Cl_2 добавляли 1-метилимидазол (0.14 мл, 2.5 экв.) при 0-5°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0-5°C и затем добавляли метансульфонилхлорид (0.06 мл, 1.2 экв.) при этой же температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0-5°C. Затем добавляли 5-бром-1-метил-1H-пиразол-3-амин (120 мг, 1 экв.) и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл), слои разделяли, и водный слой экстрагировали DCM (3x10 мл). Объединенный органический слой промывали 1 н. HCl (10 мл) с последующим добавлением насыщенного $NaHCO_3$ (10 мл) и рассола (10 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na2SO4, концентрировали и использовали на Стадии 2.

Стадия 2: (2S,4R)-N-(5-Бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S3)

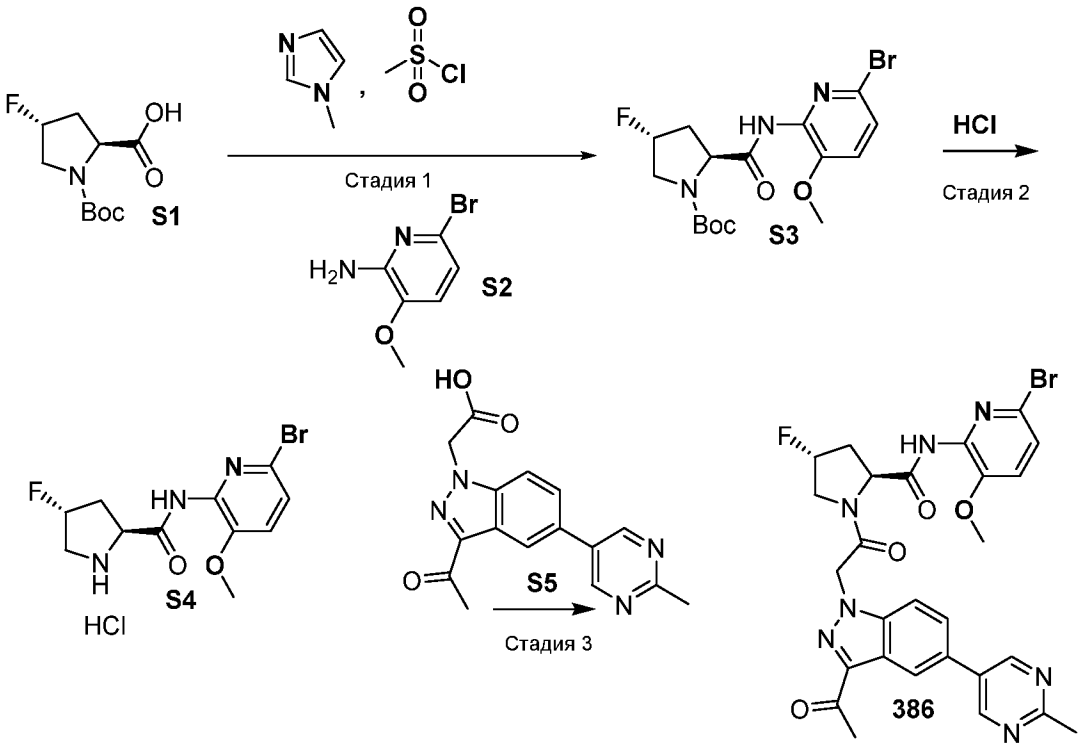
К трет-бутил (2S,4R)-2-((5-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилату добавляли 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(5-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (381)

К перемешанному раствору (2S,4R)-N-(5-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (HCl соль, 69 мг) в DMF (10 мл) добавляли **S4** (65 мг, 1.05 экв.), HATU (175 мг, 2.2 экв.) и DIEA (0.18 мл, 5.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na2SO4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) с выходом 20 мг (16%) указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.03-2.21 (m, 1H), 2.43-2.52 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.92-4.07 (m, 1H), 4.18-4.28 (m, 1H), 4.55 (t, 1H, J= 9 Гц), 5.45-5.87 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 7.78-7.91 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 10.74 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-$d_6$300K): (основной ротамер) δ -175.94 (1F). ЖХ (метод A): tR = 1.40 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M]+ 583.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метоксипиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (386)

Схема 329



Стадия 1: *трет*-Бутил (2S,4R)-2-((6-бром-3-метоксипиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S3)

К перемешанному раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (250 мг, 1.07 ммоль) в 10 мл CH_2Cl_2 добавляли 1-метилимидазол (0.21 мл, 2.5 экв.) при 0-5°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0-5°C и затем добавляли метансульфонилхлорид (0.1 мл, 1.2 экв.) при этой же температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0-5°C. Затем добавляли 6-бром-3-метоксипиридин-2-амин (217 мг, 1 экв.) и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл), слои разделяли, и водный слой экстрагировали DCM (3x10 мл). Объединенный органический слой промывали 1 н. HCl (10 мл) с последующим добавлением насыщенного $NaHCO_3$ (10 мл) и затем рассола (10 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na2SO4, концентрировали и очищали с помощью ISCO (SiO_2, 5% MeOH в DCM, градиент) с получением 220 мг указанного в заголовке соединения (50% выход).

Стадия 2: **(2S,4R)-N-(6-бром-3-метоксипиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S4)**

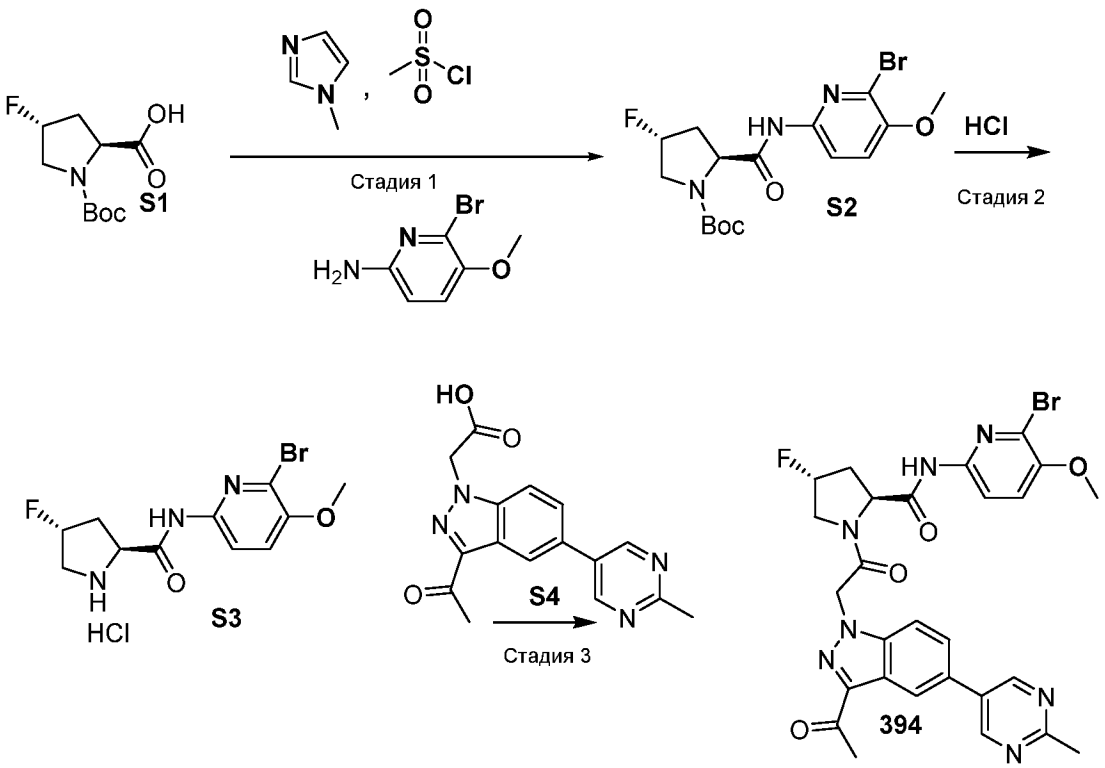
К трет-бутил (2S,4R)-2-((6-бром-3-метоксипиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилату добавляли 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метоксипиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (386)

К перемешанному раствору (2S,4R)-N-(6-бром-3-метоксипиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (HCl соль, 94 мг) в DMF (10 мл) добавляли **S5** (82 мг, 1.05 экв.), HATU (217 мг, 2.2 экв.) и DIEA (0.21 мл, 5.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na2SO4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) с выходом 92 мг (59%) **386.** ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.11-2.35 (m, 1H), 2.55-2.60 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.91-4.08 (m, 1H), 4.20-4.33 (m, 1H), 4.73 (t, 1H, J= 7.3 Гц), 5.47-5.88 (m, 3H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.80-7.92 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 10.07 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-$d_6$300K): (основной ротамер) δ -175.81 (1F). ЖХ (метод A): tR = 1.48 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M]+ 610.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-метоксипиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (394)

Схема 330



Стадия 1: *трет*-Бутил (2S,4R)-2-((6-бром-5-метоксипиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S2)

К перемешанному раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (250 мг, 1.07 ммоль) в 10 мл CH_2Cl_2 добавляли 1-метилимидазол (0.21 мл, 2.5 экв.) при 0-5°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0-5°C и затем добавляли метансульфонилхлорид (0.1 мл, 1.2 экв.) при этой же температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0-5°C. Затем добавляли 6-бром-5-метоксипиридин-2-амин (217 мг, 1 экв.) и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл), слои разделяли, и водный слой экстрагировали DCM (3x10 мл). Объединенный органический слой промывали 1 н. HCl (10 мл) с последующим добавлением насыщенного $NaHCO_3$ (10 мл) и затем рассола (10 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na_2SO_4, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 390 мг (93% чистота).

Стадия 2: **(2S,4R)-N-(6-бром-5-метоксипиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S3)**

К трет-бутил (2S,4R)-2-((6-бром-5-метоксипиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилату (сырой продукт со стадии 1) добавляли 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный

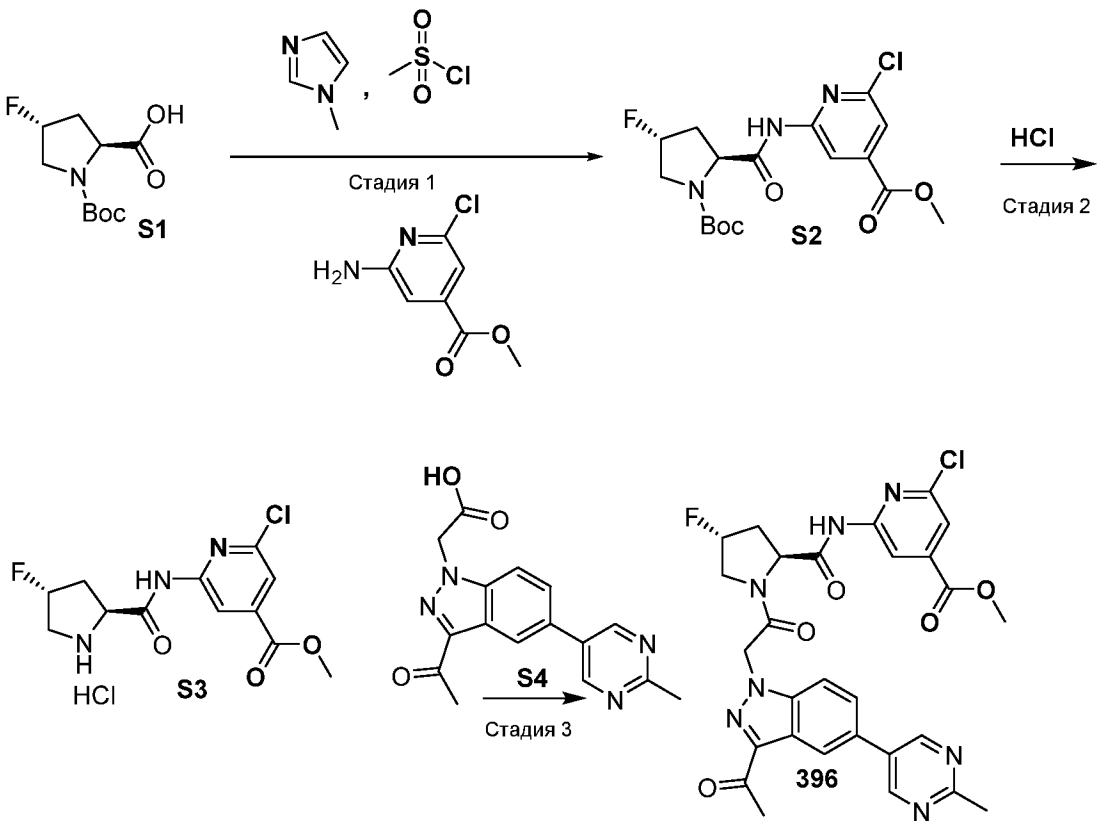
в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-метоксипиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (394)

К перемешанному раствору (2S,4R)-N-(6-бром-5-метоксипиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (HCl соль, 83 мг) в DMF (10 мл) добавляли **S4** (71 мг, 1.05 экв.), HATU (105 мг, 1.2 экв.) и DIEA (0.20 мл, 5.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na2SO4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) с выходом 80 мг (57%) **394**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.06-2.25 (m, 1H), 2.53-2.61 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.95-4.11 (m, 1H), 4.18-4.29 (m, 1H), 4.64 (t, 1H, J= 8.3 Гц), 5.47-5.88 (m, 3H), 7.55 (d, 1H, J=8.8 Гц), 7.86 (s, br, 2H), 7.98 (d, 1H, J=8.8 Гц), 8.43 (s, br, 1H), 9.03 (s, 2H), 10.83 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6 300K): (основной ротамер) δ -175.70 (1F). ЖХ (метод A): tR = 1.62 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M]+ 610.

Метил 2-((2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)-6-хлоризоникотинат (396)

Схема 331



Стадия 1: Метил 2-((2S,4R)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)-6-хлоризоникотинат (S2)

К перемешанному раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (250 мг, 1.07 ммоль) в 10 мл CH_2Cl_2 добавляли 1-метилимидазол (0.21 мл, 2.5 экв.) при 0-5°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0-5°C и затем добавляли метансульфонилхлорид (0.1 мл, 1.2 экв.) при этой же температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0-5°C. Затем добавляли метил 2-амино-6-хлоризоникотинат (201 мг, 1 экв.) и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл), слои разделяли, и водный слой экстрагировали DCM (3x10 мл). Объединенный органический слой промывали 1 н. HCl (10 мл) с последующим добавлением насыщенного $NaHCO_3$ (10 мл) и затем рассола (10 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na2SO4, концентрировали и очищали с помощью ISCO (5% MeOH в DCM, градиент) с получением указанного в заголовке соединения 130 мг (32% выход).

Стадия 2: **Метил 2-хлор-6-((2S,4R)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)изоникотинат (S3)**

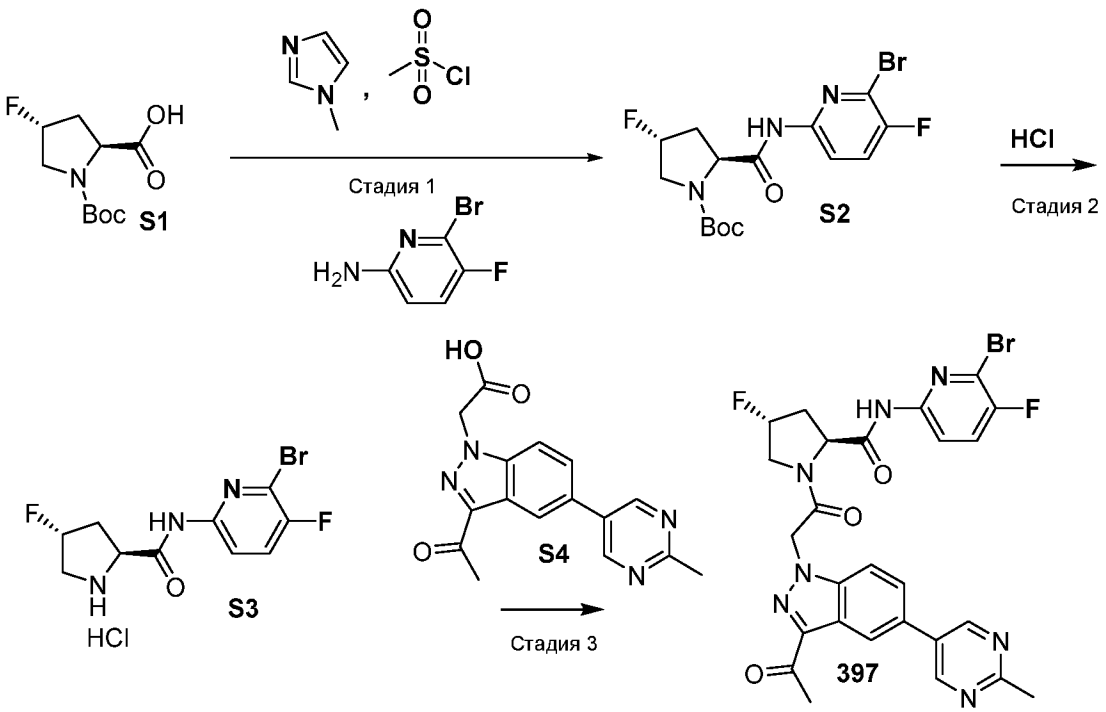
К метил 2-((2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)-6-хлоризоникотинату (продукт со стадии 1) добавляли 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

Стадия 3: Метил 2-((2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)-6-хлоризоникотинат (396)

К перемешанному раствору метил 2-хлор-6-((2S,4R)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)изоникотината (HCl соль, 60 мг) в DMF (8 мл) добавляли **S4** (56 мг, 1.05 экв.), HATU (82 мг, 1.2 экв.) и DIEA (0.15 мл, 5.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na2SO4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) с выходом 52 мг (49%) **396**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.08-2.28 (m, 1H), 2.53-2.60 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.96-4.11 (m, 1H), 4.20-4.31 (m, 1H), 4.68 (t, 1H, J= 8.9 Гц), 5.47-5.87 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.80-7.85 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 11.33 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-$d_6$300K): (основной ротамер) δ -175.68 (1F). ЖХ (метод A): tR = 1.77 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M]+ 594.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фторпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (397)

Схема 332



Стадия 1: *трет*-Бутил (2S,4R)-2-((6-бром-5-фторпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S2)

К перемешанному раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (250 мг, 1.07 ммоль) в 10 мл CH_2Cl_2 добавляли 1-метилимидазол (0.21 мл, 2.5 экв.) при 0-5°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0-5°C и затем добавляли метансульфонилхлорид (0.1 мл, 1.2 экв.) при этой же температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0-5°C. Затем добавляли 6-бром-5-фторпиридин-2-амин (204 мг, 1 экв.), и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл), слои разделяли, и водный слой экстрагировали DCM (3x10 мл). Объединенный органический слой промывали 1 н. HCl (10 мл) с последующим добавлением насыщенного $NaHCO_3$ (10 мл) и затем рассола (10 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na_2SO_4, концентрировали с получением 400 мг указанного в заголовке соединения (количественный выход).

Стадия 2: (2S,4R)-N-(6-бром-5-фторпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S3)

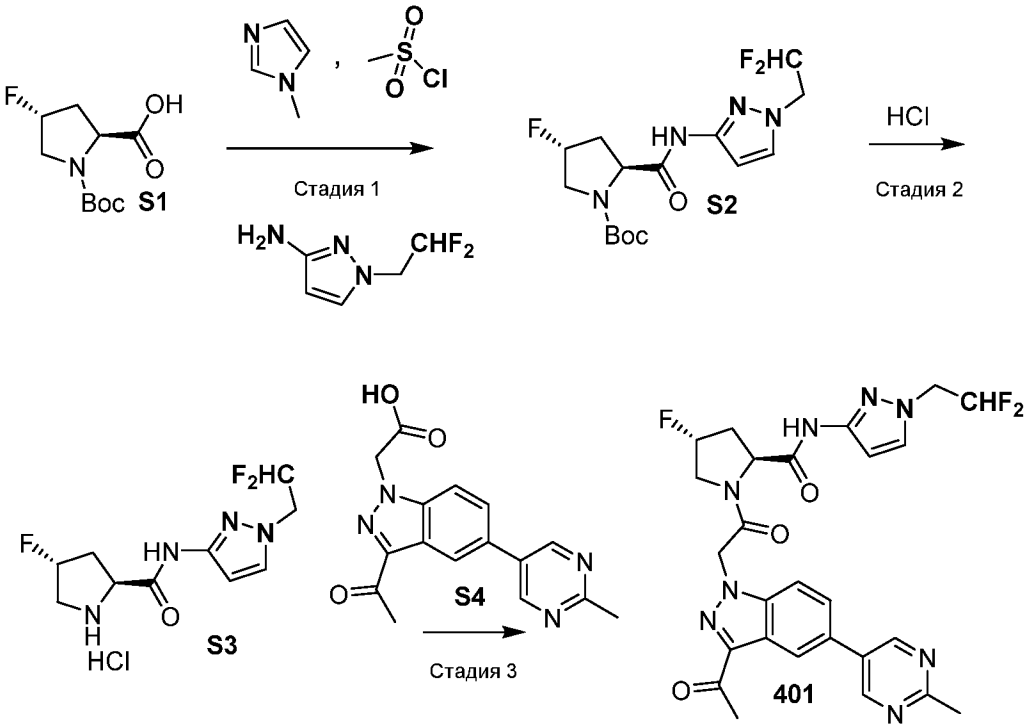
К трет-бутил (2S,4R)-2-((6-бром-5-фторпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилату (продукт со стадии 1) добавляли 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фторпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (397)

К перемешанному раствору (2S,4R)-N-(6-бром-5-фторпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (HCl соль, 92 мг) в DMF (10 мл) добавляли **S4** (83 мг, 1.05 экв.), HATU (119 мг, 1.2 экв.) и DIEA (0.23 мл, 5.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) с выходом 93 мг (60%) **397**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.07-2.25 (m, 1H), 2.53-2.60 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.96-4.11 (m, 1H), 4.18-4.29 (m, 1H), 4.66 (t, 1H, J= 8.8 Гц), 5.47-5.88 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.83-7.89 (m, 3H), 8.02-8.07 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 11.10 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-$d_6$300K): (основной ротамер) δ -120.83 (1F), -175.70 (1F). ЖХ (метод A): tR = 1.74 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M]+ 598.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (401)

Схема 333



Стадия 1: *трет*-Бутил (2S,4R)-2-((1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S2)

К перемешанному раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (250 мг, 1.07 ммоль) в 10 мл CH_2Cl_2 добавляли 1-метилимидазол (0.21 мл, 2.5 экв.) при 0-5°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0-5°C и затем добавляли метансульфонилхлорид (0.1 мл, 1.2 экв.) при этой же температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0-5°C. Затем добавляли 1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-амин (157 мг, 1 экв.), и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл), слои разделяли, и водный слой экстрагировали DCM (3x10 мл). Объединенный органический слой промывали 1 н. HCl (10 мл) с последующим добавлением насыщенного $NaHCO_3$ (10 мл) и затем рассола (10 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na2SO4, концентрировали с получением 386 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (количественный выход).

Стадия 2: **(2S,4R)-N-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S3)**

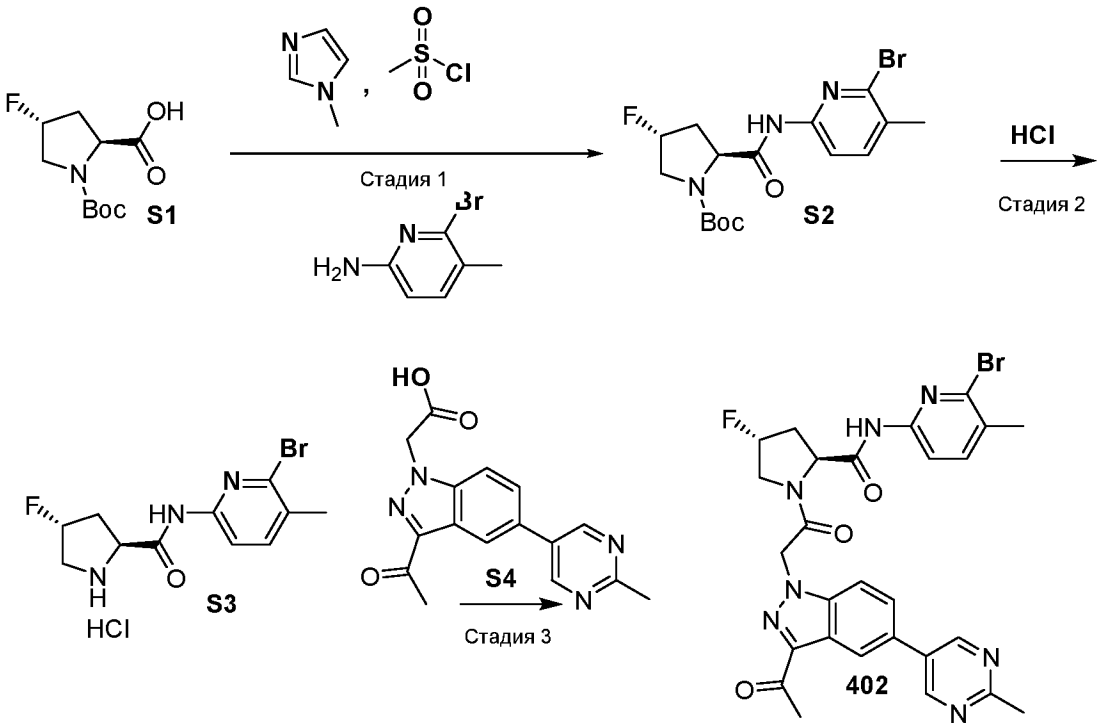
К трет-бутил (2S,4R)-2-((1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилату (продукт со стадии 1) добавляли 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (401)

К перемешанному раствору (2S,4R)-N-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (HCl соль, 100 мг) в DMF (10 мл) добавляли **S4** (104 мг, 1.0 экв.), HATU (151 мг, 1.2 экв.) и DIEA (0.3 мл, 5.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na2SO4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) с выходом 101 мг (55%) **401**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.05-2.26 (m, 1H), 2.55-2.61 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.93-4.17 (m, 1H), 4.18-4.28 (m, 1H), 4.44-4.60 (m, 3H), 5.29-5.85 (m, 3H), 6.05-6.35 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 10.68 (s, 1H); 19F ЯМР (376 МГц, DMSO-$d_6$300K): (основной ротамер) δ -122.56(2F), -175.90 (1F). ЖХ (метод A): tR = 1.27 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M+H]+ 555.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (402)

Схема 334



Стадия 1: *трет*-Бутил (2S,4R)-2-((6-бром-5-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S2)

К перемешанному раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (250 мг, 1.07 ммоль) в 10 мл CH2Cl2 добавляли 1-метилимидазол (0.21 мл, 2.5 экв.) при 0-5°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0-5°C и затем добавляли метансульфонилхлорид (0.1 мл, 1.2 экв.) при этой же температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0-5°C. Затем добавляли 6-бром-5-метилпиридин-2-амин (200 мг, 1 экв.) и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл), слои разделяли, и водный слой экстрагировали DCM (3x10 мл). Объединенный органический слой промывали 1 н. HCl (10 мл) с последующим добавлением насыщенного $NaHCO_3$ (10 мл) и затем рассола (10 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na2SO4, концентрировали с получением 404 мг указанного в заголовке соединения (количественный выход).

Стадия 2: **(2S,4R)-N-(6-бром-5-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S3)**

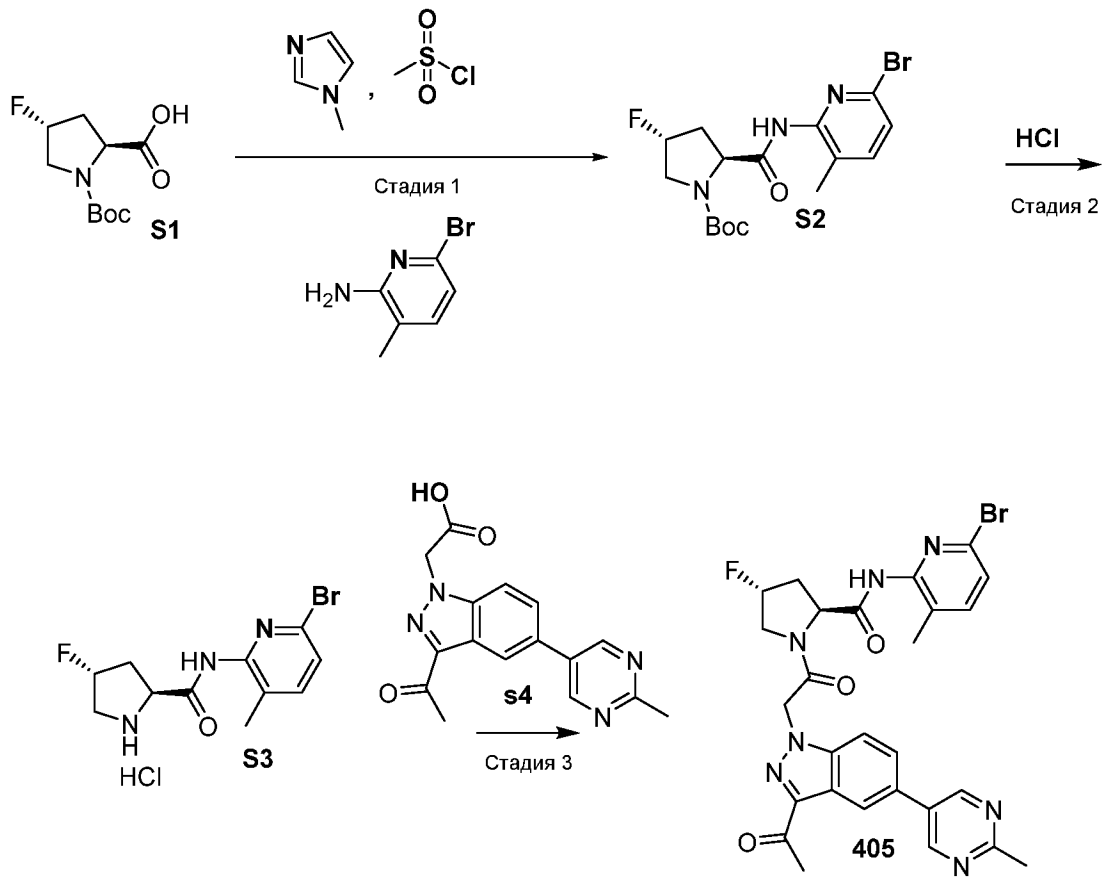
К трет-бутил (2S,4R)-2-((6-бром-5-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилату (продукт со стадии 1) добавляли 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (402)

К перемешанному раствору (2S,4R)-N-(6-бром-5-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (HCl соль, 111 мг) в DMF (10 мл) добавляли **S4** (102 мг, 1.05 экв.), HATU (150 мг, 1.2 экв.) и DIEA (0.28 мл, 5.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na2SO4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) с выходом 102 мг (52%) **402**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.07-2.22 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.53-2.57 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.96-4.10 (m, 1H), 4.18-4.29 (m, 1H), 4.67 (t, 1H, J= 8.6 Гц), 5.45-5.87 (m, 3H), 7.72 (d, 1H, J=8.2 Гц), 7.77-7.81 (m, 2H), 7.94 (d, 1H, J=8.2 Гц), 8.43 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 10.91 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-$d_6$300K): (основной ротамер) δ -175.67 (1F). ЖХ (метод A): tR = 1.81 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M]+ 594.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (405)

Схема 335



Стадия 1: *трет*-Бутил *(2S,4R)*-2-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S2)

К перемешанному раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (250 мг, 1.07 ммоль) в 10 мл CH2Cl2 добавляли 1-метилимидазол (0.21 мл, 2.5 экв.) при 0-5°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0-5°C и затем добавляли метансульфонилхлорид (0.1 мл, 1.2 экв.) при этой же температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0-5°C. Затем добавляли 6-бром-3-метилпиридин-2-амин (200 мг, 1 экв.) и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл), слои разделяли, и водный слой экстрагировали DCM (3x10 мл). Объединенный органический слой промывали 1 н. HCl (10 мл) с последующим добавлением насыщенного $NaHCO_3$ (10 мл) и затем рассола (10 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na_2SO_4, концентрировали с получением 430 мг (количественный выход) указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: **(2S,4R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S3)**

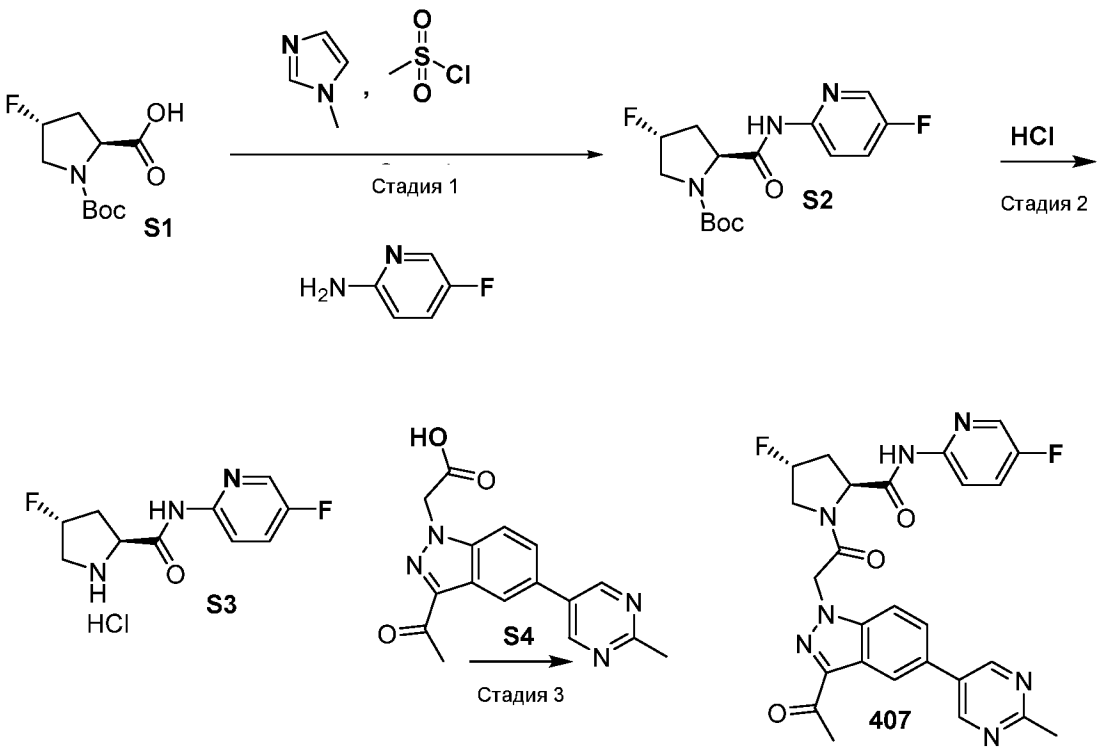
К трет-бутил (2S,4R)-2-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилату добавляли 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (405)

К перемешанному раствору (2S,4R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (HCl соль, 120 мг) в DMF (10 мл) добавляли **S4** (109 мг, 1.0 экв.), HATU (160 мг, 1.2 экв.) и DIEA (0.30 мл, 5.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na2SO4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) с выходом 102 мг (51%) **405**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.01 (s, 3H), 2.08-2.28 (m, 1H), 2.57-2.63 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.97-4.10 (m, 1H), 4.20-4.31 (m, 1H), 4.61 (t, 1H, J= 8.2 Гц), 5.49-5.89 (m, 3H), 7.44 (d, 1H, J=8.0 Гц), 7.61 (d, 1H, J=8.0 Гц),7.80-7.89 (m, 3H), 8.44 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 10.48 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-$d_6$300K): (основной ротамер) δ -176.04 (1F). ЖХ (метод A): tR = 1.49 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M]+ 594.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(5-фторпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (407)

Схема 336



Стадия 1: *трет*-Бутил *(2S,4R)*-4-фтор-2-((5-фторпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (S2)

К перемешанному раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (250 мг, 1.07 ммоль) в 10 мл CH2Cl2 добавляли 1-метилимидазол (0.21 мл, 2.5 экв.) при 0-5°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0-5°C и затем добавляли метансульфонилхлорид (0.1 мл, 1.2 экв.) при этой же температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0-5°C. Затем добавляли 5-фторпиридин-2-амин (200 мг, 1 экв.) и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл), слои разделяли, и водный слой экстрагировали DCM (3x10 мл). Объединенный органический слой промывали 1 н. HCl (10 мл) с последующим добавлением насыщенного $NaHCO_3$ (10 мл) и затем рассола (10 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na2SO4, концентрировали с получением 430 мг (количественный выход) указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: **(2S,4R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S3)**

К трет-бутил (2S,4R)-4-фтор-2-((5-фторпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилату добавляли 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный в результате раствор перемешивали при

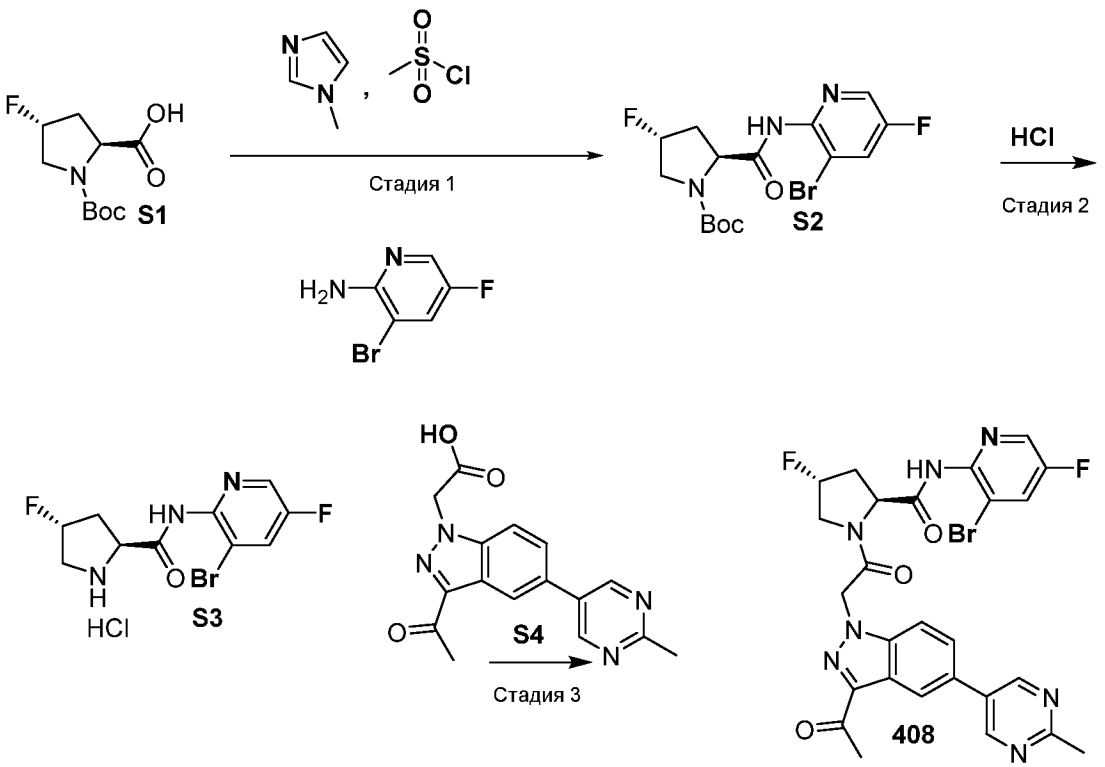
комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(5-фторпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (407)

К перемешанному раствору (2S,4R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (HCl соль, 120 мг) в DMF (10 мл) добавляли **S4** (109 мг, 1.0 экв.), HATU (160 мг, 1.2 экв.) и DIEA (0.30 мл, 5.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na2SO4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) с получением 102 мг (51%) **407**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.08-2.26 (m, 1H), 2.53-2.61 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.95-4.10 (m, 1H), 4.18-4.31 (m, 1H), 4.70 (t, 1H, J= 8.0 Гц), 5.44-5.89 (m, 3H), 7.68-7.44 (m, 1H), 7.81-7.90 (m, 2H), 8.04-8.11 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 10.79 (s, 1H); 19F ЯМР (376 МГц, DMSO-$d_6$300K): (основной ротамер) δ -133.15 (1F), -175.76 (1F). ЖХ (метод A): tR = 1.38 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M+H]+ 520.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-бром-5-фторпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (408)

Схема 337



Стадия 1: *трет*-Бутил *(2S,4R)*-2-((3-бром-5-фторпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S2)

К перемешанному раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (250 мг, 1.07 ммоль) в 10 мл CH_2Cl_2 добавляли 1-метилимидазол (0.21 мл, 2.5 экв.) при 0-5°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0-5°C и затем добавляли метансульфонилхлорид (0.1 мл, 1.2 экв.) при этой же температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0-5°C. Затем добавляли 3-бром-5-фторпиридин-2-амин (204 мг, 1 экв.) и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл), слои разделяли, и водный слой экстрагировали DCM (3x10 мл). Объединенный органический слой промывали 1 н. HCl (10 мл) с последующим добавлением насыщенного $NaHCO_3$ (10 мл) и затем рассола (10 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na2SO4, концентрировали с получением 195 мг (48%) указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: **(2S,4R)-N-(3-Бром-5-фторпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S3)**

К трет-бутил (2S,4R)-2-((3-бром-5-фторпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилату добавляли 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный в результате раствор

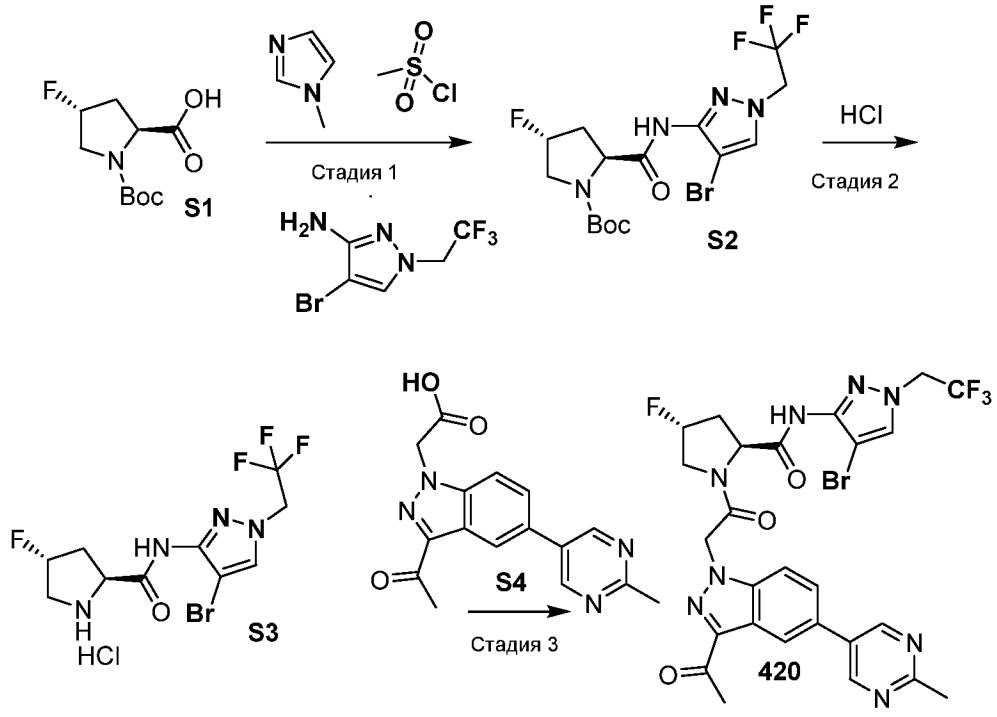
перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-бром-5-фторпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (408)

К перемешанному раствору (2S,4R)-N-(3-бром-5-фторпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (HCl соль, 72 мг) в DMF (8 мл) добавляли **S4** (65 мг, 1.0 экв.), HATU (74 мг, 1.2 экв.) и DIEA (0.18 мл, 5.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na2SO4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) с выходом 75 мг (60%) **408**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.19-2.35 (m, 1H), 2.53-2.61 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.94-4.09 (m, 1H), 4.21-4.31 (m, 1H), 4.65 (t, 1H, J= 8.6 Гц), 5.47-5.91 (m, 3H), 7.79-7.91 (m, 2H), 8.25-8.29 (m, 1H), 8.43-8.48 (m, 2H), 9.05 (s, 2H), 10.42 (s, 1H); 19F ЯМР (376 МГц, DMSO-$d_6$300K): (основной ротамер) δ -127.95 (1F), -176.08 (1F). ЖХ (метод A): tR = 1.35 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M]+ 598.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(4-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (420)

Схема 338



Стадия 1: *трет*-Бутил (2S,4R)-2-((4-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)-*1H*-пиразол-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S2)

К перемешанному раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (250 мг, 1.07 ммоль) в 10 мл CH_2Cl_2 добавляли 1-метилимидазол (0.21 мл, 2.5 экв.) при 0-5°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0-5°C и затем добавляли метансульфонилхлорид (0.1 мл, 1.2 экв.) при этой же температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0-5°C. Затем добавляли 4-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-амин (261 мг, 1 экв.) и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл), слои разделяли, и водный слой экстрагировали DCM (3x10 мл). Объединенный органический слой промывали 1 н. HCl (10 мл) с последующим добавлением насыщенного $NaHCO_3$ (10 мл) и затем рассола (10 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na2SO4, концентрировали с получением 455 мг (98%, белое твердое вещество) указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: (2S,4R)-N-(4-Бром-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S3)

К трет-бутил (2S,4R)-2-((4-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилату добавляли 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

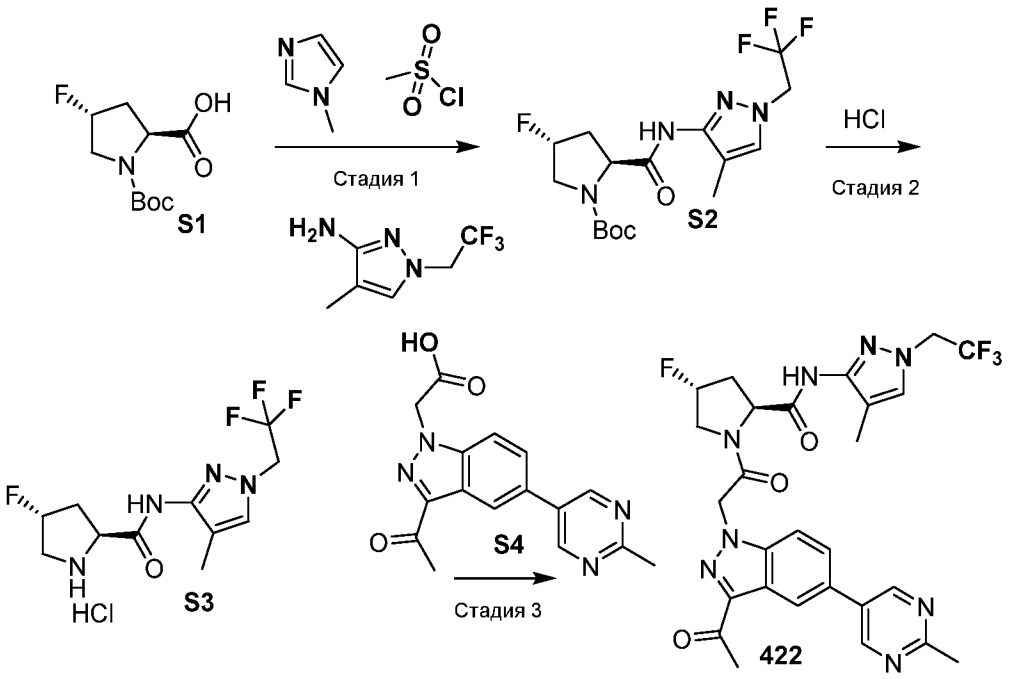
Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(4-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (420)

К перемешанному раствору (2S,4R)-N-(4-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (HCl соль, 106 мг) в DMF (10 мл) добавляли **S4** (83 мг, 1.0 экв.), HATU (119 мг, 1.2 экв.) и DIEA (0.23 мл, 5.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na2SO4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) с выходом 79 мг (47%) **420**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CH3OH-d4,): (основной ротамер) δ 2.31-2.47 (m, 1H), 2.69-2.71 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.96-4.11 (m, 1H), 4.22-4.36 (m, 1H), 4.89-4.99 (m, 2H), 5.13 (t, 1H, J= 8.4 Гц), 5.41-5.71 (m, 3H), 7.75-7.82 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.05 (s, 2H); 19F

ЯМР (376 МГц, CH3OH-d4, 300K): (основной ротамер) δ -74.15 (3F), -179.58 (1F). ЖХ (метод A): tR = 1.50 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M]+ 651.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(4-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (422)

Схема 339



Стадия 1: *трет*-Бутил (2S,4R)-2-((4-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-*1H*-пиразол-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S2)

К перемешанному раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (250 мг, 1.07 ммоль) в 10 мл CH2Cl2 добавляли 1-метилимидазол (0.21 мл, 2.5 экв.) при 0-5°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0-5°C и затем добавляли метансульфонилхлорид (0.1 мл, 1.2 экв.) при этой же температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0-5°C. Затем добавляли 4-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-амин (192 мг, 1 экв.) и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл), слои разделяли, и водный слой экстрагировали DCM (3x10 мл). Объединенный органический слой промывали 1 н. HCl (10 мл) с последующим добавлением насыщенного $NaHCO_3$ (10 мл) и затем рассола (10 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na2SO4, концентрировали с получением 401 мг (количественный выход) указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: (2S,4R)-N-(4-Метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S3)

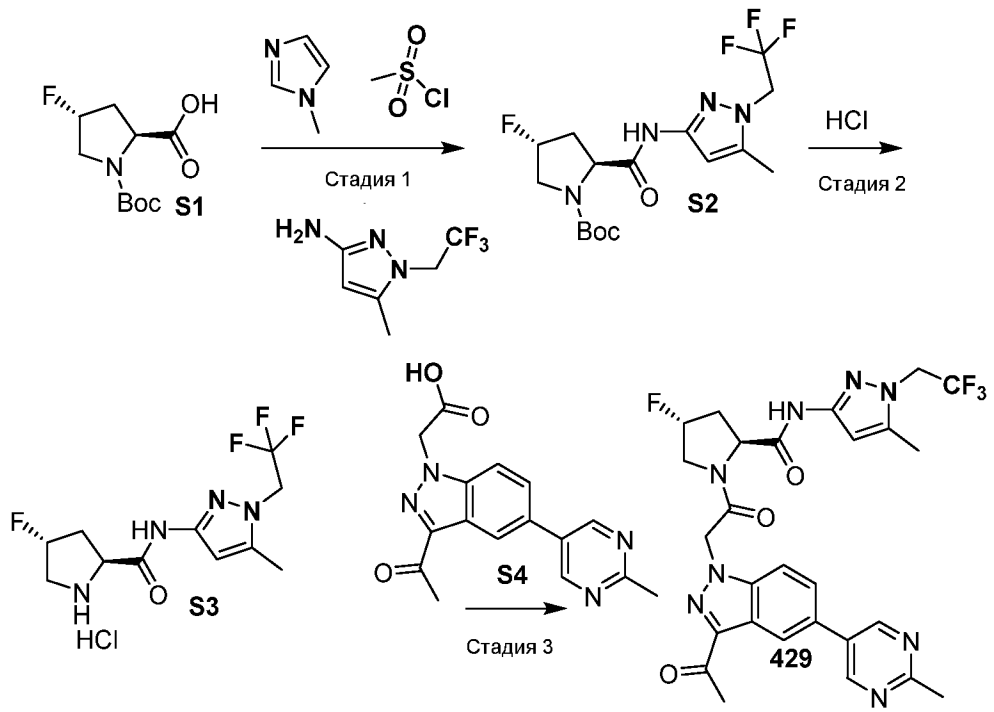
К трет-бутил (2S,4R)-2-((4-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилату добавляли 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(4-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (422)

К перемешанному раствору (2S,4R)-N-(4-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (HCl соль, 121 мг) в DMF (10 мл) добавляли **S4** (113 мг, 1.0 экв.), HATU (169 мг, 1.2 экв.) и DIEA (0.32 мл, 5.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na2SO4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) с выходом 90 мг (41%) **422**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 1.75 (s, 3H), 2.07-2.25 (m, 1H), 2.53-2.61 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.94-4.09 (m, 1H), 4.18-4.29 (m, 1H), 4.55 (t, 1H, J= 8.8 Гц), 4.89-5.04 (m, 2H), 5.45-5.86 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.80-7.88 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 9.94 (s, 1H); 19F ЯМР (376 МГц, DMSO-$d_6$300K): (основной ротамер) δ -70.28 (3F), -176.12 (1F). ЖХ (метод A): tR = 1.41 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M+H]+ 587.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(5-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (429)

Схема 340



Стадия 1: *трет*-Бутил (2S,4R)-2-((5-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-*1H*-пиразол-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S2)

К перемешанному раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (250 мг, 1.07 ммоль) в 10 мл CH2Cl2 добавляли 1-метилимидазол (0.21 мл, 2.5 экв.) при 0-5°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0-5°C и затем добавляли метансульфонилхлорид (0.1 мл, 1.2 экв.) при этой же температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0-5°C. Затем добавляли 5-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-амин (192 мг, 1 экв.) и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл), слои разделяли, и водный слой экстрагировали DCM (3x10 мл). Объединенный органический слой промывали 1 н. HCl (10 мл) с последующим добавлением насыщенного $NaHCO_3$ (10 мл) и затем рассола (10 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na2SO4, концентрировали с получением 421 мг (количественный выход) указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: (2S,4R)-N-(5-Метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S3)

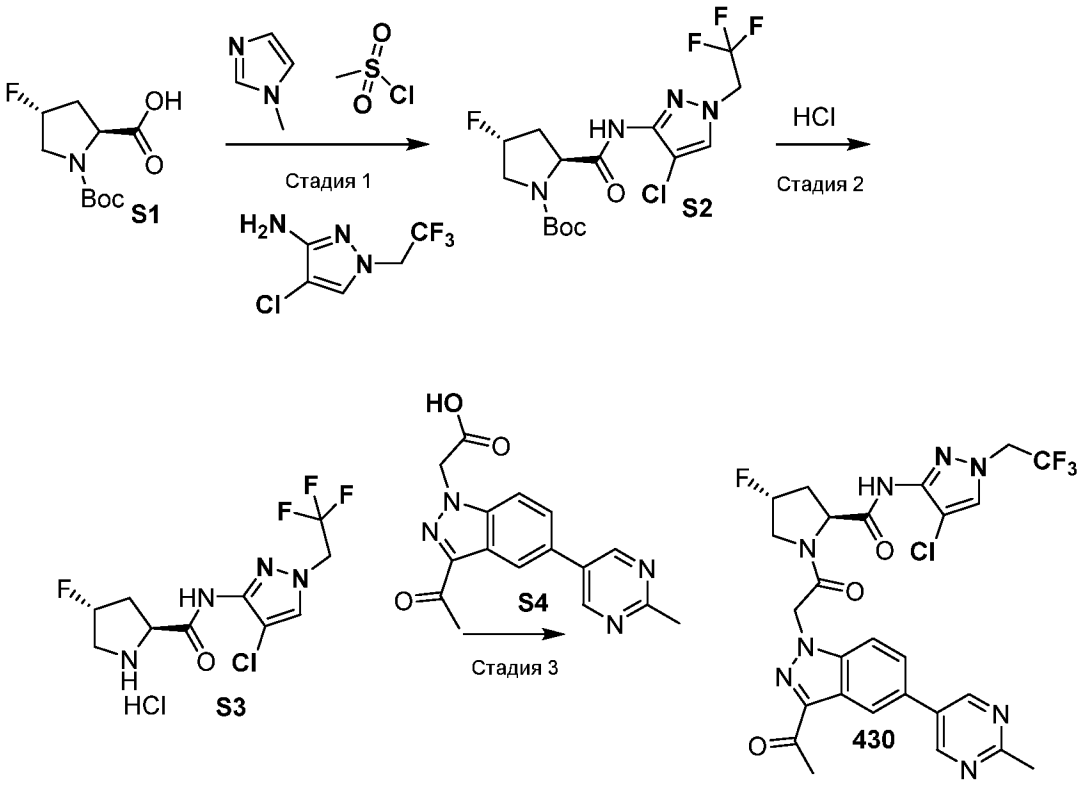
К трет-бутил (2S,4R)-2-((5-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилату добавляли 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(5-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (429)

К перемешанному раствору (2S,4R)-N-(5-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (HCl соль, 141 мг) в DMF (10 мл) добавляли **S4** (132 мг, 1.0 экв.), HATU (196 мг, 1.2 экв.) и DIEA (0.39 мл, 5.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над $Na2SO_4$ и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) с выходом 108 мг (43%) **429**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.03-2.21 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.53-2.58 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.93-4.08 (m, 1H), 4.17-4.27 (m, 1H), 4.56 (t, 1H, J= 8.3 Гц), 5.45-5.87 (m, 3H), 6.39 (s, 1H), 7.78-7.87 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 10.42 (s, 1H); 19F ЯМР (376 МГц, DMSO-$d_6$300K): (основной ротамер) δ -69.62 (3F), -175.86 (1F). ЖХ (метод A): tR = 1.50 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M+H]+ 587.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (430)

Схема 341



Стадия 1: *трет*-Бутил (2S,4R)-2-((4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-*1H*-пиразол-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S2)

К перемешанному раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (250 мг, 1.07 ммоль) в 10 мл CH2Cl2 добавляли 1-метилимидазол (0.21 мл, 2.5 экв.) при 0-5°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0-5°C и затем добавляли метансульфонилхлорид (0.1 мл, 1.2 экв.) при этой же температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0-5°C. Затем добавляли 4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-амин (214 мг, 1 экв.) и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл), слои разделяли, и водный слой экстрагировали DCM (3x10 мл). Объединенный органический слой промывали 1 н. HCl (10 мл) с последующим добавлением насыщенного $NaHCO_3$ (10 мл) и затем рассола (10 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na2SO4, концентрировали с получением 390 мг указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: **(2S,4R)-N-(4-Хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S3)**

К трет-бутил (2S,4R)-2-((4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилату добавляли 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

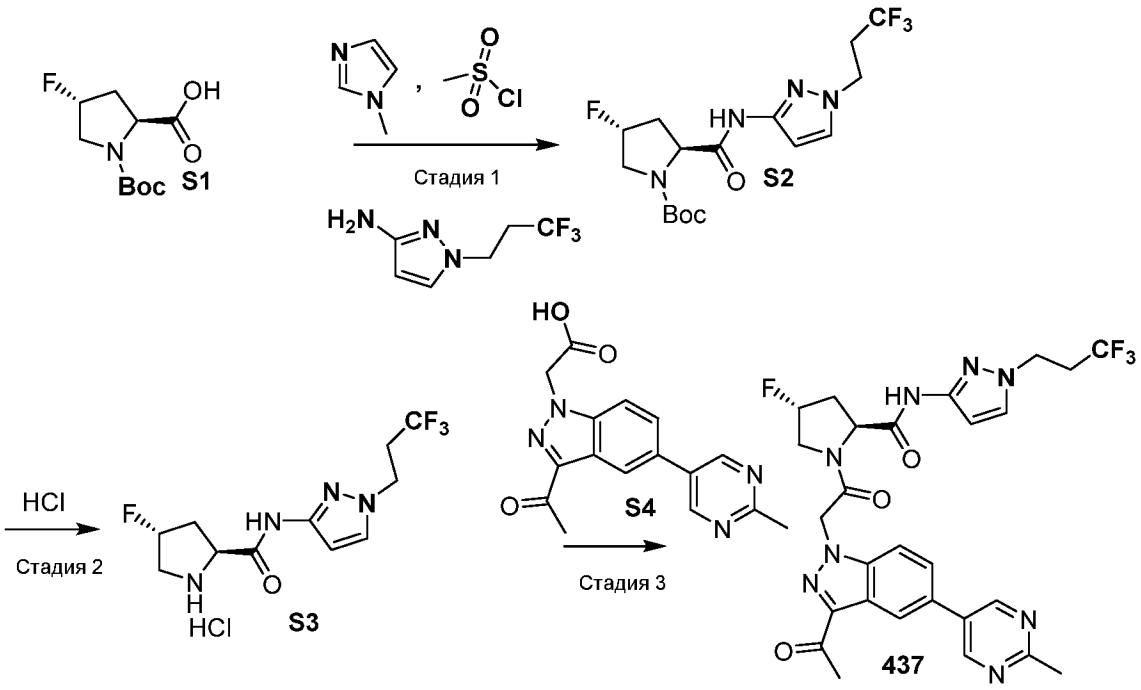
Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (430)

К перемешанному раствору (2S,4R)-N-(4-хлор-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (HCl соль, 139 мг) в DMF (10 мл) добавляли **S4** (123 мг, 1.0 экв.), HATU (182 мг, 1.2 экв.) и DIEA (0.45 мл, 5.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na2SO4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) с выходом 118 мг (49%) **430**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.09-2.28 (m, 1H), 2.51-2.59 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.93-4.07 (m, 1H), 4.20-4.30 (m, 1H), 4.57 (t, 1H, J= 8.1 Гц), 5.01-5.21 (m, 2H), 5.44-5.90 (m, 3H), 7.78-7.91 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 10.09 (s,

1H); 19F ЯМР (376 МГц, DMSO-$d_6$300K): (основной ротамер) δ -70.23 (3F), -176.17 (1F). ЖХ (метод А): tR = 1.47 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M+H]+ 607.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид (437)

Схема 342



Стадия 1: *трет*-Бутил (2S,4R)-4-фтор-2-((1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-3-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (S2)

К перемешанному раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (250 мг, 1.07 ммоль) в 10 мл CH2Cl2 добавляли 1-метилимидазол (0.21 мл, 2.5 экв.) при 0-5°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0-5°C и затем добавляли метансульфонилхлорид (0.1 мл, 1.2 экв.) при этой же температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0-5°C. Затем добавляли 1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-3-амин (192 мг, 1 экв.) и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл), слои разделяли, и водный слой экстрагировали DCM (3x10 мл). Объединенный органический слой промывали 1 н. HCl (10 мл) с последующим добавлением насыщенного $NaHCO_3$ (10 мл) и затем рассола (10 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na2SO4, концентрировали с получением 395 мг указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: **(2S,4R)-4-Фтор-N-(1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид (S#)**

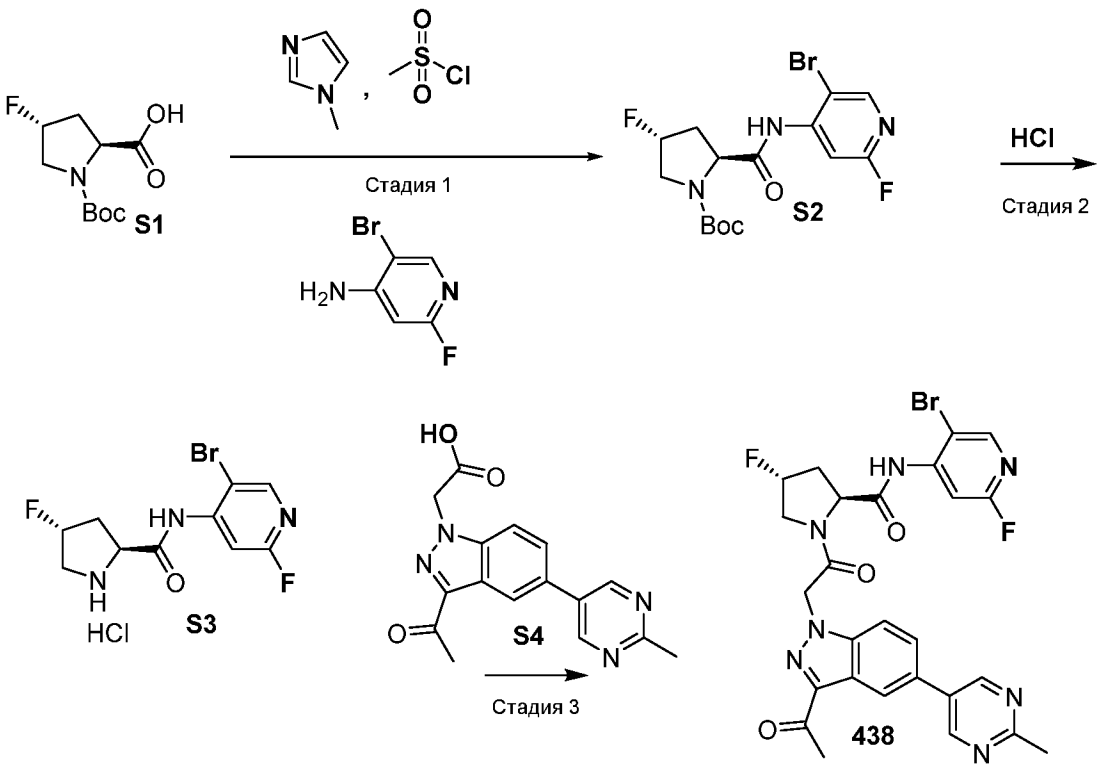
К трет-бутил (2S,4R)-4-фтор-2-((1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-3-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилату добавляли 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид (437)

К перемешанному раствору (2S,4R)-4-фтор-N-(1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-3-ил)пирролидин-2-карбоксамида (HCl соль, 135 мг) в DMF (10 мл) добавляли **S4** (127 мг, 1.0 экв.), HATU (187 мг, 1.2 экв.) и DIEA (0.45 мл, 5.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na2SO4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) с выходом 143 мг (60%) **437**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.01-2.21 (m, 1H), 2.52-2.58 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.71-2.82 (m, 2H), 3.93-4.06 (m, 1H), 4.19-4.33 (m, 3H), 4.57 (t, 1H, J= 8.8 Гц), 5.41-5.85 (m, 3H), 6.43 (d, 1H, J=2.1 Гц), 7.64 (d, 1H, J=2.1 Гц), 7.82-7.89 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 10.63 (s, 1H); 19F ЯМР (376 МГц, DMSO-$d_6$300K): (основной ротамер) δ -64.04 (3F), -175.88 (1F). ЖХ (метод A): tR = 1.48 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M+H]+ 587.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(5-бром-2-фторпиридин-4-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (438)

Схема 343



Стадия 1: *трет*-Бутил (2S,4R)-2-((5-бром-2-фторпиридин-4-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S2)

К перемешанному раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (250 мг, 1.07 ммоль) в 10 мл CH2Cl2 добавляли 1-метилимидазол (0.21 мл, 2.5 экв.) при 0-5°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0-5°C и затем добавляли метансульфонилхлорид (0.1 мл, 1.2 экв.) при этой же температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0-5°C. Затем добавляли 5-бром-2-фторпиридин-4-амин (189 мг, 1 экв.) и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл), слои разделяли, и водный слой экстрагировали DCM (3x10 мл). Объединенный органический слой промывали 1 н. HCl (10 мл) с последующим добавлением насыщенного $NaHCO_3$ (10 мл) и затем рассола (10 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na2SO4, концентрировали с получением 365 мг (84%) указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: (2S,4R)-N-(5-Бром-2-фторпиридин-4-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S3)

К трет-бутил (2S,4R)-2-((5-бром-2-фторпиридин-4-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилату добавляли 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный в результате раствор

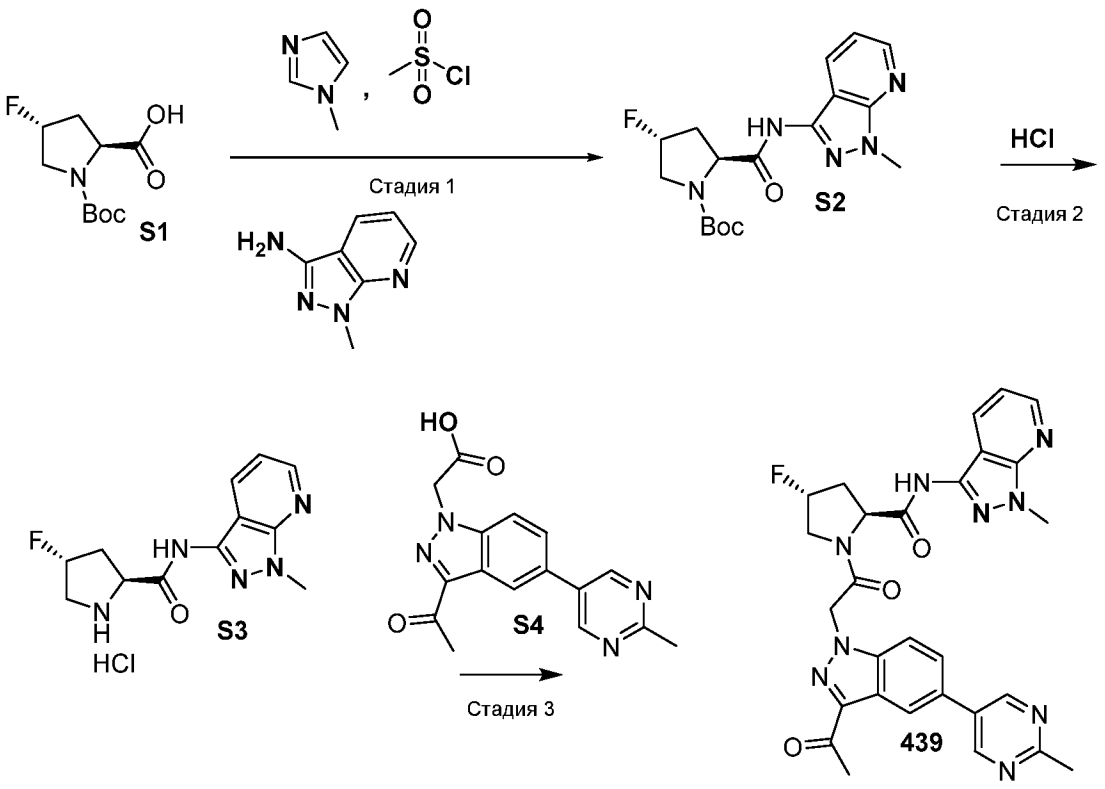
перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(5-бром-2-фторпиридин-4-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (438)

К перемешанному раствору (2S,4R)-N-(5-бром-2-фторпиридин-4-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (HCl соль, 124 мг) в DMF (10 мл) добавляли **S4** (112 мг, 1.0 экв.), HATU (164 мг, 1.2 экв.) и DIEA (0.3 мл, 5.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na2SO4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) с выходом 72 мг (34%) **438**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.11-2.29 (m, 1H), 2.53-2.61 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.94-4.12 (m, 1H), 4.20-4.31 (m, 1H), 4.89 (t, 1H, J= 8.6 Гц), 5.49-5.91 (m, 3H), 7.83-7.91 (m, 2H), 8.34-8.46 (m, 2H), 9.05 (s, 2H), 10.68 (s, 1H); 19F ЯМР (376 МГц, DMSO-$d_6$300K): (основной ротамер) δ -142.91 (1F), -175.87 (1F). ЖХ (метод A): tR = 1.55 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M]+ 598.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид (439)

Схема 344



Стадия 1: трет-Бутил (2S,4R)-4-фтор-2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (S2)

К перемешанному раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (250 мг, 1.07 ммоль) в 10 мл CH2Cl2 добавляли 1-метилимидазол (0.21 мл, 2.5 экв.) при 0-5°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0-5°C и затем добавляли метансульфонилхлорид (0.1 мл, 1.2 экв.) при этой же температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0-5°C. Затем добавляли 1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-амин (159 мг, 1 экв.) и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл), слои разделяли, и водный слой экстрагировали DCM (3x10 мл). Объединенный органический слой промывали 1 н. HCl (10 мл) с последующим добавлением насыщенного $NaHCO_3$ (10 мл) и затем рассола (10 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na2SO4, концентрировали с получением 259 мг (71%) указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: (2S,4R)-4-Фтор-N-(1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид (S3)

К трет-бутил (2S,4R)-4-фтор-2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилату добавляли 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный

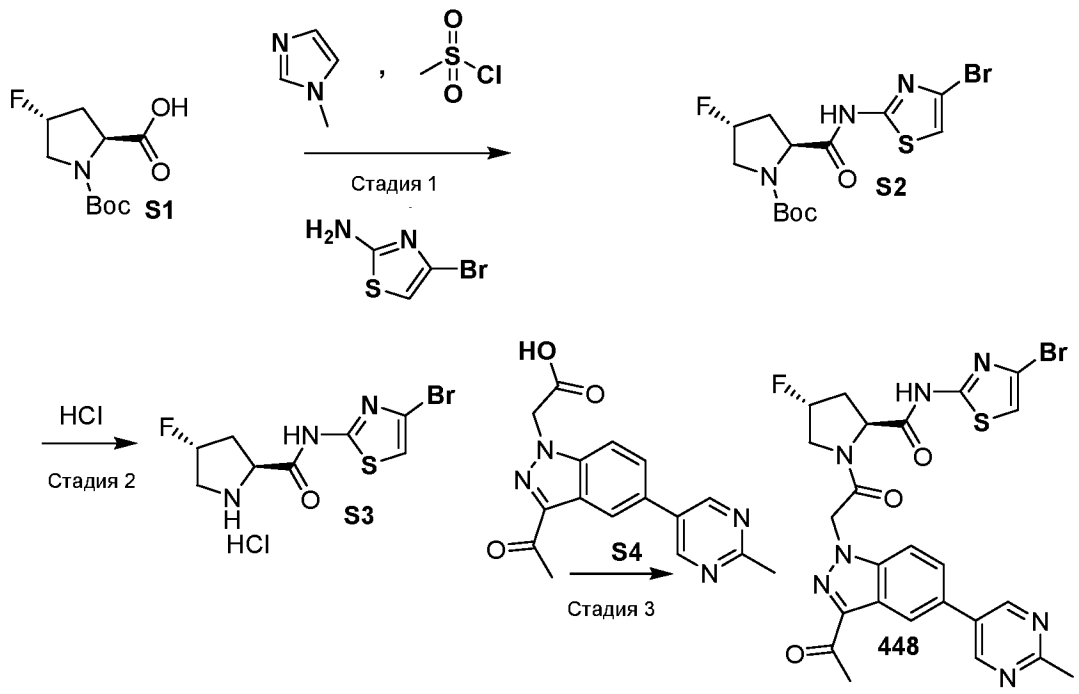
в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид (439)

К перемешанному раствору (2S,4R)-4-фтор-N-(1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)пирролидин-2-карбоксамида (HCl соль, 102 мг) в DMF (10 мл) добавляли **S4** (106 мг, 1.0 экв.), HATU (155 мг, 1.2 экв.) и DIEA (0.3 мл, 5.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na2SO4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) с выходом 87 мг (46%) **439**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.16-2.30 (m, 1H), 2.53-2.61 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.98-4.13 (m, 1H), 4.21-4.33 (m, 1H), 4.69 (t, 1H, J= 9.0 Гц), 5.52-5.91 (m, 3H), 7.05-7.09 (dd,1H, J1=8.7 Гц, J2=4.9 Гц), 7.81-7.88 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, J=8.7 Гц), 8.43 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=4.9Гц), 9.05 (s, 2H), 10.92 (s, 1H); 19F ЯМР (376 МГц, DMSO-$d_6$300K): (основной ротамер) δ -175.91 (1F). ЖХ (метод A): tR = 1.21 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M+H]+ 556.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(4-бромтиазол-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (448)

Схема 345



Стадия 1: трет-Бутил (2S,4R)-2-((4-бромтиазол-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S2)

К перемешанному раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (250 мг, 1.07 ммоль) в 10 мл CH2Cl2 добавляли 1-метилимидазол (0.21 мл, 2.5 экв.) при 0-5°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0-5°C и затем добавляли метансульфонилхлорид (0.1 мл, 1.2 экв.) при этой же температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0-5°C. Затем добавляли 4-бромтиазол-2-амин (179 мг, 1 экв.) и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл), слои разделяли, и водный слой экстрагировали DCM (3x10 мл). Объединенный органический слой промывали 1 н. HCl (10 мл) с последующим добавлением насыщенного $NaHCO_3$ (10 мл) и затем рассола (10 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na2SO4, концентрировали и 390 мг (97%) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: **(2S,4R)-N-(4-Бромтиазол-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S3)**

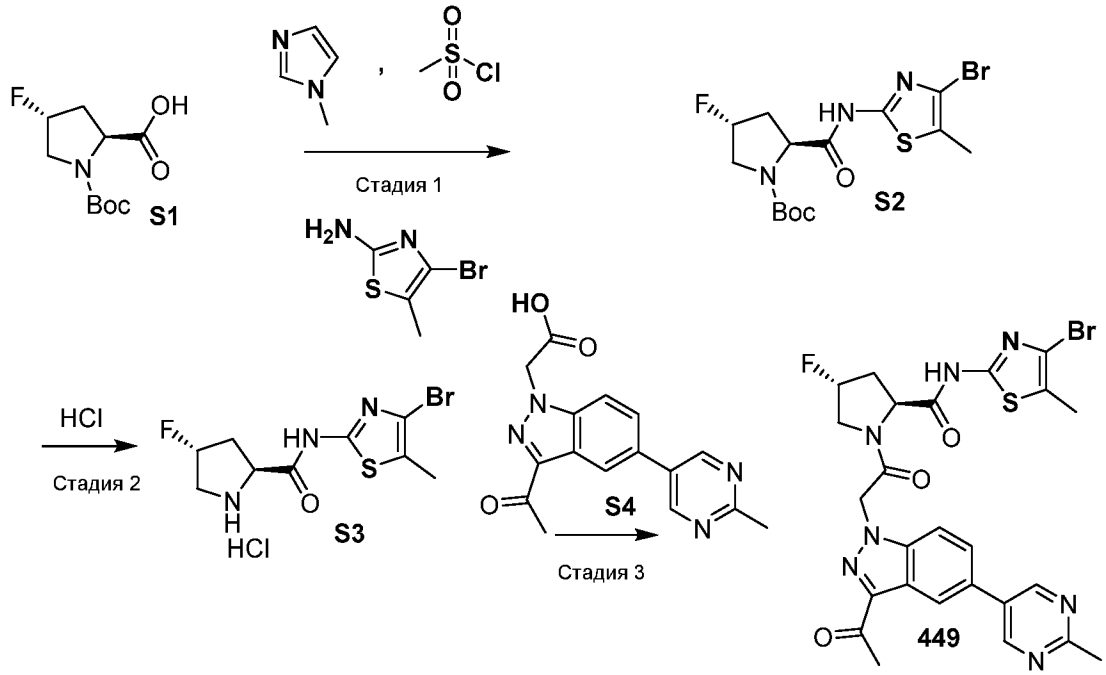
К трет-бутил (2S,4R)-2-((4-бромтиазол-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилату добавляли 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(4-бромтиазол-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (448)

К перемешанному раствору (2S,4R)-N-(4-бромтиазол-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (HCl соль, 115 мг) в DMF (10 мл) добавляли **S4** (107 мг, 1.0 экв.), HATU (160 мг, 1.2 экв.) и DIEA (0.3 мл, 5.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na2SO4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) с выходом 130 мг (63%) **448**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.09-2.28 (m, 1H), 2.53-2.61 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.99-4.14 (m, 1H), 4.21-4.31 (m, 1H), 4.62 (t, 1H, J= 7.9 Гц), 5.49-5.87 (m, 3H), 7.28 (s,1H), 7.78-7.90 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 12.61 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-$d_6$300K): (основной ротамер) δ -176.05 (1F). ЖХ (метод A): tR = 1.56 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M]+ 586.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(4-бром-5-метилтиазол-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (449)

Схема 346



Стадия 1: трет-Бутил (2S,4R)-2-((4-бром-5-метилтиазол-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S2)

К перемешанному раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (250 мг, 1.07 ммоль) в 10 мл CH2Cl2 добавляли 1-метилимидазол (0.21 мл, 2.5 экв.) при 0-5°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0-5°C и затем добавляли метансульфонилхлорид (0.1 мл, 1.2 экв.) при этой же температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0-5°C. Затем добавляли 4-бром-5-метилтиазол-2-амин (207 мг, 1 экв.) и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл), слои разделяли, и водный слой экстрагировали DCM (3x10 мл). Объединенный органический слой промывали 1 н. HCl (10 мл) с последующим добавлением насыщенного $NaHCO_3$ (10 мл) и затем рассола (10 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na2SO4, концентрировали с получением 409 мг (количественный выход) указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: **(2S,4R)-N-(4-Бром-5-метилтиазол-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S3)**

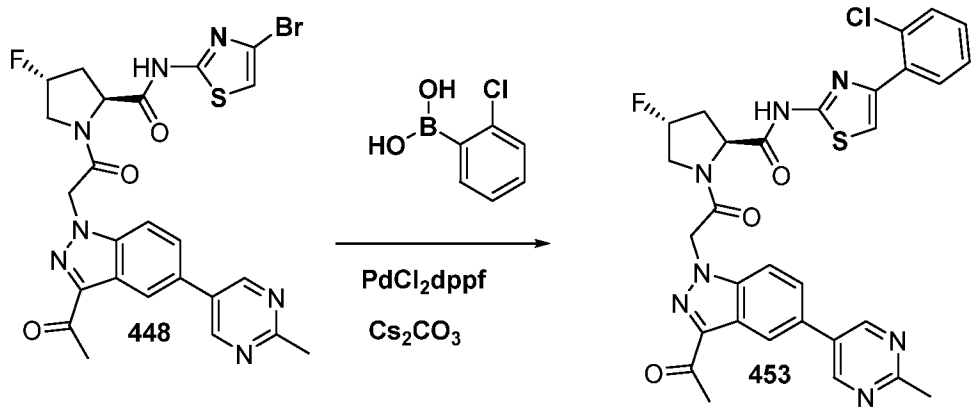
К трет-бутил (2S,4R)-2-((4-бром-5-метилтиазол-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилату добавляли 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(4-бром-5-метилтиазол-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (449)

К перемешанному раствору (2S,4R)-N-(4-бром-5-метилтиазол-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (HCl соль, 121 мг) в DMF (10 мл) добавляли **S4** (109 мг, 1.0 экв.), HATU (160 мг, 1.2 экв.) и DIEA (0.3 мл, 5.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na2SO4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) с выходом 88 мг (42%) **449**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.09-2.20 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.53-2.61 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.98-4.13 (m, 1H), 4.19-4.33 (m, 1H), 4.59 (t, 1H, J= 8.5 Гц), 5.48-5.89 (m, 3H), 7.77-7.91 (m, 1H), 7.86 (s,1H), 8.43 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 12.44 (s, 1H); 19F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6 300K): (основной ротамер) δ -176.04 (1F). ЖХ (метод A): tR = 1.73 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M]+ 600.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(4-(2-хлорфенил)тиазол-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (453)

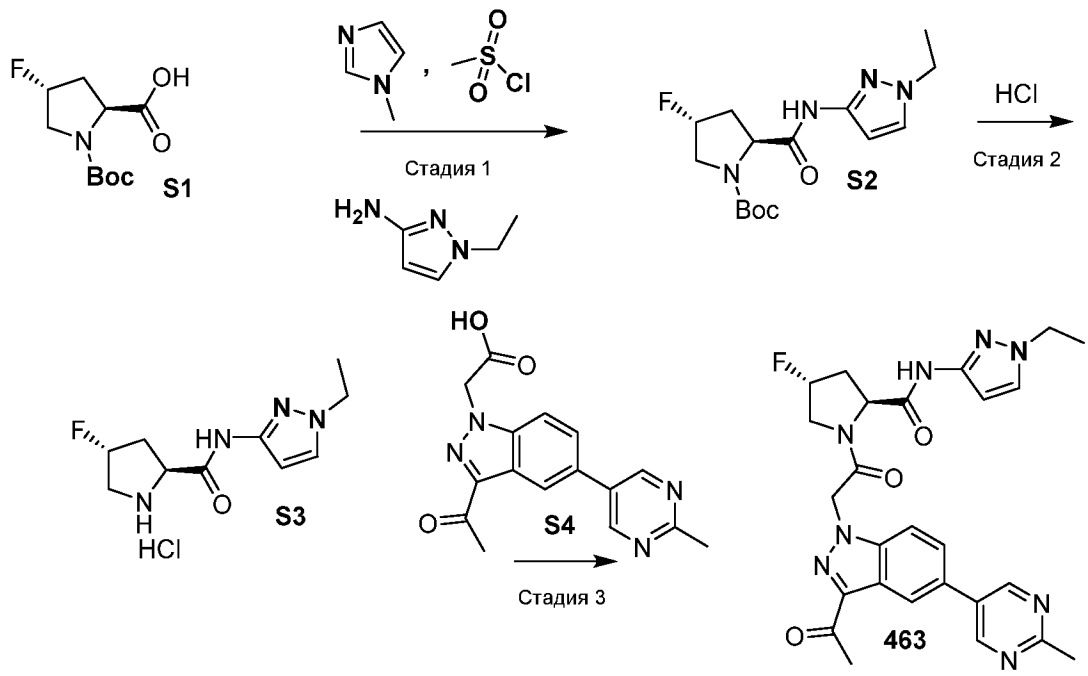
Схема 347



К перемешанному раствору (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(4-бромтиазол-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (55 мг, 0.1 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли (2-хлорфенил)бороновую кислоту (37 мг, 2.2 экв.), Cs_2CO_3 (61 мг, 2 экв.) в инертной атмосфере. Реакционную смесь дегазировали в течение 5 мин и затем добавляли PdCl2dppf (5 мг, 6%). Смесь дегазировали снова в течение от 5 до 10 мин и затем нагревали при 90°C в течение 18 часов. Смесь затем охлаждали и разбавляли EtOAc (20 мл). Органический слой отделяли, промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) с выходом 25 мг (43%) **453**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.09-2.30 (m, 1H), 2.53-2.61 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.99-4.15 (m, 1H), 4.19-4.33 (m, 1H), 4.69 (t, 1H, J= 8.4 Гц), 5.51-5.90 (m, 3H), 7.34-7.44 (m, 2H), 7.54 d,1H, J=7.4 Гц), 7.58 (s, 1H), 7.76-7.89 (m, 3H), 8.43 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 12.53 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6 300K): (основной ротамер) δ -175.90 (1F). ЖХ (метод A): tR = 2.06 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M]+ 618.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (463)

Схема 348



Стадия 1: *трет*-Бутил (2S,4R)-2-((1-этил-1H-пиразол-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S2)

К перемешанному раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (250 мг, 1.07 ммоль) в 10 мл CH2Cl2 добавляли 1-метилимидазол (0.21 мл, 2.5 экв.) при 0-5°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0-5°C и затем добавляли метансульфонилхлорид (0.1 мл, 1.2 экв.) при этой же температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0-5°C. Затем добавляли 1-этил-1H-пиразол-3-амин (119 мг, 1 экв.) и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл), слои разделяли, и водный слой экстрагировали DCM (3x10 мл). Объединенный органический слой промывали 1 н. HCl (10 мл) с последующим добавлением насыщенного $NaHCO_3$ (10 мл) и затем рассола (10 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na2SO4, концентрировали с получением 304 мг указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: **(2S,4R)-N-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S3)**

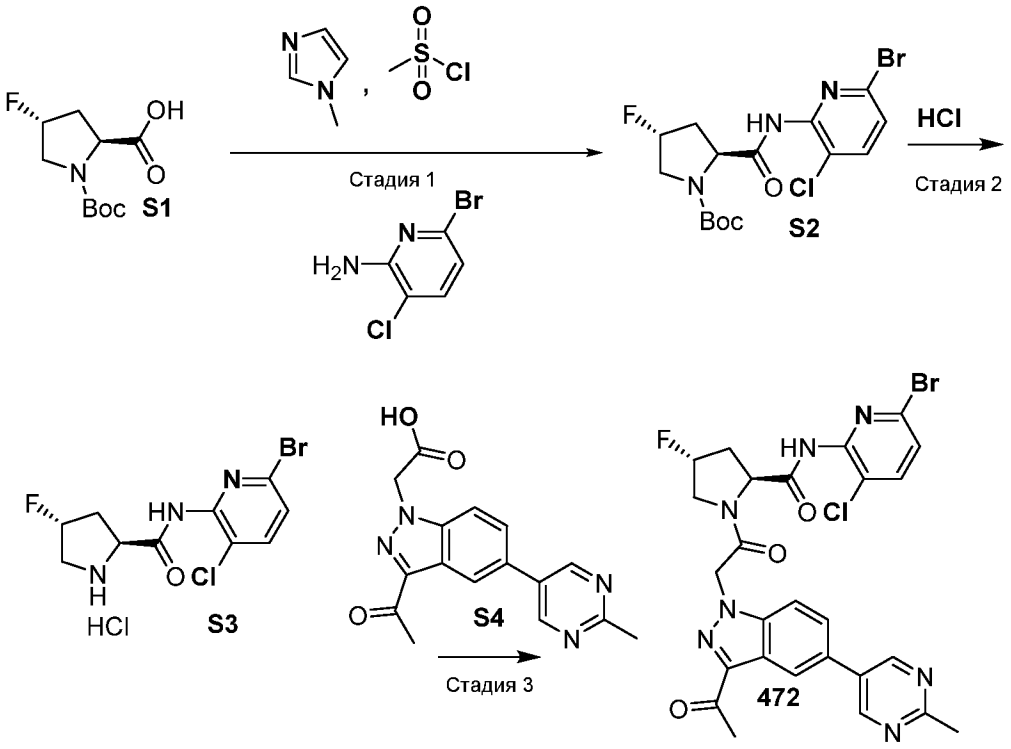
К трет-бутил (2S,4R)-2-((1-этил-1H-пиразол-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилату добавляли 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (463)

К перемешанному раствору (2S,4R)-N-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (HCl соль, 100 мг) в DMF (10 мл) добавляли **S4** (118 мг, 1.0 экв.), HATU (173 мг, 1.2 экв.) и DIEA (0.33 мл, 5.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na2SO4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) с выходом 93 мг (47%) **463**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 1.23 (t, 3H, J=7.2 Гц), 2.04-2.22 (m, 1H), 2.52-2.58 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.92-4.08 (m, 3H), 4.19-4.33 (m, 3H), 4.57 (t, 1H, J= 8.8 Гц), 5.46-5.85 (m, 3H), 6.38 (d, 1H, J=2.3 Гц), 7.56 (d, 1H, J=2.3 Гц), 7.79-7.89 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 10.60 (s, 1H); 19F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6 300K): (основной ротамер) δ -175.88 (1F). ЖХ (метод A): tR = 1.22 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M+H]+ 519.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-хлорпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (472)

Схема 349



Стадия 1: *трет*-Бутил (2S,4R)-2-((6-бром-3-хлорпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S2)

К перемешанному раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (250 мг, 1.07 ммоль) в 10 мл CH_2Cl_2 добавляли 1-метилимидазол (0.21 мл, 2.5 экв.) при 0-5°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0-5°C и затем добавляли метансульфонилхлорид (0.1 мл, 1.2 экв.) при этой же температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0-5°C. Затем добавляли 6-бром-3-хлорпиридин-2-амин (220 мг, 1 экв.) и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл), слои разделяли, и водный слой экстрагировали DCM (3x10 мл). Объединенный органический слой промывали 1 н. HCl (10 мл) с последующим добавлением насыщенного $NaHCO_3$ (10 мл) и затем рассола (10 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na_2SO_4, концентрировали и очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 5% CH_3OH в DCM, градиент) с получением 181 мг указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: **(2S,4R)-N-(6-бром-3-хлорпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S3)**

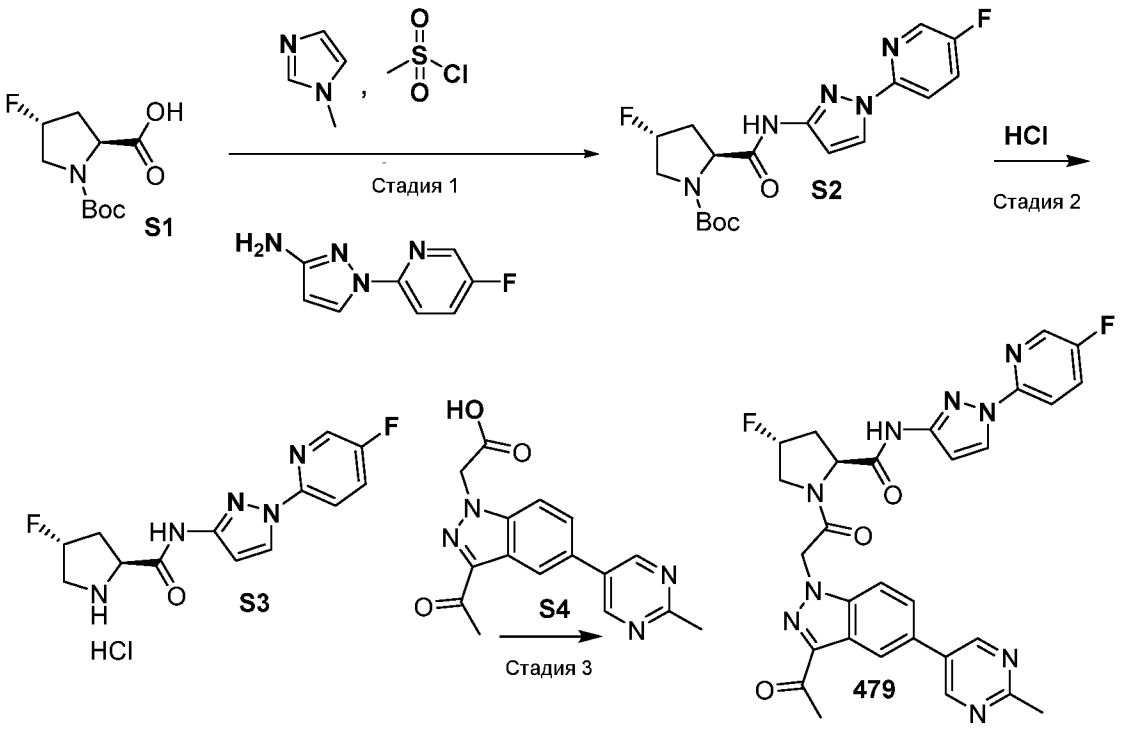
К трет-бутил (2S,4R)-2-((6-бром-3-хлорпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилату добавляли 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-хлорпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (472)

К перемешанному раствору (2S,4R)-N-(6-бром-3-хлорпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (HCl соль, 120 мг) в DMF (10 мл) добавляли **S4** (104 мг, 1.0 экв.), HATU (137 мг, 1.2 экв.) и DIEA (0.30 мл, 5.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) с выходом 124 мг (61%) **472**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.20-2.39 (m, 1H), 2.57-2.63 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.93-4.10 (m, 1H), 4.20-4.31 (m, 1H), 4.67 (t, 1H, J= 8.7 Гц), 5.49-5.91 (m, 3H), 7.36 (d, 1H, J=8.2 Гц), 7.79-7.90 (m, 2H), 8.17 (d, 1H, J=8.2 Гц), 8.45 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 10.58 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-$d_6$300K): (основной ротамер) δ -176.01 (1F). ЖХ (метод A): tR = 1.52 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M+H]+ 616.

(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-Метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(1-(5-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид (479)

Схема 350



Стадия 1: *трет*-Бутил (2S,4R)-4-фтор-2-((1-(5-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (S2)

К перемешанному раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (250 мг, 1.07 ммоль) в 10 мл CH2Cl2 добавляли 1-метилимидазол (0.21 мл, 2.5 экв.) при 0-5°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0-5°C и затем добавляли метансульфонилхлорид (0.1 мл, 1.2 экв.) при этой же температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0-5°C. Затем добавляли 1-(5-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-амин (191 мг, 1 экв.) и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл), слои разделяли, и водный слой экстрагировали DCM (3x10 мл). Объединенный органический слой промывали 1 н. HCl (10 мл) с последующим добавлением насыщенного $NaHCO_3$ (10 мл) и затем рассола (10 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na2SO4, концентрировали с получением 395 мг (количественный выход) указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: (2S,4R)-4-Фтор-N-(1-(5-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид (S3)

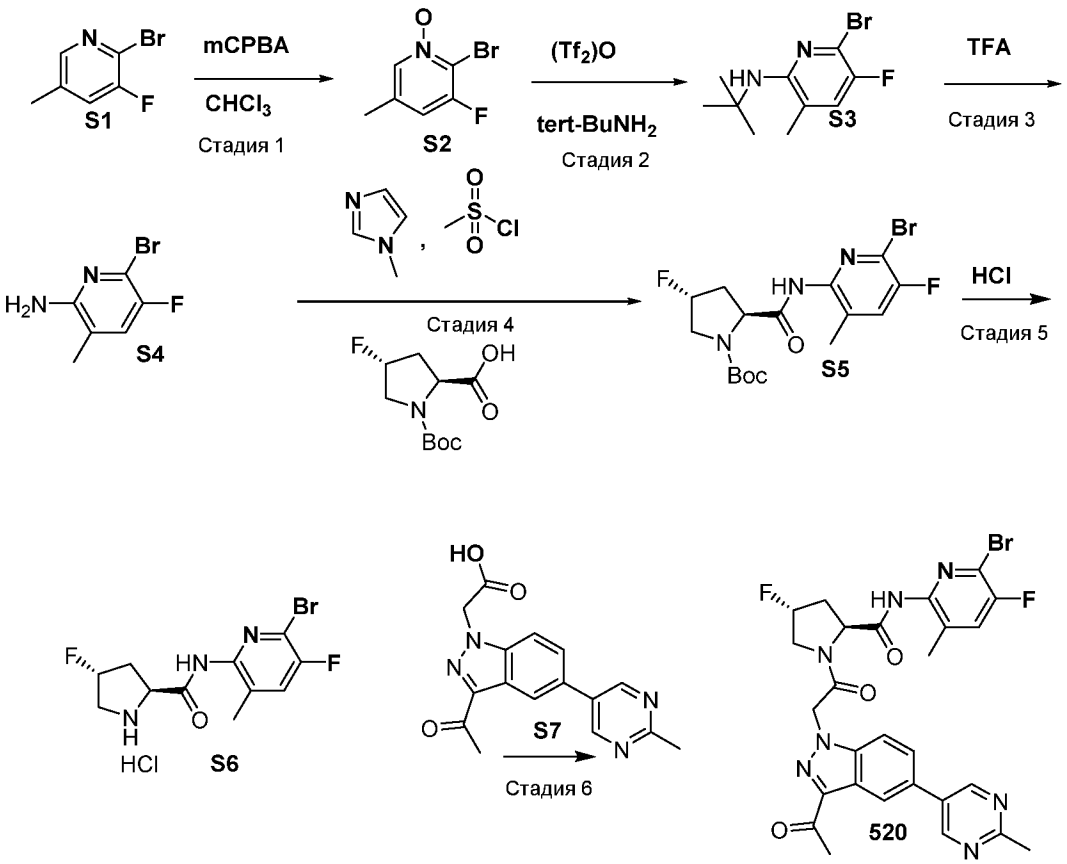
К трет-бутил (2S,4R)-4-фтор-2-((1-(5-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилату добавляли 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(1-(5-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид (479)

К перемешанному раствору (2S,4R)-4-фтор-N-(1-(5-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)пирролидин-2-карбоксамида (HCl соль, 150 мг) в DMF (12 мл) добавляли **S4** (141 мг, 1.0 экв.), HATU (205 мг, 1.2 экв.) и DIEA (0.40 мл, 5.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na2SO4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) с выходом 123 мг (47%) **479**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.09-2.28 (m, 1H), 2.57-2.63 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.96-4.11 (m, 1H), 4.20-4.31 (m, 1H), 4.65 (t, 1H, J= 8.9 Гц), 5.49-5.88 (m, 3H), 6.80 (d, 1H, J=2.8 Гц), 7.72-7.77 (m, 1H), 7.85-7.96 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 8.42-8.47 (m, 3H), 9.02 (s, 2H), 10.97 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6 300K): (основной ротамер) δ -131.81 (1F), -175.85 (1F). ЖХ (метод A): tR = 1.62 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M+H]+ 586.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (520)

Схема 351



Стадия 1: 2-Бром-3-фтор-5-метил-1-(1-оксиданил)-пиридин (S2)

К перемешанному раствору 2-бром-3-фтор-5-метилпиридина (284 мг) в $CHCl_3$ (15 мл) добавляли mCPBA (0.4 г, 1.3 экв.). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 4 часов до завершения реакции. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли 20 мл DCM и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (5x15 мл) до тех пор, пока в органическом слое не осталось кислоты. Реакционную смесь затем высушивали Na2SO4 и концентрировали под вакуумом для использования на следующей стадии.

Стадия 2: 6-Бром-N-(трет-бутил)-5-фтор-3-метилпиридин-2-амин (S3)

К перемешанному раствору 2-бром-3-фтор-5-метил-1-(1-оксиданил)-пиридина (200 мг, 0.97 ммоль) в DCM (15 мл), охлажденному до 0°C (ледяная баня), добавляли трет-бутиламин (0.51 мл, 5 экв.) и трифторуксусный ангидрид (0.18 мл, 1.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч, и добавляли больше обоих реагентов, если реакция не была завершена. Затем добавляли 15 мл насыщенного $NaHCO_3$ для нейтрализации. Органический слой отделяли. Реакционную смесь снова промывали 10 мл насыщенного $NaHCO_3$, рассолом (10 мл), высушивали и концентрировали. Сырой материал очищали с

помощью ISCO (силикагель, элюируя 30% EtOAc в гексанах) с получением 388 мг (40%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: 6-Бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-амин (S4)

К твердому 6-бром-N-(трет-бутил)-5-фтор-3-метилпиридин-2-амину добавляли 10 мл TFA, и реакционную смесь нагревали при 50°C до завершения реакции. Затем реакционную смесь концентрировали, растворяли в DCM (15 мл), промывали насыщенным $NaHCO_3$ до щелочной реакции (PH=9). Органический слой объединяли и высушивали Na2SO4 и концентрировали для использования на следующей стадии.

Стадия 4: *трет*-Бутил (2S,4R)-2-((6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S5)

К перемешанному раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (464 мг, 2.0 ммоль) в 20 мл CH2Cl2 добавляли 1-метилимидазол (0.40 мл, 2.5 экв.) при 0-5°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0-5°C и затем добавляли метансульфонилхлорид (0.2 мл, 1.2 экв.) при этой же температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0-5°C. Затем добавляли 6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-амин (412 мг, 1 экв.) и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду (15 мл), слои разделяли, и водный слой экстрагировали DCM (3x15 мл). Объединенный органический слой промывали 1 н. HCl (15 мл) с последующим добавлением насыщенного $NaHCO_3$ (15 мл) и затем рассола (10 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na2SO4, концентрировали и очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 5% MeOH в DCM, градиент) с получением 406 мг (48% выход) указанного в заголовке соединения в виде белого пенообразного твердого вещества.

Стадия 5: (2S,4R)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S6)

К трет-бутил (2S,4R)-2-((6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилату добавляли 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

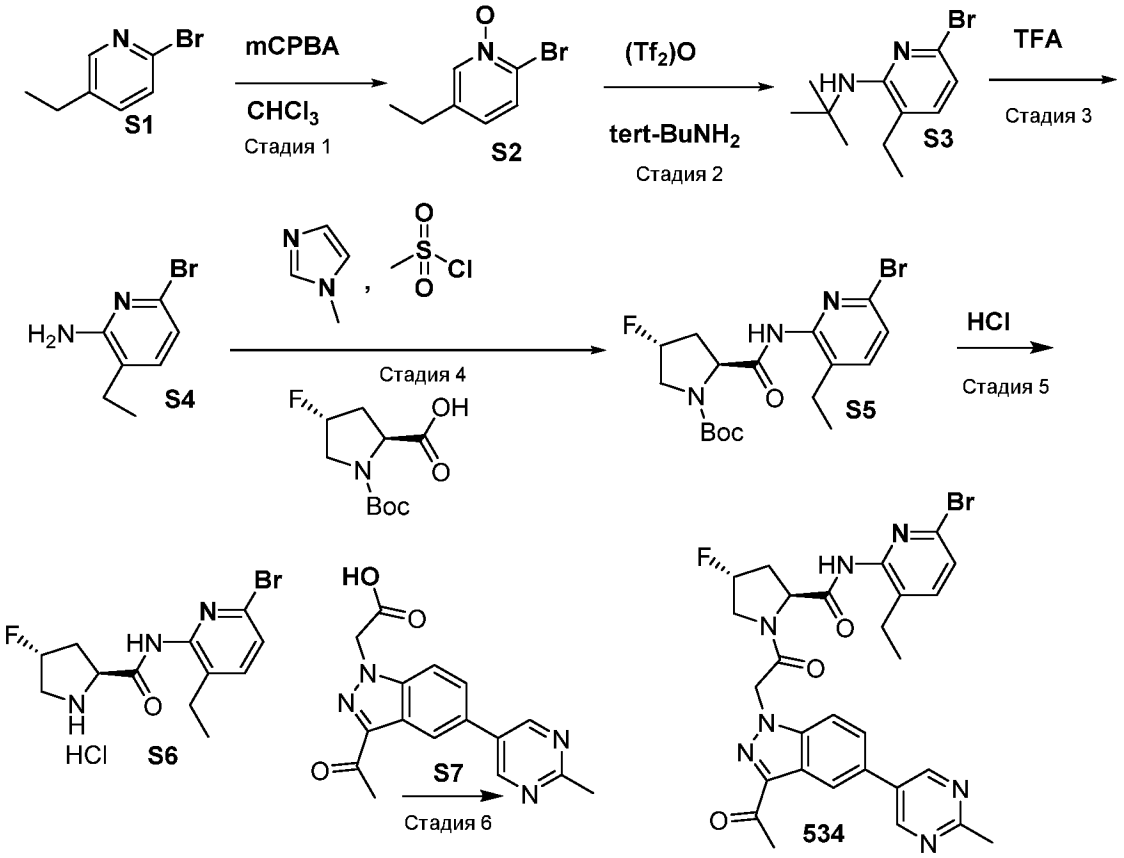
Стадия 6: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (520)

К перемешанному раствору (2S,4R)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (HCl соль, 200 мг) в DMF (12 мл) добавляли **S7** (143 мг, 1.0 экв.), HATU (210 мг, 1.2 экв.) и DIEA (0.4 мл, 5.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали

при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na2SO4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) с выходом 128 мг (47%) **520**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.04 (s, 3H), 2.11-2.25 (m, 1H), 2.57-2.63 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.96-4.11 (m, 1H), 4.20-4.31 (m, 1H), 4.59 (t, 1H, J= 8.4 Гц), 5.49-5.88 (m, 3H), 7.78-7.85 (m, 3H), 8.4 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 10.46 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6 300K): (основной ротамер) δ -119.06 (1F), -176.07 (1F). ЖХ (метод A): tR = 1.58 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M]+ 612.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-этилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (534)

Схема 352



Стадия 1: 2-Бром-5-этил-1-(1-оксиданил)-пиридин (S2)

К перемешанному раствору 2-бром-5-этилпиридина (1 г, 5 ммоль) в $CHCl_3$ (15 мл) добавляли mCPBA (1.7, 1.5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 4 часов до завершения реакции. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли 20 мл DCM и промывали

насыщенным раствором $NaHCO_3$ (5x15 мл) до тех пор, пока в органическом слое не осталось кислоты. Реакционную смесь затем высушивали Na2SO4 и концентрировали под вакуумом (1 г) для использования на следующей стадии.

Стадия 2: 6-Бром-N-(трет-бутил)-3-этилпиридин-2-амин (S3)

К перемешанному раствору 2-бром-5-этил-1-(1-оксиданил)-пиридина (1 г, 5 ммоль) в DCM (15 мл), охлажденному до 0°C (ледяная баня), добавляли трет-бутиламин (2.6 мл, 5 экв.) и трифторуксусный ангидрид (1.54 мл, 1.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч и добавляли больше обоих реагентов, если реакция не была завершена. Затем добавляли 15 мл насыщенного $NaHCO_3$ для нейтрализации. Органический слой отделяли. Реакционную смесь снова промывали 10 мл насыщенного $NaHCO_3$, рассолом (10 мл), высушивали и концентрировали. Сырой материал очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 30% EtOAc в гексанах) с получением 369 мг (37%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: 6-Бром-3-этилпиридин-2-амин (S4)

К твердому 6-бром-N-(трет-бутил)-3-этилпиридин-2-амину добавляли 10 мл TFA, и реакционную смесь нагревали при 50°C до завершения реакции. Затем реакционную смесь концентрировали, растворяли в DCM (15 мл), промывали насыщенным $NaHCO_3$ до щелочной реакции (PH=9). Органический слой объединяли и высушивали Na2SO4 и концентрировали для использования на следующей стадии.

Стадия 4: *трет*-Бутил (2S,4R)-2-((6-бром-3-этилпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S5)

К перемешанному раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (125 мг, 0.54 ммоль) в 8 мл CH2Cl2 добавляли 1-метилимидазол (0.11 мл, 2.5 экв.) при 0-5°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0-5°C и затем добавляли метансульфонилхлорид (0.05 мл, 1.2 экв.) при этой же температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0-5°C. Затем добавляли 6-бром-3-этилпиридин-2-амин (109 мг, 1 экв.) и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду (15 мл), слои разделяли, и водный слой экстрагировали DCM (3x15 мл). Объединенный органический слой промывали 1 н. HCl (15 мл) с последующим добавлением насыщенного $NaHCO_3$ (15 мл) и затем рассола (10 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na2SO4, концентрировали и очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 5% MeOH в DCM, градиент) с получением 235 мг

(количественный выход) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Стадия 5: **(2S,4R)-N-(6-бром-3-этилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S6)**

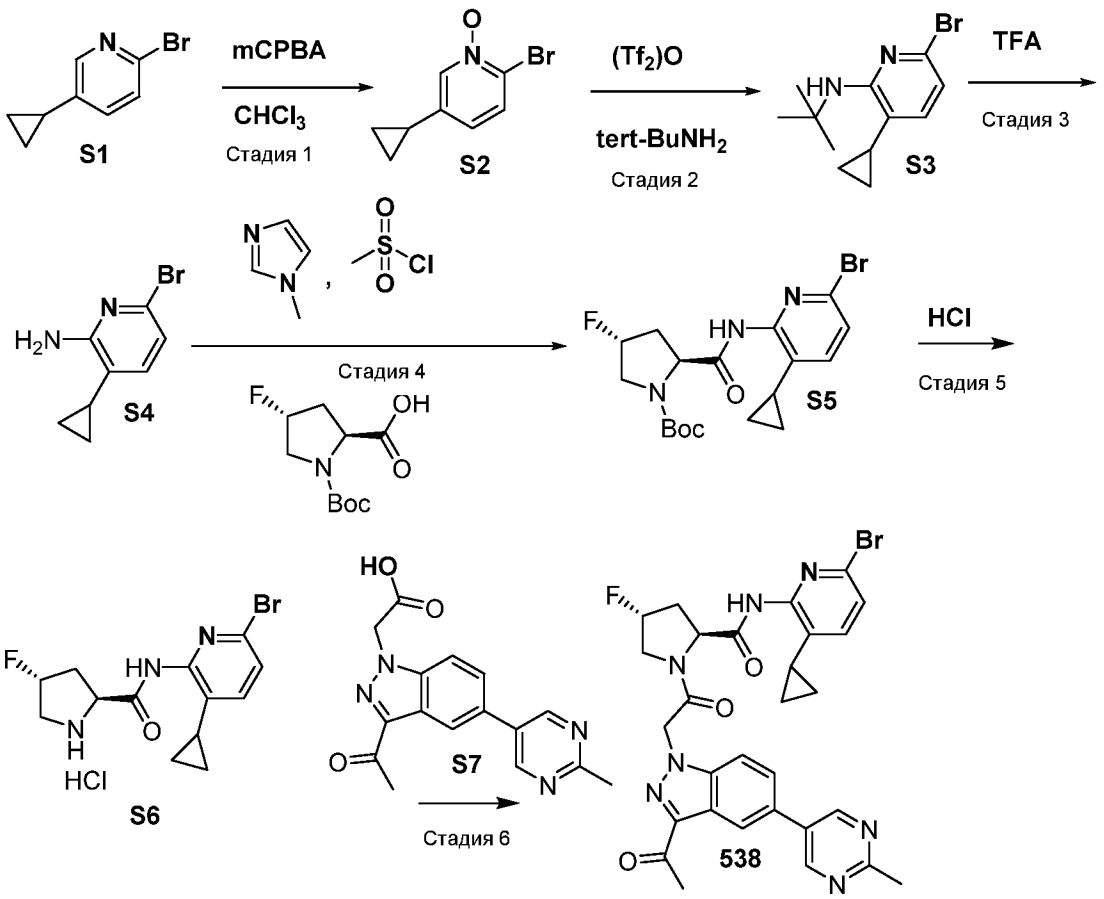
К трет-бутил (2S,4R)-2-((6-бром-3-этилпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилату добавляли 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

Стадия 6: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-этилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (534)

К перемешанному раствору (2S,4R)-N-(6-бром-3-этилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (HCl соль, 162 мг) в DMF (12 мл) добавляли **S7** (167 мг, 1.0 экв.), HATU (246 мг, 1.2 экв.) и DIEA (0.5 мл, 5.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na2SO4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) с выходом 107 мг (32%) **534**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 0.97 (t, 3H, J=7.7 Гц), 2.09-2.31 (m, 1H),2.39 (q, 2H, J=7.7 Гц), 2.57-2.63 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.96-4.11 (m, 1H), 4.20-4.31 (m, 1H), 4.61 (t, 1H, J= 8.3 Гц), 5.49-5.88 (m, 3H), 7.48 (d, 1H, J=8.0 Гц), 7.65 (d, 1H, J=8.0 Гц), 7.82-7.90 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 10.35 (s, 1H); 19F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6 300K): (основной ротамер) δ -176.07 (1F). ЖХ (метод A): tR = 1.62 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M]+ 612.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-циклопропилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (538)

Схема 353



Стадия 1: 2-Бром-5-циклопропил-1-(l1-оксиданил)-1l4-пиридин (S2)

К перемешанному раствору 2-бром-5-циклопропилпиридина (1 г, 5 ммоль) в $CHCl_3$ (15 мл) добавляли mCPBA (1.7, 1.5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 4 часов до завершения реакции. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли 20 мл DCM и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (5x15 мл) до тех пор, пока в органическом слое не осталось кислоты. Реакционную смесь затем высушивали Na2SO4 и концентрировали под вакуумом (1 г) для использования на следующей стадии.

Стадия 2: 6-Бром-N-(*трет*-бутил)-3-циклопропилпиридин-2-амин (S3)

К перемешанному раствору 2-бром-5-циклопропил-1-(l1-оксиданил)-1l4-пиридина (1 г, 5 ммоль) в DCM (15 мл), охлажденному до 0°C (ледяная баня), добавляли трет-бутиламин (2.6 мл, 5 экв.) и трифторуксусный ангидрид (1.54 мл, 1.1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч и добавляли больше обоих реагентов, если реакция не была завершена. Затем добавляли 15 мл насыщенного $NaHCO_3$ для нейтрализации. Органический слой отделяли. Реакционную смесь снова промывали 10 мл насыщенного $NaHCO_3$, рассолом (10 мл), высушивали и концентрировали. Сырой материал очищали с

помощью ISCO (силикагель, элюируя 30% EtOAc в гексанах) с получением 480 мг (36%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3: 6-Бром-3-циклопропилпиридин-2-амин (S4)

К твердому 6-бром-N-(трет-бутил)-3-циклопропилпиридин-2-амину добавляли 10 мл TFA, и реакционную смесь нагревали при 50°C до завершения реакции. Затем реакционную смесь концентрировали, растворяли в DCM (15 мл), промывали насыщенным $NaHCO_3$ до щелочной реакции (PH=9). Органический слой объединяли и высушивали Na2SO4 и концентрировали для использования на следующей стадии.

Стадия 4: *трет*-Бутил (2S,4R)-2-((6-бром-3-циклопропилпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S5)

К перемешанному раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (125 мг, 0.54 ммоль) в 8 мл CH2Cl2 добавляли 1-метилимидазол (0.11 мл, 2.5 экв.) при 0-5°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0-5°C и затем добавляли метансульфонилхлорид (0.05 мл, 1.2 экв.) при этой же температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0-5°C. Затем добавляли 6-бром-3-циклопропилпиридин-2-амин (115 мг, 1 экв.) и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду (15 мл), слои разделяли, и водный слой экстрагировали DCM (3x15 мл). Объединенный органический слой промывали 1 н. HCl (15 мл) с последующим добавлением насыщенного $NaHCO_3$ (15 мл) и затем рассола (10 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na2SO4, концентрировали и очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 5% MeOH в DCM, градиент) с получением 180 мг (78%) указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла.

Стадия 5: (2S,4R)-N-(6-бром-3-циклопропилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S6)

К трет-бутил (2S,4R)-2-((6-бром-3-циклопропилпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилату добавляли 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

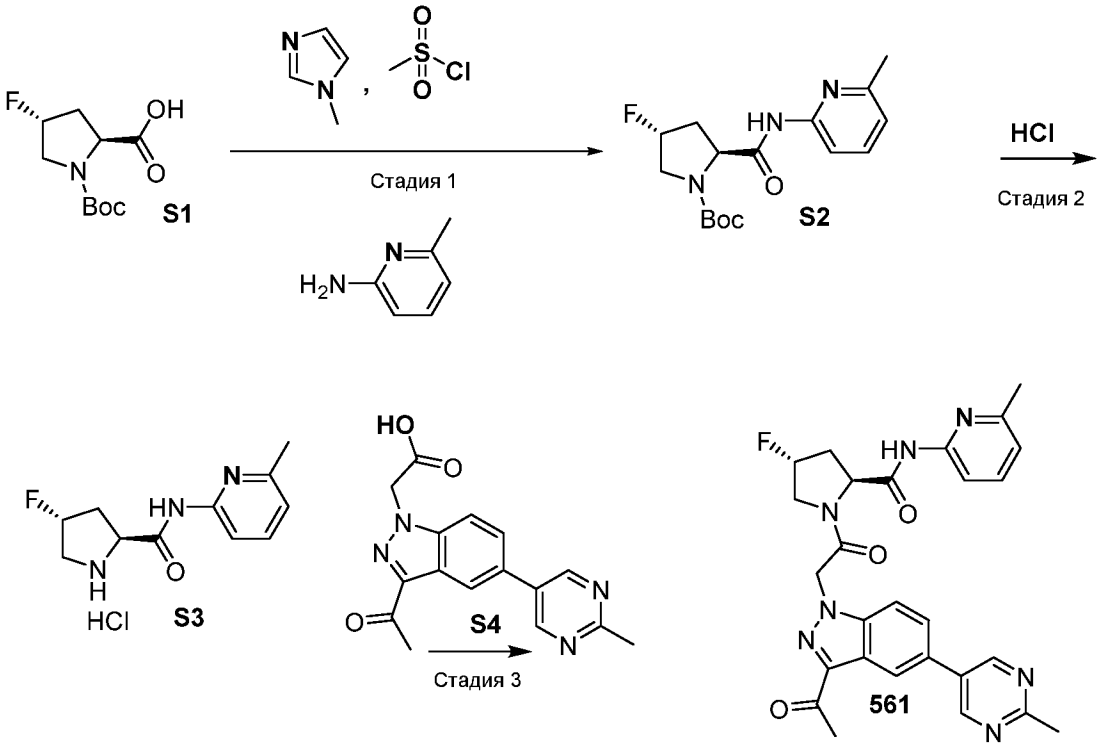
Стадия 6: (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-циклопропилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (538)

К перемешанному раствору (2S,4R)-N-(6-бром-3-циклопропилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (HCl соль, 153 мг) в DMF (15 мл) добавляли **S7** (130 мг, 1.0 экв.), HATU (192 мг, 1.2 экв.) и DIEA (0. 4 мл, 5.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали

при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na2SO4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) с выходом 111 мг (43%) **538**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 0.45-0.82 (m, 4H), 1.72-1.83 (m, 1H), 2.09-2.31 (m, 1H), 2.57-2.63 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.96-4.11 (m, 1H), 4.20-4.31 (m, 1H), 4.61 (t, 1H, J= 8.3 Гц), 5.49-5.88 (m, 3H), 7.30 (d, 1H, J=8.0 Гц), 7.39 (d, 1H, J=8.0 Гц), 7.79-7.91 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 10.41 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6 300K): (основной ротамер) δ -176.01 (1F). ЖХ (метод A): tR = 1.62 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M]+ 620.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(6-метилпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (561)

Схема 354



Стадия 1: *трет*-Бутил (2S,4R)-4-фтор-2-((6-метилпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (S2)

К перемешанному раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (125 мг, 0.54 ммоль) в 8 мл CH2Cl2 добавляли 1-метилимидазол (0.11 мл, 2.5 экв.) при 0-5°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0-5°C и затем добавляли метансульфонилхлорид (0.05 мл, 1.2 экв.) при этой же

температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0-5°C. Затем добавляли 6-метилпиридин-2-амин (58 мг, 1 экв.) и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду (15 мл), слои разделяли, и водный слой экстрагировали DCM (3x15 мл). Объединенный органический слой промывали 1 н. HCl (15 мл) с последующим добавлением насыщенного $NaHCO_3$ (15 мл) и затем рассола (10 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na2SO4, концентрировали и очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 5% MeOH в DCM, градиент) с получением 171 мг (99%) указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла.

Стадия 2: **(2S,4R)-4-Фтор-N-(6-метилпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (S3)**

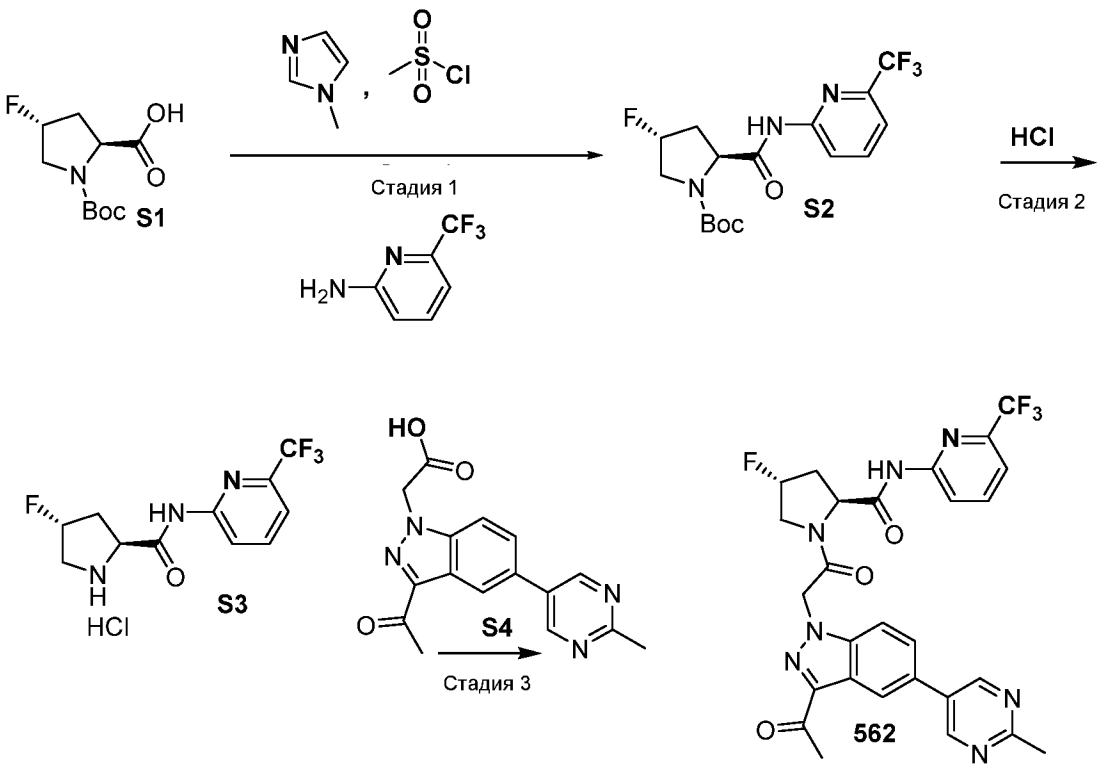
К трет-бутил (2S,4R)-4-фтор-2-((6-метилпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилату добавляли 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(6-метилпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (561)

К перемешанному раствору (2S,4R)-4-фтор-N-(6-метилпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (HCl соль, 139 мг) в DMF (15 мл) добавляли **S4** (167 мг, 1.0 экв.), HATU (246 мг, 1.2 экв.) и DIEA (0.5 мл, 5.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na2SO4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) с выходом 149 мг (55%) **561**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) 2.09-2.25 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.57-2.63 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.96-4.11 (m, 1H), 4.20-4.31 (m, 1H), 4.61 (t, 1H, J= 8.3 Гц), 5.49-5.88 (m, 3H), 6.94 (d, 1H, J=7.2 Гц), 7.56-7.59 (m, 1H), 7.76-7.91 (m, 3H), 8.43 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 10.58 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6 300K): (основной ротамер) δ -175.64 (1F). ЖХ (метод A): tR = 1.35 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M+H]+ 516.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (562)

Схема 355



Стадия 1: *трет*-Бутил (2S,4R)-4-фтор-2-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (S2)

К перемешанному раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (125 мг, 0.54 ммоль) в 8 мл CH2Cl2 добавляли 1-метилимидазол (0.11 мл, 2.5 экв.) при 0-5°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0-5°C и затем добавляли метансульфонилхлорид (0.05 мл, 1.2 экв.) при этой же температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0-5°C. Затем добавляли 6-(трифторметил)пиридин-2-амин (88 мг, 1 экв.) и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду (15 мл), слои разделяли, и водный слой экстрагировали DCM (3x15 мл). Объединенный органический слой промывали 1 н. HCl (15 мл) с последующим добавлением насыщенного $NaHCO_3$ (15 мл) и затем рассола (10 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na2SO4, концентрировали и очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 5% MeOH в DCM, градиент) с получением 200 мг (99%) указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла.

Стадия 2: (2S,4R)-4-Фтор-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (S3)

К трет-бутил (2S,4R)-4-фтор-2-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилату добавляли 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный в результате раствор

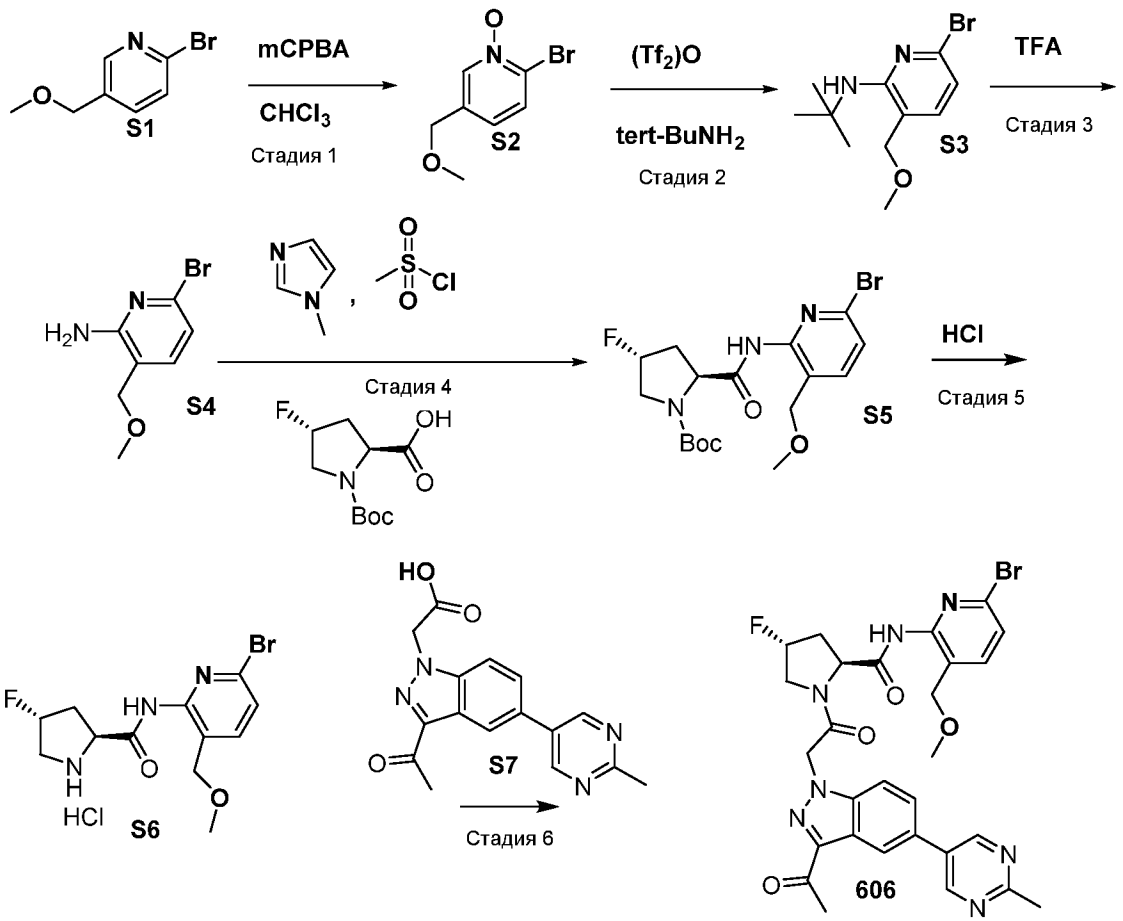
перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (562)

К перемешанному раствору (2S,4R)-4-фтор-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (HCl соль, 169 мг) в DMF (15 мл) добавляли **S4** (167 мг, 1.0 экв.), HATU (246 мг, 1.2 экв.) и DIEA (0.5 мл, 5.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na2SO4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) с выходом 154 мг (51%) **562**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) 2.09-2.29 (m, 1H), 2.57-2.63 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.96-4.11 (m, 1H), 4.20-4.31 (m, 1H), 4.61 (t, 1H, J= 8.3 Гц), 5.49-5.88 (m, 3H), 7.58 (d, 1H, J=7.6 Гц), 7.76-7.88 (m, 2H), 8.02-8.09 (m, 1H), 8.29 (d, 1H, J=8.4 Гц), 8.44 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 11.12 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6 300K): (основной ротамер) δ -66.64 (3F), -175.61 (1F). ЖХ (метод A): tR = 1.81 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M+H]+ 570.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (606)

Схема 356



Стадия 1: 2-Бром-5-(метоксиметил)пиридин N-оксид (S2)

К перемешанному раствору 2-бром-5-(метоксиметил)пиридина (2.4 г, 5 ммоль) в $CHCl_3$ (15 мл) добавляли mCPBA (5.3, 2.0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 4 часов до завершения реакции. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли 20 мл DCM и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (5x15 мл) до тех пор, пока в органическом слое не осталось кислоты. Реакционную смесь затем высушивали Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом (1.3 г очищенногомасла розового цвета) для использования на следующей стадии.

Стадия 2: 6-Бром-N-(*трет*-бутил)-3-метоксиметилпиридин-2-амин (S3)

К перемешанному раствору 2-бром-5-(метоксиметил)пиридин-N-оксида (1.3 г, 6 ммоль) в DCM (40 мл), охлажденному до 0°C (ледяная баня), добавляли трет-бутиламин (3.1 мл, 5 экв.) и трифторуксусный ангидрид (3 мл, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли 20 мл DCM и нейтрализовали 30 мл насыщенного $NaHCO_3$. Органический слой отделяли. Реакционную смесь снова промывали 30 мл насыщенного $NaHCO_3$, рассолом (10 мл), высушивали и концентрировали. Сырой материал очищали с

помощью ISCO (силикагель, элюируя 50% EtOAc в гексанах) с получением 799 мг (49%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3: 6-Бром-3-циклопропилпиридин-2-амин (S4)

К твердому 6-бром-N-(трет-бутил)-3-метоксиметилпиридин-2-амину добавляли 20 мл TFA, и реакционную смесь нагревали при 50°C до завершения реакции. Затем реакционную смесь концентрировали, растворяли в DCM (15 мл), промывали насыщенным $NaHCO_3$ до щелочной реакции (PH=9). Органический слой объединяли и высушивали Na2SO4 и концентрировали для использования на следующей стадии.

Стадия 4*: трет*-Бутил (2S,4R)-2-((6-бром-3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S5)

К перемешанному раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (125 мг, 0.54 ммоль) в 8 мл CH2Cl2 добавляли 1-метилимидазол (0.11 мл, 2.5 экв.) при 0-5°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0-5°C и затем добавляли метансульфонилхлорид (0.05 мл, 1.2 экв.) при этой же температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0-5°C. Затем добавляли 6-бром-3-(метоксиметил)пиридин-2-амин (116 мг, 1 экв.) и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду (15 мл), слои разделяли, и водный слой экстрагировали DCM (3x15 мл). Объединенный органический слой промывали 1 н. HCl (15 мл) с последующим добавлением насыщенного $NaHCO_3$ (15 мл) и затем рассола (10 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na2SO4, концентрировали и очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 5% MeOH в DCM, градиент) с получением 201 мг (86%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Стадия 5: (2S,4R)-N-(6-бром-3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S6)

К трет-бутил (2S,4R)-2-((6-бром-3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилату добавляли 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

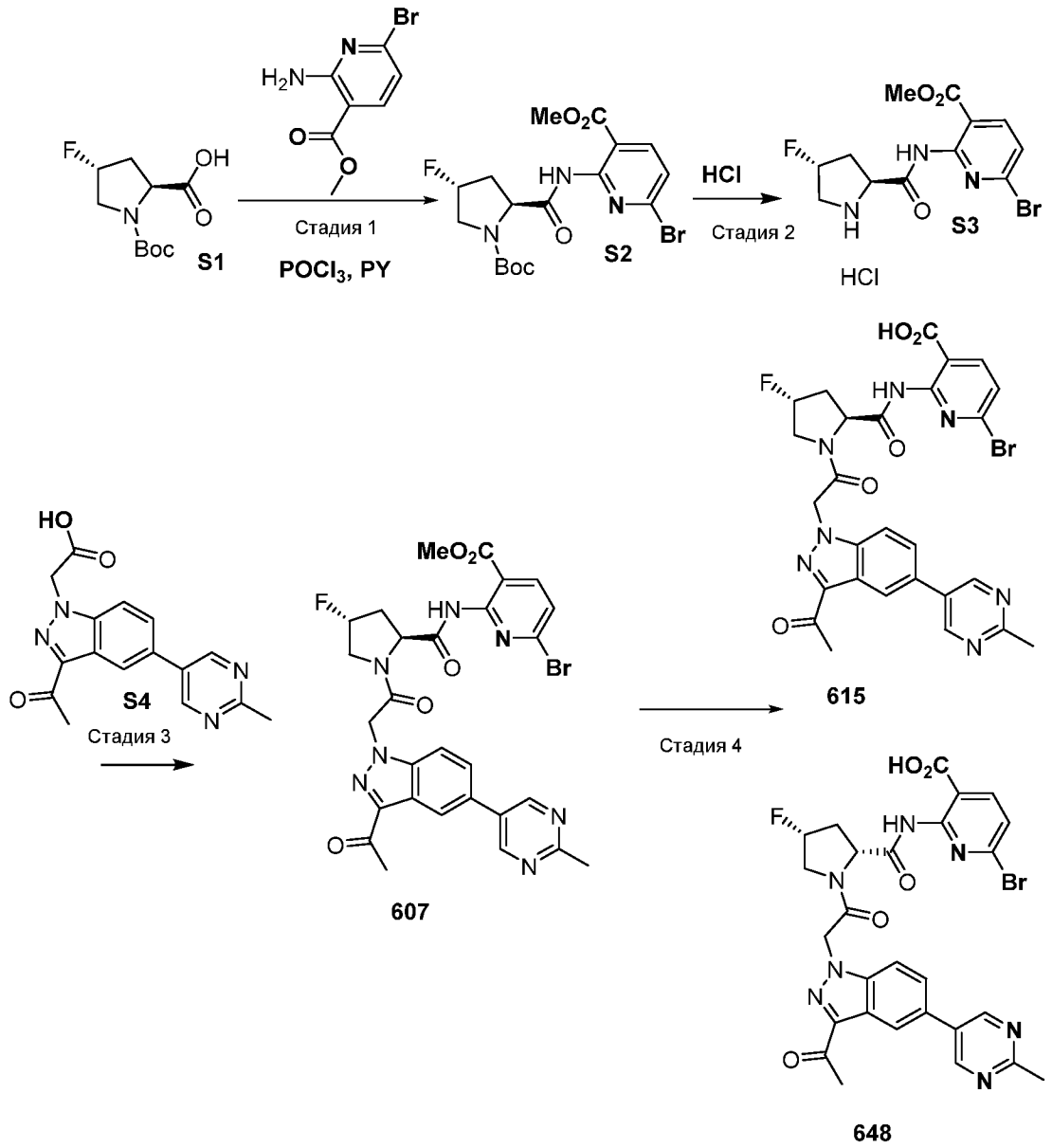
Стадия 6: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (606)

К перемешанному раствору (2S,4R)-N-(6-бром-3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (HCl соль, 199 мг) в DMF (15 мл) добавляли **S7** (167 мг, 1.0 экв.), HATU (246 мг, 1.2 экв.) и DIEA (0. 5 мл, 5.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали

при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (20 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na2SO4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) с выходом 155 мг (46%) **606**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.09-2.31 (m, 1H), 2.57-2.63 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.96-4.11 (m, 3H), 4.20-4.31 (m, 1H), 4.61 (t, 1H, J= 8.3 Гц), 5.49-5.88 (m, 3H), 7.53 (d, 1H, J=8.0 Гц), 7.74 (d, 1H, J=8.0 Гц), 7.79-7.91 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 10.64 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6 300K): (основной ротамер) δ -175.95 (1F). ЖХ (метод A): tR = 1.53 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M]+ 624.

Метил 2-((2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)-6-бромникотинат (607), 2-((2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)-6-бромникотиновая кислота (615) и 2-((2R,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)-6-бромникотиновая кислота (648)

Схема 357



Стадия 1*:* Метил 6-бром-2-((2S,4R)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)никотинат (S2)

К перемешанному раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (128 мг, 0.55 ммоль) и метил 2-амино-6-бромникотината (126 мг, 1 экв.) в 10 мл CH_2Cl_2 добавляли пиридин (0.22 мл, 5 экв.), охлаждали до 0-5°C, добавляли $POCl_3$ по каплям (0.051 мл, 1.0 экв.) при этой же температуре в атмосфере азота. После добавления реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали до завершения реакции. Смесь разбавляли 10 мл DCM, добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ и перемешивали некоторое время. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали DCM (1x15 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (10 мл). Объединенный

органический слой высушивали над Na_2SO_4, концентрировали и очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 5% MeOH в DCM, градиент) с получением 74 мг (30%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Стадия 2: **Метил 6-бром-2-((2S,4R)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)никотинат (S3)**

К метил 6-бром-2-((2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)никотинату добавляли 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

Стадия 3: Метил 2-((2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)-6-бромникотинат (607)

К перемешанному раствору метил 6-бром-2-((2S,4R)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)никотината (HCl соль, 63 мг) в DMF (8 мл) добавляли **S4** (51 мг, 1.0 экв.), HATU (73 мг, 1.2 экв.) и DIEA (0. 14 мл, 5.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (20 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na2SO4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) с выходом 77 мг (69%, белое твердое вещество) **607**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.05-2.19 (m, 1H), 2.51-2.58 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.92-4.11 (m, 3H), 4.15-4.31 (m, 1H), 4.62 (t, 1H, J= 8.2 Гц), 5.49-5.88 (m, 3H), 7.41 (d, 1H, J=8.0 Гц), 7.72-7.88 (m, 2H), 7.84 (d, 1H, J=8.0 Гц), 8.36 (s, 1H), 8.97 (s, 2H), 11.07 (s, 1H); 19F ЯМР (376 МГц, DMSO-$d_6$300K): (основной ротамер) δ -175.85 (1F). ЖХ (метод A): tR = 1.67 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M]+ 638.

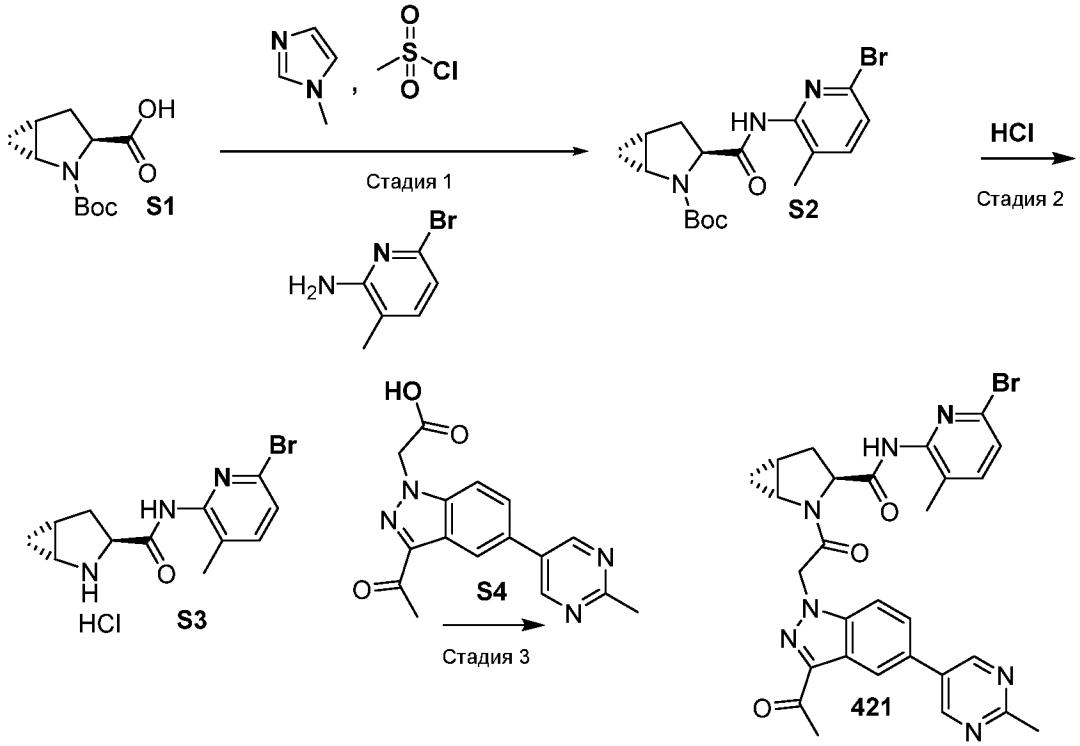
Стадия 4: 2-((2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)-6-бромникотиновая кислота (615) и 2-((2R,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-Метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)-6-бромникотиновая кислота (648)

К перемешанному раствору метил 2-((2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)-6-бромникотината в THF (1 мл) добавляли водный раствор LiOH (4 мг LiOH, вода 0.6 мл) и перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. На ЖХ/МС наблюдалось 2 пика с одинаковой массой. Концентрировали и очищали с помощью ВЭЖХ (C18, элюируя водой/ACN) с получением **615** (15 мг) и **648** (9 мг). ^{1}H ЯМР-0145518 (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.01-

2.07 (m, 1H), 2.51-2.58 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.86-4.00 (m, 3H), 4.15-4.25 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 5.42-5.83 (m, 3H), 7.42 (d, 1H, J=7.9 Гц), 7.72-7.81(m, 2H), 7.96 (d, 1H, J=7.9 Гц), 8.36 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 11.05 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-$d_6$300K): (основной ротамер) δ -175.73 (1F). ЖХ (метод A): tR = 1.28 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M]+ 624. ^{1}H ЯМР-0145580 (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.25-2.37 (m, 1H), 2.51-2.58 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.51-3.85 (m, 3H), 4.02-4.21 (m, 1H), 4.72 (d, 1H, J=10.7 Гц), 5.13-5.64 (m, 3H), 7.40 (d, 1H, J=8.1 Гц), 7.68-7.84(m, 2H), 8.08 (d, 1H, J=8.1 Гц), 8.37 (s, 1H), 8.94 (s, 2H), 11.27 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-$d_6$300K): (основной ротамер) δ -171.32 (1F). ЖХ (метод A): tR = 1.19 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M]+ 624.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (421)

Схема 358



Стадия 1: *трет*-Бутил (1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (S2)

К перемешанному раствору (1R,3S,5R)-2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (261 мг, 1.16 ммоль) в 15 мл CH_2Cl_2 добавляли 1-метилимидазол (0.23 мл, 2.5 экв.) при 0-5°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0-5°C и затем добавляли метансульфонилхлорид (0.11 мл, 1.2 экв.) при этой же

температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0-5°C. Затем добавляли 6-бром-3-метилпиридин-2-амин (217 мг, 1 экв.) и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл), слои разделяли, и водный слой экстрагировали DCM (3x10 мл). Объединенный органический слой промывали 1 н. HCl (10 мл) с последующим добавлением насыщенного $NaHCO_3$ (10 мл) и затем рассола (10 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na2SO4, концентрировали с получением 371 мг (94% выход) указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (S3)

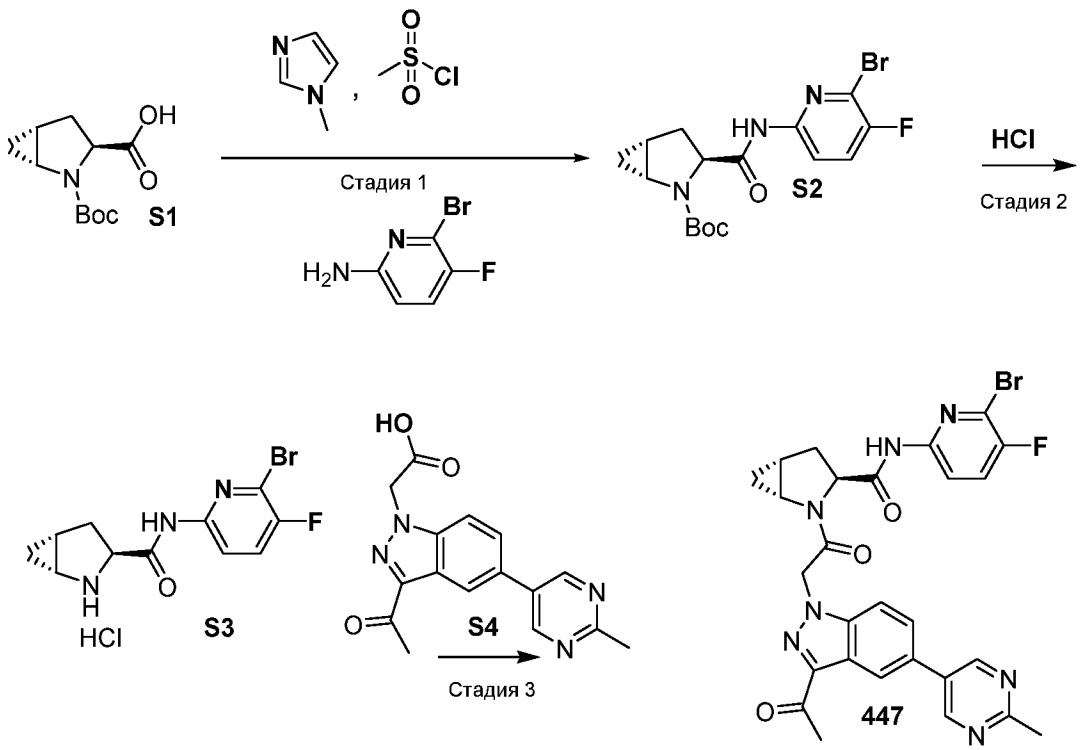
К трет-бутил (1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилату добавляли 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

Стадия 3: (1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (421)

К перемешанному раствору (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (HCl соль, 196 мг) в DMF (12 мл) добавляли **S4** (182 мг, 1.0 экв.), HATU (265 мг, 1.2 экв.) и DIEA (0.50 мл, 5.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na2SO4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) с выходом 126 мг (37%) **421**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 0.85-0.90 (m, 1H), 1.02-1.09 (m, 1H), 1.91-2.01 (m. 1H), 2.04 (s, 3H), 2.21-2.44 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.80-3.85 (m, 1H), 4.40-4.45 (m, 1H), 5.63 (d, 1H, J=17.22 Гц), 5.96 (d, 1H, J=17.22 Гц), 7.45 (d, 1H, J=8.2 Гц), 7.63 (d, 1H, J=8.2 Гц), 7.89 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 10.28 (s, 1H); ЖХ (метод A): tR = 1.59 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M]+ 589.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фторпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (447)

Схема 359



Стадия 1: *трет*-Бутил (1R,3S,5R)-3-((6-бром-5-фторпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (S2)

К перемешанному раствору (1R,3S,5R)-2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (257 мг, 1.07 ммоль) в 10 мл CH_2Cl_2 добавляли 1-метилимидазол (0.21 мл, 2.5 экв.) при 0-5°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0-5°C и затем добавляли метансульфонилхлорид (0.1 мл, 1.2 экв.) при этой же температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0-5°C. Затем добавляли 6-бром-5-фторпиридин-2-амин (200 мг, 1 экв.) и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл), слои разделяли, и водный слой экстрагировали DCM (3x10 мл). Объединенный органический слой промывали 1 н. HCl (10 мл) с последующим добавлением насыщенного $NaHCO_3$ (10 мл) и затем рассола (10 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na_2SO_4, концентрировали с получением 395 мг указанного в заголовке соединения (количественный выход).

Стадия 2: (1R,3S,5R)-N-(6-бром-5-фторпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (S3)

К трет-бутил (1R,3S,5R)-3-((6-бром-5-фторпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилату (продукт со стадии 1) добавляли 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в

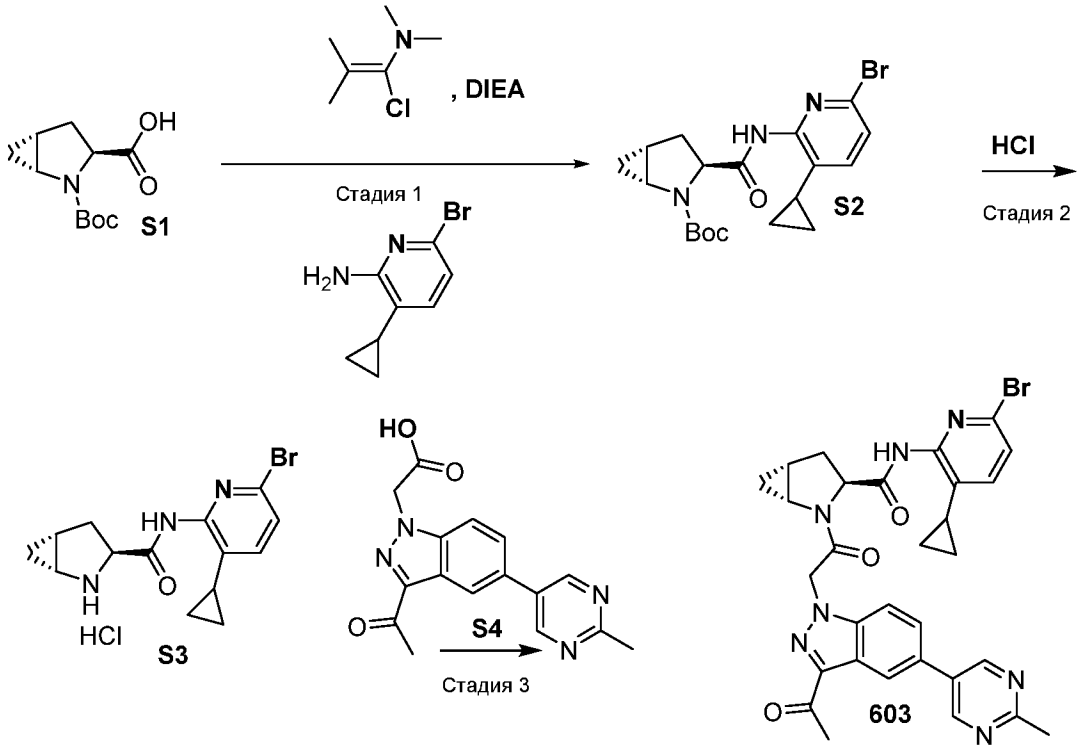
течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

Стадия 3: (1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фторпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (447)

К перемешанному раствору (1R,3S,5R)-N-(6-бром-5-фторпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (HCl соль, 64 мг) в DMF (10 мл) добавляли **S4** (59 мг, 1.05 экв.), HATU (87 мг, 1.2 экв.) и DIEA (0.16 мл, 5.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (10 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na2SO4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) с выходом 42 мг (38%) **447**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 0.75-0.84 (m, 1H), 1.02-1.09 (m, 1H), 1.82-1.94 (m, 1H), 2.18-2.35 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.85-3.95 (m, 1H), 4.41-4.48 (m, 1H), 5.61 (d, 1H, J=17.22 Гц), 5.97 (d, 1H, J=17.22 Гц), 7.75-7.83 (m, 3H), 8.06-8.09 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 10.82 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6 300K): (основной ротамер) δ -120.92 (1F) ЖХ (метод A): tR = 1.88 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M]+ 592.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-циклопропил-пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (603)

Схема 360



Стадия 1: *трет*-Бутил (1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-циклопропилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (S2)

К ледяному раствору (1R,3S,5R)-2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (128 мг, 1.1 ммоль) в 6 мл CH_2Cl_2 добавляли по каплям 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (0.07 мл, 1.1 экв.) с перемешиванием. Перемешивание продолжали в течение 3 часов при этой же температуре. Затем добавляли 6-бром-3-циклопропилпиридин-2-амин (235 мг, 1.0 экв.) с последующим добавлением 0.30 мл (3 экв.) основания Хунига. Охлаждающую баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Растворитель совыпаривали с 5 мл MeOH, и остаток очищали с помощью ISCO (элюируя этилацетатом в гексане, градиент) с получением 230 мг (50%) трет-бутил (1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-циклопропилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата.

Стадия 2: (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-циклопропил-пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (S3)

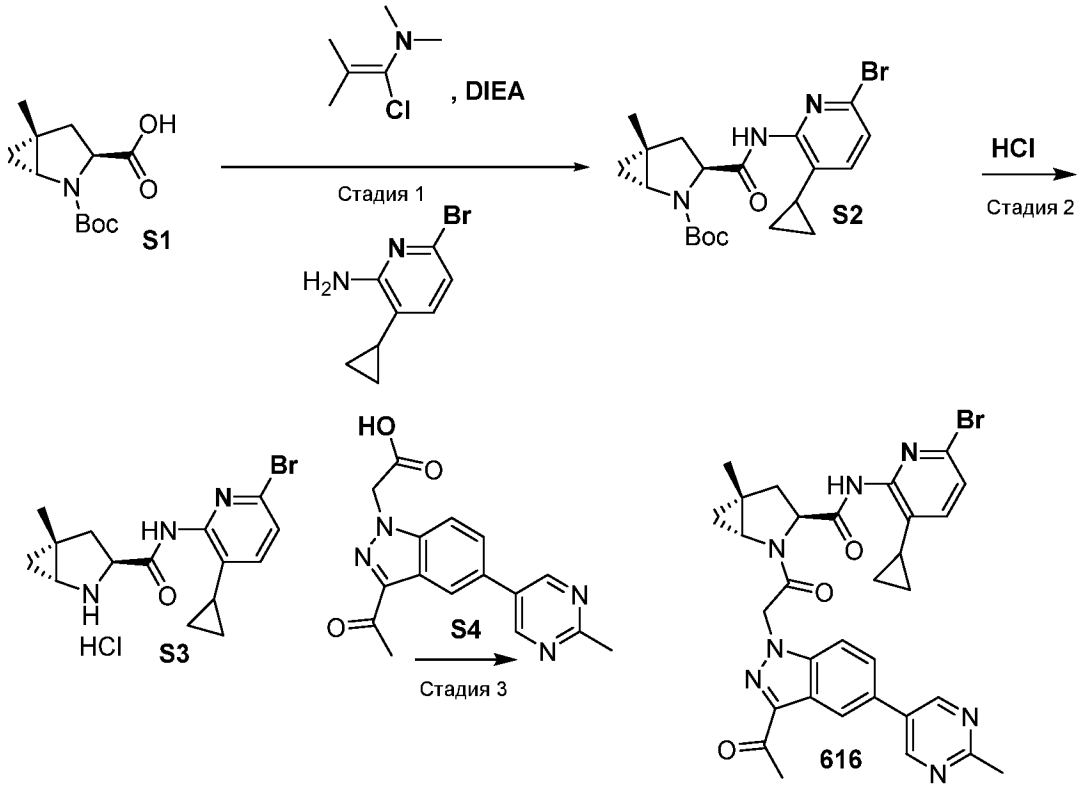
К трет-бутил (1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-циклопропилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилату добавляли 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

Стадия 3: (1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-циклопропил-пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (603)

К перемешанному раствору (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-циклопропил-пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (HCl соль, 173 мг) в DMF (5 мл) добавляли **S4** (149 мг), HATU (219 мг, 1.2 экв.) и DIEA (0.43 мл, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na2SO4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) с выходом 129 мг (44%) указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 0.75-0.84 (m, 4H), 1.05-1.11 (m, 2H), 1.82-1.94 (m, 2H), 2.22-2.41 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.85-3.95 (m, 1H), 4.41-4.48 (m, 1H), 5.58 (d, 1H, J=17.1Гц), 5.89 (d, 1H, J=17.1Гц), 7.32-7.45 (m, 2H), 7.92 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 10.19 (s, 1H); ЖХ (метод A): tR = 1.78 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M]+ 614.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-циклопропил-пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (616)

Схема 361



Стадия 1: *трет*-Бутил (1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-циклопропилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (S2)

К ледяному раствору (1R,3S,5R)-2-(трет-бутоксикарбонил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (128 мг, 0.42 ммоль) в 6 мл CH_2Cl_2 добавляли по каплям 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (0.03 мл, 1.1 экв.) с перемешиванием. Перемешивание продолжали в течение 3 часов при этой же температуре. Затем добавляли 6-бром-3-циклопропилпиридин-2-амин (89 мг, 1.0 экв.) с последующим добавлением 0.11 мл (3 экв.) основания Хунига. Охлаждающую баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Растворитель совыпаривали с 5 мл MeOH, и остаток очищали с помощью ISCO (элюируя этилацетатом в гексане, градиент) с получением 180 мг трет-бутил (1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-циклопропилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата.

Стадия 2: (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-циклопропил-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (S3)

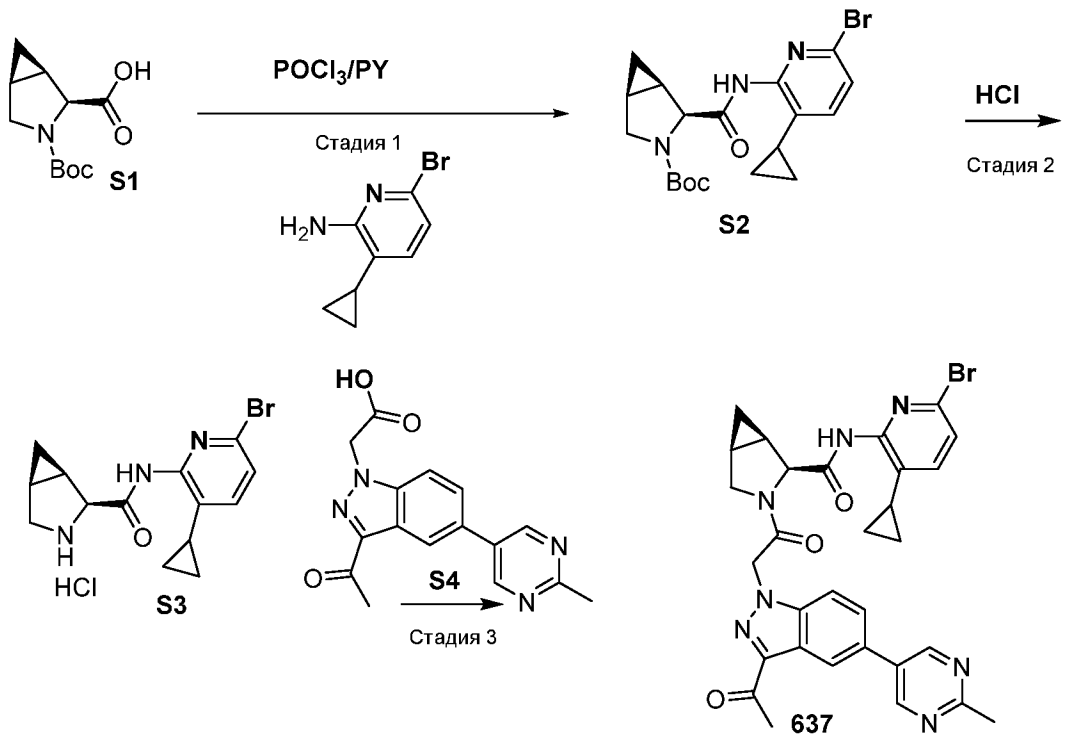
К трет-бутил (1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-циклопропилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилату добавляли 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

Стадия 3: (1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-циклопропил-пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (616)

К перемешанному раствору (1R,3S,5R)-N-(6-бром-3-циклопропил-пиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (HCl соль, 180 мг) в DMF (5 мл) добавляли **S4** (130 мг), HATU (192 мг, 1.2 экв.) и DIEA (0.36 мл, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) с выходом 152 мг (58%) указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 0.52-0.60 (m, 2H), 0.73-0.79 (m, 2H), 1.01-1.08 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.74-1.85 (m, 1H), 2.02-2.13 (m, 1H), 2.55-2.59 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.61-3.66 (m, 1H), 4.44-4.51 (m, 1H), 5.55 (d, 1H, J=17.0 Гц), 5.85 (d, 1H, J=17.0 Гц), 7.32 (d, 1H, J=8.4), 7.42 (d, 1H, J=8.4 Гц), 8.45 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 10.20 (s, 1H); ЖХ (метод A): tR = 1.97 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M]+ 628.

1R,2S,5S)-3-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-циклопропилпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (637)

Схема 362



Стадия 1: *трет*-Бутил (1R,2S,5S)-2-((6-бром-3-циклопропилпиридин-2-ил)карбамоил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (S2)

К перемешанному раствору (1R,2S,5S)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновой кислоты (223 мг, 1.0 ммоль) и 6-бром-3-циклопропилпиридин-2-амина (214 мг, 1 экв.) в 10 мл CH_2Cl_2 добавляли пиридин (0.40 мл, 5 экв.), охлаждали до 0-5°C, добавляли $POCl_3$ по каплям (0.10 мл, 1.0 экв.) при этой же температуре в атмосфере азота. После добавления реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали до завершения реакции. Смесь разбавляли 10 мл DCM, добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ и перемешивали некоторое время. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали DCM (1x15 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (10 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na_2SO_4, концентрировали и очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 5% MeOH в DCM, градиент) с получением 420 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Стадия 2: (1R,2S,5S)-N-(6-бром-3-циклопропилпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (S3)

К трет-бутил (1R,2S,5S)-2-((6-бром-3-циклопропилпиридин-2-ил)карбамоил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилату добавляли 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный в

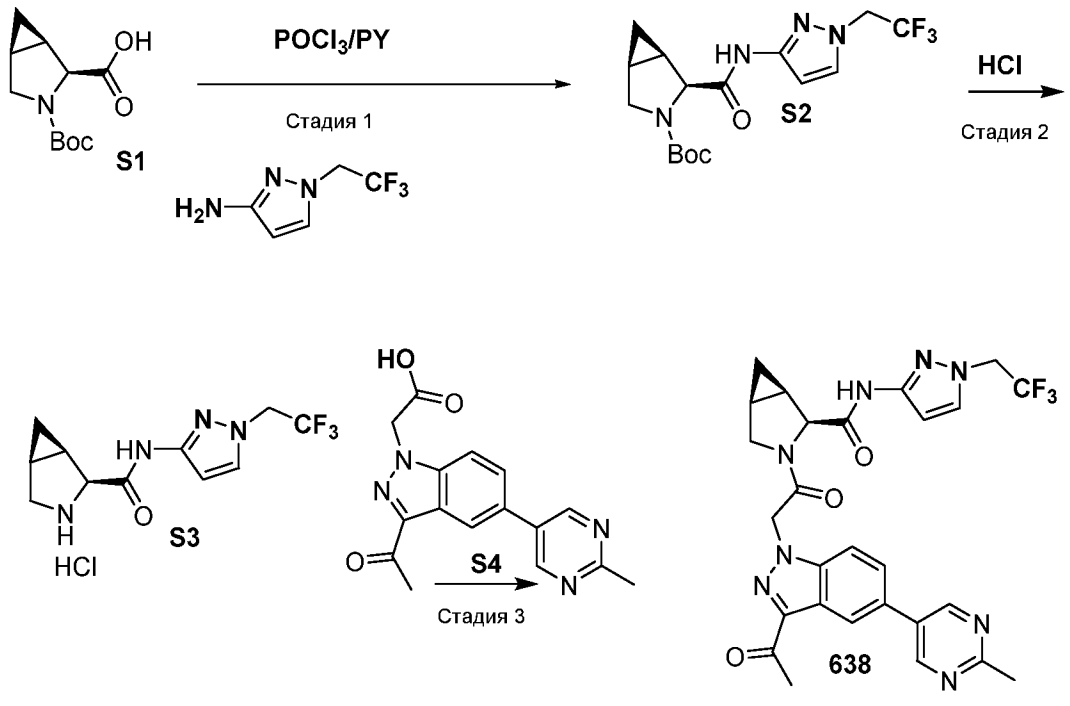
результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

Стадия 3: (1R,2S,5S)-3-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-циклопропилпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (637)

К перемешанному раствору (1R,2S,5S)-N-(6-бром-3-циклопропилпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида (HCl соль, 80 мг) в DMF (5 мл) добавляли **S4** (68 мг), HATU (100 мг, 1.2 экв.) и DIEA (0.19 мл, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na2SO4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) с выходом 80 мг (59%) указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 0.49-0.90 (m, 6H), 1.82-2.08 (m, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.90 (d, 1H, J=9.76 Гц), 4.03-4.07 (m, 1H), 4.63 (d, 1H, J= 5.4 Гц), 5.54-5.64 (m, 2H), 7.29 (d, 1H, J=8.3), 7.39 (d, 1H, J=8.3Гц), 8.43 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 10.23 (s, 1H); ЖХ (метод A): tR = 1.76 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M]+ 614.

(1R,2S,5S)-3-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (638)

Схема 363



Стадия 1: *трет*-Бутил (1R,2S,5S)-2-((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)карбамоил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (S2)

К перемешанному раствору (1R,2S,5S)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновой кислоты (223 мг, 1.0 ммоль) и 6-бром-3-циклопропилпиридин-2-амина (165 мг, 1 экв.) в 10 мл CH2Cl2 добавляли пиридин (0.40 мл, 5 экв.), охлаждали до 0-5°C, добавляли POCl3 по каплям (0.10 мл, 1.0 экв.) при этой же температуре в атмосфере азота. После добавления реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали до завершения реакции. Смесь разбавляли 10 мл DCM, добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ и перемешивали некоторое время. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали DCM (1x15 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (10 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na2SO4, концентрировали и очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 5% MeOH в DCM, градиент) с получением 369 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Стадия 2: (1R,2S,5S)-N-(1-(2,2,2-Трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (S3)

К трет-бутил (1R,2S,5S)-2-((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)карбамоил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилату добавляли 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

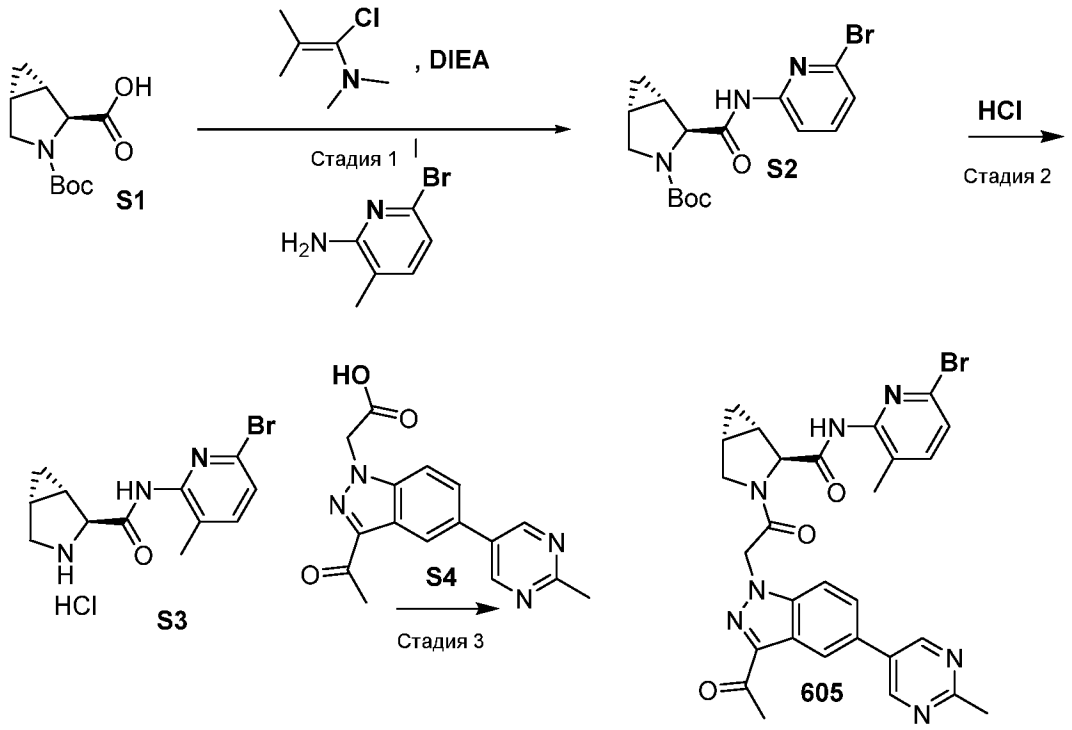
Стадия 3: (1R,2S,5S)-3-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (638)

К перемешанному раствору (1R,2S,5S)-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида (HCl соль, 155 мг) в DMF (5 мл) добавляли **S4** (155 мг), HATU (228 мг, 1.2 экв.) и DIEA (0.43 мл, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na2SO4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) с выходом 151 мг (53%) указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 0.68-0.84 (m, 2H), 1.83-2.00 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.99-4.04 (m, 2H), 4.53 (m, 1H, J= 2.4 H), 4.96-5.07 (m, 2H), 5.59 (s, 2H), 6.54 (d, 1H, J= 2.5 Гц), 7.69 (d, 1H, J=2.5 Гц), 7.83-7.89 (m, 2H), 8.44 (s,

1H), 9.07 (s, 2H), 10.59 (s, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6 300K): (основной ротамер) δ -70.28 (3F). ЖХ (метод A): tR = 1.49 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M+H]+ 567.

(1S,2S,5R)-3-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (605)

Схема 364



Стадия 1: *трет*-Бутил (1S,2S,5R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (S2)

К ледяному раствору (1S,2S,5R)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновой кислоты (103 мг, 0.45 ммоль) в 6 мл CH_2Cl_2 добавляли по каплям 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (0.07 мл, 1.1 экв.) с перемешиванием. Перемешивание продолжали в течение 3 часов при этой же температуре. Затем добавляли 6-бром-3-метилпиридин-2-амин (93 мг, 1.0 экв.) с последующим добавлением 0.23 мл (3 экв.) основания Хунига. Охлаждающую баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Растворитель совыпаривали с 5 мл MeOH, и остаток очищали с помощью ISCO (элюируя 5% MeOH в DCM, градиент) с получением 160 мг (90%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Стадия 2: (1S,2S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (S3)

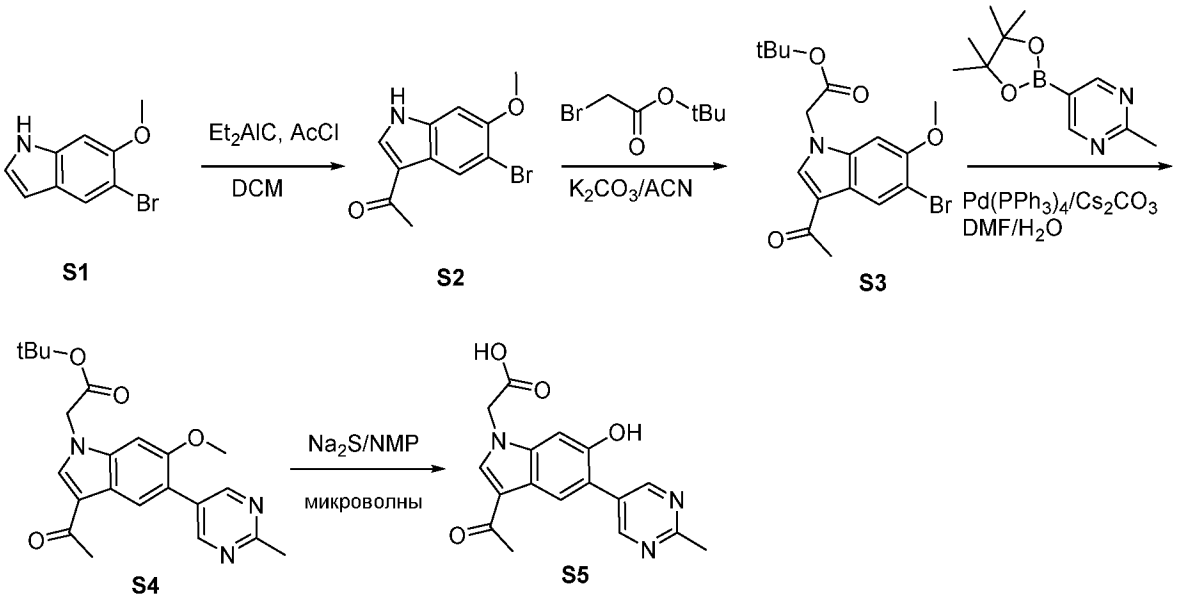
К трет-бутил (1S,2S,5R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилату добавляли 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

Стадия 3: (1S,2S,5R)-3-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (605)

К перемешанному раствору (1S,2S,5R)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида (HCl соль, 133 мг) в DMF (10 мл) добавляли **S4** (124 мг), HATU (182 мг, 1.2 экв.) и DIEA (0.35 мл, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) с выходом 161 мг (69%) указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 0.42-0.45 (m, 1H), 0..81-0.93 (m, 2H), 1.81-1.92 (m, 2H), 2.05 (s, 3H) 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.88-4.01 (m, 2H), 5.50-5.81 (m, 2H), 6.46 (d, 1H, J= 8.0 Гц), 7.65 (d, 1H, J=8.0 Гц), 7.75-7.87 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 10.42 (s, 1H); ЖХ (метод A): tR = 1.62 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M+H]+ 590.

2-(3-Ацетил-6-гидрокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)уксусная кислота

Схема 365



1-(5-Бром-6-метокси-1H-индол-3-ил)этан-1-он (S2)

К раствору 5-бром-6-метокси-1H-индола (1.01 г, 4.47 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°C в атмосфере Ar добавляли Et_2AlCl в гексане (1.0 M, 6.71 мл, 6.71 ммоль), и смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли AcCl (0.479 мл, 6.71 ммоль) в DCM (20 мл) и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли лимонную кислоту (5% водн., 100 мл) с образованием осадка. Твердое вещество собирали фильтрованием и высушивали с получением 1-(5-бром-6-метокси-1H-индол-3-ил)этан-1-она (2) (0.62 г) для следующей стадии.

трет-Бутил 2-(3-ацетил-5-бром-6-метокси-1H-индол-1-ил)ацетат (S3)

Смесь 1-(5-бром-6-метокси-1H-индол-3-ил)этан-1-она (2) (0.62 г, 2.31 ммоль) и трет-бутил 2-бромацетата (0.375 мл, 2.54 ммоль) нагревали с обратным холодильником в ацетонитриле (20 мл) в присутствии K_2CO_3 (0.35 г, 2.54 ммоль) в течение 2 ч. После фильтрования для удаления твердого вещества раствор концентрировали с получением трет-бутил 2-(3-ацетил-5-бром-6-метокси-1H-индол-1-ил)ацетата (0.88 г) в виде твердого вещества для следующей стадии.

трет-Бутил 2-(3-ацетил-6-метокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетат (S4)

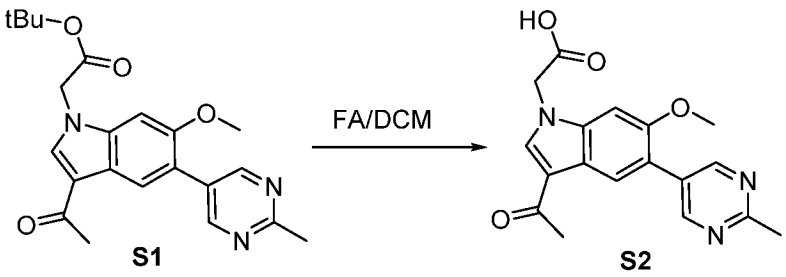
К раствору трет-бутил 2-(3-ацетил-5-бром-6-метокси-1H-индол-1-ил)ацетата (0.88 г, 2.3 ммоль) и 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (0.61 г, 2.76 ммоль) в DMF-H_2O (20 мл-2 мл), добавляли Cs_2CO_3 (1.5 г, 4.6 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (0.132 г, 0.115 ммоль). Смесь нагревали при 800°C в атмосфере Ar в течение 3 ч. DMF выпаривали под вакуумом, и остаток очищали на ISCO с AcOEt в гексане (50%-100%) в качестве элюента с получением трет-бутил 2-(3-ацетил-6-метокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетата (0.85 г) в виде желтого твердого вещества.

2-(3-Ацетил-6-гидрокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)уксусная кислота (S5)

Смесь трет-бутил 2-(3-ацетил-6-метокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетата (0.102 г, 0.258 ммоль) и безводного Na_2S (0.1 г, 1.29 ммоль) в NMP (2 мл) нагревали при 145°C в микроволновом реакторе в течение 7 ч. Разделением с помощью ВЭЖХ получали 2-(3-ацетил-6-гидрокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)уксусную кислоту (0.064 г) в виде желтого порошка.

2-(3-Ацетил-6-метокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)уксусная кислота

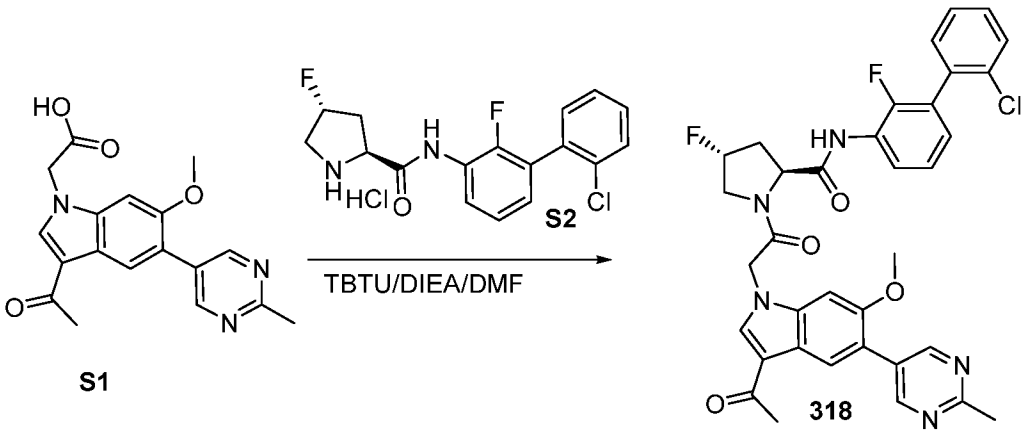
Схема 366



трет-Бутил 2-(3-ацетил-6-метокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетат (0.050 г, 0.127 ммоль) обрабатывали TFA (1 мл) в DCM (1 мл) в течение 5 ч. После выпаривания летучих веществ остаток выпаривали вместе с толуолом (1 мл) и высушивали под вакуумом с получением 2-(3-ацетил-6-метокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-6-метокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (318)

Схема 367



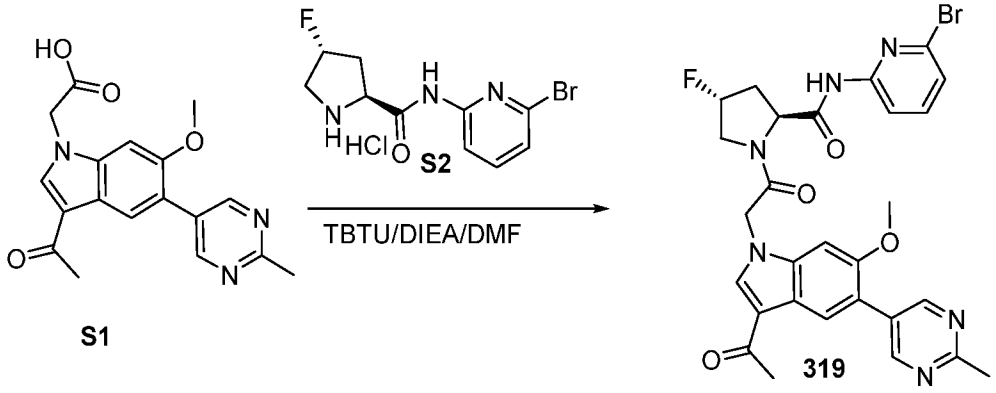
К смеси 2-(3-ацетил-6-метокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты (21.4 мг, 0.063 ммоль) и (2S,4R)-N-(2-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида (23.5 г, 0.063 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли TBTU (32.1 мг, 0.1 ммоль) с последующим добавлением DIEA (0.066 мл, 0.36 ммоль) при комнатной температуре с перемешиванием. Через 1 ч добавляли водный $NaHCO_3$ с образованием осадка. Твердое вещество собирали фильтрованием и очищали на ISCO с MeOH в DCM (5-10%) в качестве элюента с получением (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-6-гидрокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (34.4 мг) в виде белого порошка.

^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.78 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.17 (tdd, J = 1.7, 4.0, 8.4 Гц, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 7.14 (td, J = 1.1, 7.9 Гц,

1H), 7.02 (ddd, J = 1.7, 6.8, 7.9 Гц, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.40 (d, J = 52.5 Гц, 1H), 5.07 – 4.80 (m, 3H), 4.05 – 3.90 (m, 1H), 3.83 – 3.60 (m, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.75 – 2.45 (m, 2H), 2.40 (s, 3H). ЖХ (метод A): tR = 2.1 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 658.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-6-метокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (319)

Схема 368

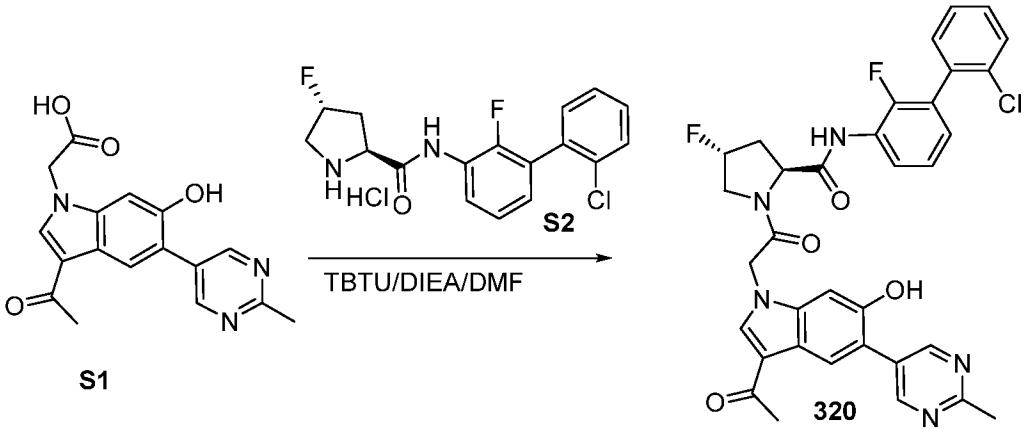


К смеси 2-(3-ацетил-6-метокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты (21.4 мг, 0.063 ммоль) и (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида (20.5 г, 0.063 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли TBTU (32.1 мг, 0.1 ммоль) с последующим добавлением DIEA (0.066 мл, 0.36 ммоль) при комнатной температуре с перемешиванием. Через 1 ч добавляли водный $NaHCO_3$ с образованием осадка. Твердое вещество собирали фильтрованием и очищали на ISCO с MeOH в DCM (5-10%) в качестве элюента с получением (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-6-метокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (31.2 мг) в виде белого порошка.

^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.33 (s, 1H), 8.79 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.47 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 7.15 (dd, J = 0.7, 7.7 Гц, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.41 – 5.20 (m, 1H), 5.06 – 4.86 (m, 2H), 4.75 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 3.91 – 3.73 (m, 5H), 2.78 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.34 – 2.14 (m, 2H). ЖХ (метод A): tR = 1.59 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 609.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-6-гидрокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (320)

Схема 369

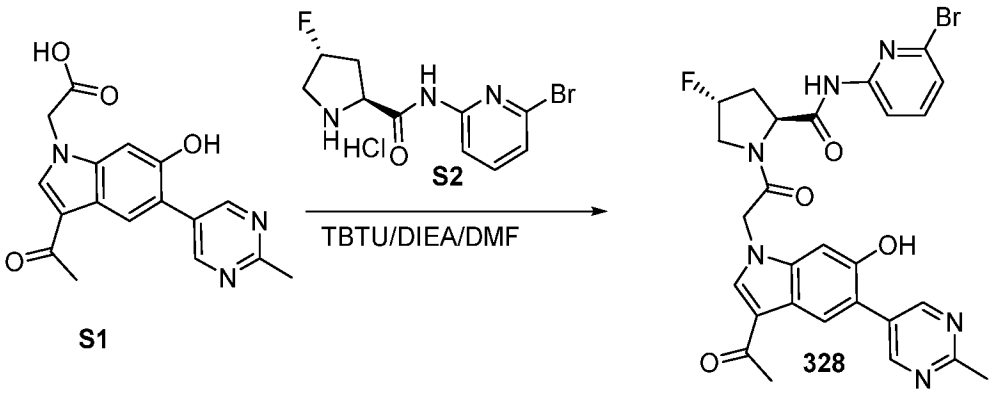


К смеси 2-(3-ацетил-6-гидрокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты (30.6 мг, 0.094 ммоль) и (2S,4R)-N-(2-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида (35 мг, 0.094 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли TBTU (45.3 мг, 0.141 ммоль) с последующим добавлением DIEA (0.082 мл, 0.47 ммоль) при комнатной температуре с перемешиванием. Через 1 ч добавляли водный $NaHCO_3$ с образованием осадка. Твердое вещество собирали фильтрованием и очищали на ISCO с MeOH в DCM (5-10%) в качестве элюента с получением (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-6-гидрокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (25.4 мг) в виде белого порошка.

^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.81 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.38 (d, J = 52.2 Гц, 1H), 4.85 (d, J = 20.6 Гц, 3H), 3.82 (d, J = 34.4 Гц, 2H), 3.44 (d, J = 15.2 Гц, 0H), 2.96 (s, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.78 (d, J = 20.1 Гц, 4H), 2.55 (d, J = 38.1 Гц, 0H), 2.40 (s, 3H). ЖХ (метод A): tR = 1.89 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 644.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-6-гидрокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (328)

Схема 370

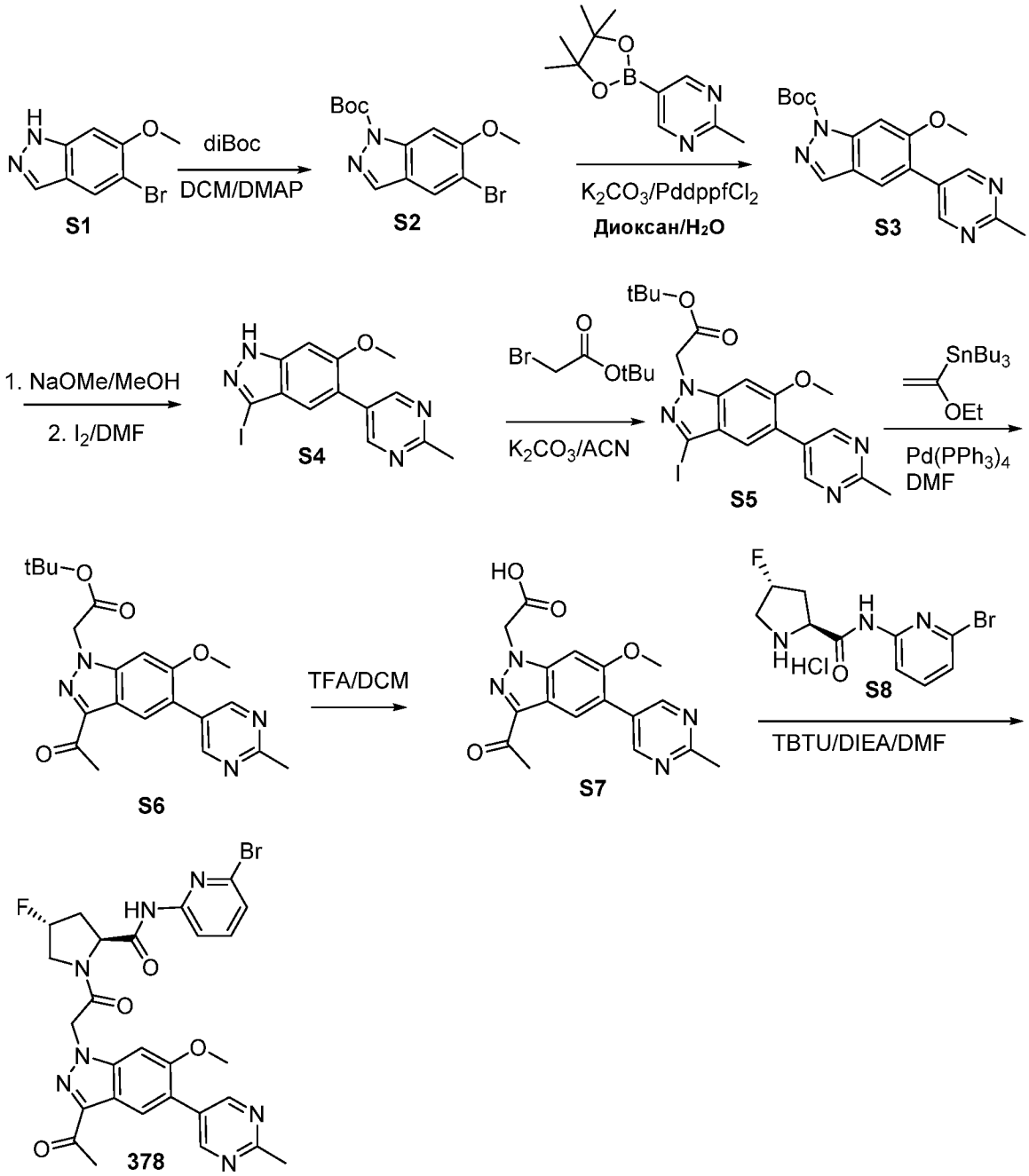


К смеси 2-(3-ацетил-6-гидрокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты (0.101, 0.311 ммоль) и (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида (0.101 г, 0.311 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли TBTU (0.15 г, 0.466 ммоль) с последующим добавлением DIEA (0.324 мл, 1.87 ммоль) при комнатной температуре с перемешиванием. После ночи добавляли водный $NaHCO_3$ с образованием осадка. Твердое вещество собирали фильтрованием и очищали на ISCO с MeOH в DCM (5-10%) в качестве элюента с получением (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-6-гидрокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (99 мг) в виде серого порошка.

^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.04 – 8.84 (m, 2H), 8.23 (qd, J = 5.2, 7.7, 9.4 Гц, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 – 7.81 (m, 1H), 7.68 – 7.43 (m, 1H), 7.32 – 7.15 (m, 1H), 6.84 (qd, J = 5.0, 7.6, 9.2 Гц, 1H), 5.43 (dd, J = 12.5, 51.9 Гц, 1H), 5.03 (d, J = 9.4 Гц, 2H), 4.77 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 4.11 – 3.74 (m, 3H), 3.53 – 3.32 (m, 1H), 2.86 – 2.72 (m, 3H), 2.64 (q, J = 13.0, 15.7 Гц, 1H), 2.57 – 2.44 (m, 3H), 2.41 – 2.14 (m, 1H). ЖХ (метод A): tR = 1.35 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 595.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-6-метокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (373)

Схема 371



Стадия 1: трет-Бутил 5-бром-6-метокси-1H-индазол-1-карбоксилат (S2)

5-Бром-6-метокси-1H-индазол (0.892 г, 3.93 ммоль) обрабатывали diBoc (0.95 мл, 4.12 ммоль) при комнатной температуре в DCM (30 мл) в присутствии каталитического количества DMAP в течение 3 ч. Растворитель удаляли путем выпаривания, и трет-бутил 5-бром-6-метокси-1H-индазол-1-карбоксилат использовали на следующей стадии.

Стадия 2: трет-Бутил 6-метокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-карбоксилат (S3)

К раствору трет-бутил 5-бром-6-метокси-1H-индазол-1-карбоксилата и 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (0.95 г, 4.32 ммоль) в диоксане-H_2O (20 мл-2 мл) добавляли K_2CO_3 (1.08 г, 7.86 ммоль) и $PddppfCl_2$ (0.080 г, 0.098 ммоль). Смесь нагревали до 90°C в атмосфере Ar в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в ацетонитриле, фильтровали и затем концентрировали с получением трет-бутил 6-метокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-карбоксилата для следующей стадии.

Стадия 3: 3-Иод-6-метокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол (S4)

трет-Бутил 6-метокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-карбоксилат в MeOH (20 мл) обрабатывали NaOMe (25% в MeOH, 2.6 мл, 12 ммоль) при 60°C в течение 30 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли I_2 (1.22 г, 4.8 ммоль) в DMF (2 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин добавляли Na_2SO_3 (0.126 г), и затем pH смеси доводили до 6 с 1 н. HCl. Смесь экстрагировали AcOEt. После промывания рассолом и высушивания над безводным Na_2SO_4, растворитель удаляли путем выпаривания с получением 3-иод-6-метокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазола (1.65 г) в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 4: трет-Бутил 2-(3-иод-6-метокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S5)

Смесь 3-иод-6-метокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазола (1.65 г) и трет-бутил 2-бромацетата (0.638 мл, 4.32 ммоль) нагревали в DMF (20 мл) при 70°C в присутствии K_2CO_3 (1.08 г, 7.86 ммоль) в течение 1.5 ч. После фильтрования для удаления твердого вещества добавляли воду и экстрагировали AcOEt. Очисткой с помощью ISCO с AcOEt в гексане (0-100%) в качестве элюента получали трет-бутил 2-(3-иод-6-метокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (1.22 г) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 5:трет-Бутил 2-(3-ацетил-6-метокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S6)

Смесь трет-бутил 2-(3-иод-6-метокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетата (1.22 г, 2.54 ммоль) и трибутил(1-этоксивинил)олова (1.29 мл, 3.8 ммоль) в DMF (6 мл) нагревали при 80°C в атмосфере Ar в присутствии $Pd(PPh_3)_4$ (0.29 мг, 0.254 ммоль) на протяжении ночи. Затем охлаждали до комнатной температуры, добавляли водную HCl (1н., 3 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли воду (30 мл) и экстрагировали AcOEt. Органический слой промывали рассолом и высушивали над безводным Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырое вещество очищали на ISCO с AcOEt в гексане (0-

100%) в качестве элюента с получением трет-бутил 2-(3-ацетил-6-метокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетата (0.97 г) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Стадия 6: 2-(3-Ацетил-6-метокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота (S7)

трет-Бутил 2-(3-ацетил-6-метокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (55 мг, 0.14 ммоль) обрабатывали TFA (2 мл) в DCM (2 мл) в течение 3 ч. После выпаривания летучих веществ остаток выпаривали вместе с толуолом (5 мл) и высушивали под вакуумом с получением 2-(3-ацетил-6-метокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты.

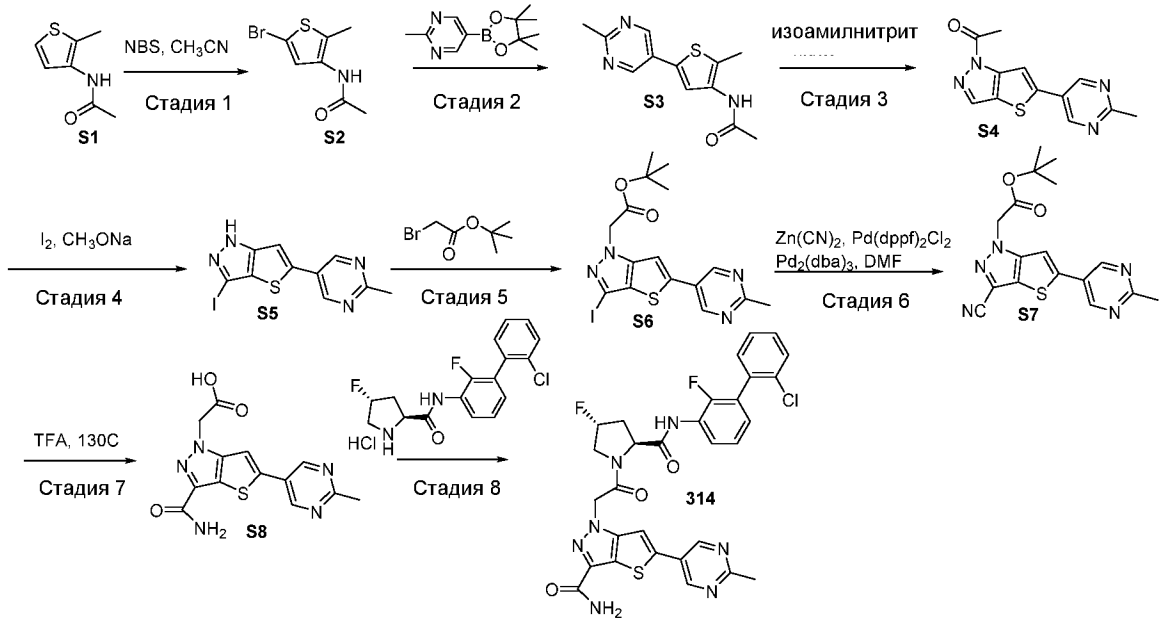
Стадия 7: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-6-метокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (378)

К смеси 2-(3-ацетил-6-метокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты и (2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида (45.5 мг, 0.14 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли TBTU (67 мг, 0.21 ммоль) с последующим добавлением DIEA (0.122 мл, 0.7 ммоль) при комнатной температуре с перемешиванием. Через 1 ч добавляли $NaHCO_3$ (водн.) (10 мл) с образованием осадка. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой и высушивали с получением (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-6-метокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (63 мг) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.89 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 7.73 – 7.62 (m, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 1H), 7.21 (dd, J = 0.7, 7.7 Гц, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.31 (s, 3H), 4.80 (t, J = 8.1 Гц, 1H), 4.17 (dd, J = 12.4, 19.8 Гц, 1H), 3.84 (s, 4H), 3.66 (ddd, J = 3.2, 12.4, 34.6 Гц, 1H), 2.79 (s, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.61 – 2.43 (m, 2H). ЖХ (метод A): tR = 1.72 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 610.

1-(2-((2S,4R)-2-((2'-Хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-тиено[3,2-c]пиразол-3-карбоксамид (314)

Схема 372



Стадия 1: N-(5-Бром-2-метилтиофен-3-ил)ацетамид (S2)

N-(2-метилтиофен-3-ил)ацетамид (1.55 г, 10.0 ммоль) в CH_3CN (85 мл) обрабатывали NBS (11 ммоль) порциями при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Растворитель удаляли, и остаток очищали с получением целевого продукта (1.5 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 2.15 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 6.79 (br,s, 1H), 7.25 (s,1H) ppm.

Стадия 2: N-(2-Метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)тиофен-3-ил)ацетамид (S3)

N-(5-бром-2-метилтиофен-3-ил)ацетамид (859 мг, 3.67 ммоль), 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (888 мг, 4.0 ммоль) и Cs_2CO_3 (1.8 г, 5.51 ммоль) смешивали в сорастворителе DMF (16 мл) и H_2O (4 мл). Смесь дегазировали и заполняли аргоном. К смеси добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (0.1 экв.) в атмосфере Ar. Реакцию нагревали на масляной бане (95°C) в течение 3 ч. Реакцию охлаждали до комнатной температуры, и летучие вещества выпаривали. Остаток обрабатывали водой, и полученное в результате твердое вещество собирали, промывали водой и высушивали. Остаток (702 мг) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 2.04 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 7.61 (s, 1H), 8.87 (s, 2H), 9.56 (s,1H) ppm. ЖХ (метод A): t_R = 0.76 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 248.15.

Стадия 3: 1-(5-(2-Метилпиримидин-5-ил)-1H-тиено[3,2-c]пиразол-1-ил)этан-1-он (S4)

N-(2-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)тиофен-3-ил)ацетамид (702 мг), KOAc (180 мг, 1.84 ммоль) и Ac_2O (412 мг, 0.38 мл, 4.0 ммоль) смешивали в сухом толуоле (35 мл). Смесь нагревали на масляной бане (80°C) в течение 30 мин. Реакцию охлаждали до комнатной

температуры и добавляли изоамилнитрит (469 мг, 0.54 мл, 4.0 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 125°C в течение 5 ч. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Осадок на фильтре промывали толуолом (50 мл × 2). Объединенный раствор концентрировали, и полученный в результате остаток очищали с получением целевого продукта (435 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 2.77 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 7.86 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.90 (s,2H) ppm.

Стадия 4: 3-Иод-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-тиено[3,2-c]пиразол (S5)

К суспензии 1-(5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-тиено[3,2-c]пиразол-1-ил)этан-1-она (435 мг, 1.68 ммоль) в безводном метаноле (5.0 мл) добавляли метоксид натрия (25% в метаноле) (1.0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре до удаления ацетилгрупп, и затем добавляли иод (510 мг, 2.02 ммоль) одной порцией при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч. Летучие вещества удаляли, и остаток смешивали с этилацетатом и фильтровали через короткий слой силикагеля. Фильтрат концентрировали, и полученный в результате материал переносили далее без дополнительной очистки.

Стадия 5: трет-Бутил 2-(3-иод-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-тиено[3,2-c]пиразол-1-ил)ацетат (S6)

К раствору 3-иод-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-тиено[3,2-c]пиразола со стадии 4 в CH_3CN (10 мл) добавляли трет-бутил 2-бромацетат (1.85 ммоль) и твердый карбонат калия (5.04 ммоль). Смесь перемешивали на протяжении ночи в атмосфере Ar при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через пробку целита. Твердый осадок на фильтре промывали дополнительным CH_3CN (20 мл), и объединенный раствор концентрировали. Остаток очищали с получением чистого трет-бутил 2-(3-иод-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-тиено[3,2-c]пиразол-1-ил)ацетата (133 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$,) δ: 1.48 (s, 9H), 2.79 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 8.85 (s,2H) ppm.

Стадия 6: трет-бутил 2-(3-циано-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-тиено[3,2-c]пиразол-1-ил)ацетат (S7)

К дегазированному раствору трет-бутил 2-(3-иод-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-тиено[3,2-c]пиразол-1-ил)ацетата (133 мг, 0.29 ммоль) в сорастворителях DMF (3 мл) и воде (0.3 мл) добавляли $Zn(CN)_2$ (41 мг, 0.35 ммоль), $Pd(dppf)_2Cl_2$ и $Pd_2(dba)_3$ в атмосфере Ar. Смесь нагревали при 100°C на протяжении ночи. Реакцию охлаждали до комнатной температуры, и летучие вещества выпаривали под пониженным давлением. Остаток разбавляли этилацетатом

(15 мл) и фильтровали через пробку целита. Остаток промывали дополнительными 30 мл этилацетата. Объединенный органический раствор концентрировали, и остаток очищали с получением 37 мг указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 1.50 (s, 9H), 2.80 (s, 3H), 5.04 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 8.86 (s,2H) ppm. ЖХ (метод A): t_R = 2.48 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 235.26.

Стадия 7: 2-(3-Карбамоил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-тиено[3,2-c]пиразол-1-ил)уксусная кислота (S8)

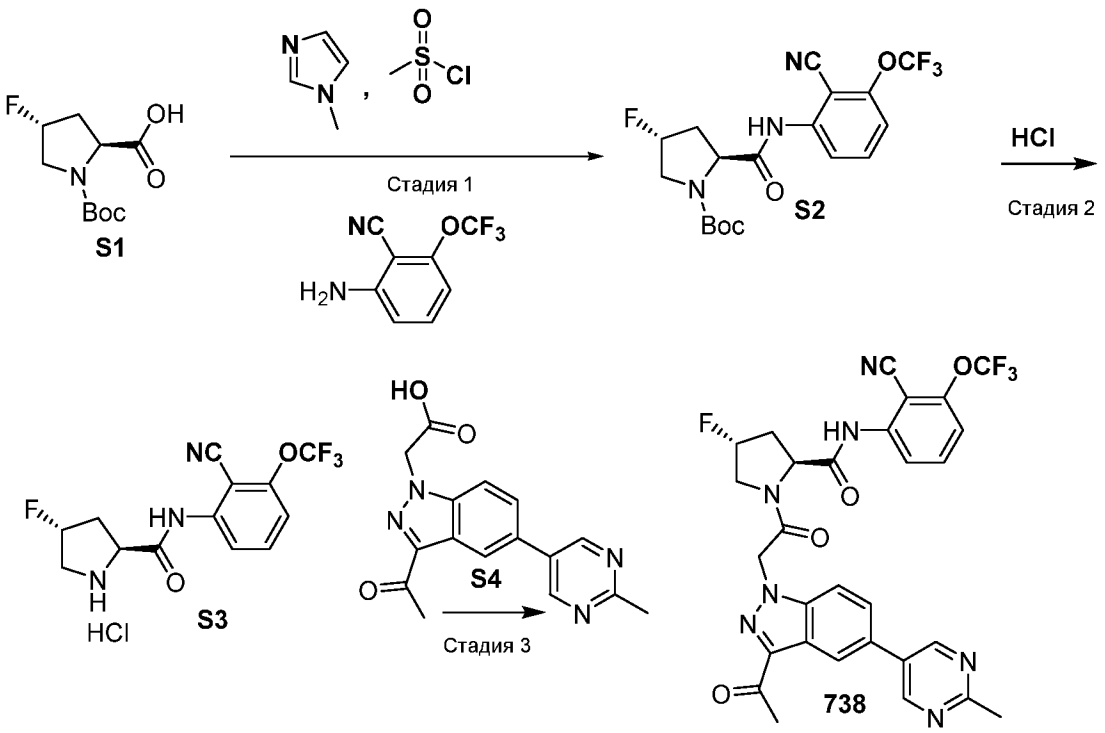
Раствор трет-бутил 2-(3-циано-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-тиено[3,2-c]пиразол-1-ил)ацетата (37 мг, 0.104 ммоль) в TFA (1.5 мл) и воде (0.3 мл) подвергали микроволновому излучению при 140°C в течение 60 мин. Смесь концентрировали под вакуумом, и остаток дважды выпаривали вместе с толуолом (10 мл). Соединение переносили далее без дополнительной очистки.

Стадия 8: 1-(2-((2S,4R)-2-((2'-Хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-тиено[3,2-c]пиразол-3-карбоксамид (314)

2-(3-Карбамоил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-тиено[3,2-c]пиразол-1-ил)уксусную кислоту (0.1 ммоль) со стадии 7, HATU (0.15 ммоль) и (2S,4R)-N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид гидрохлорид (0.1 ммоль) растворяли в DMF (1.2 мл). К раствору добавляли по каплям DIEA (0.25 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, и летучие вещества выпаривали. Остаток разделяли между этилацетатом и насыщенным водным $NaHCO_3$. Объединенный раствор этилацетата собирали и промывали водой, рассолом и высушивали над $MgSO_4$. Раствор концентрировали, и оставшийся остаток очищали с получением 11.4 мг указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ:2.03-2.20 (m, 1H), 2.43-2.56(m, 1H), 2.60 (s, 3H), 3.78-3.91 (m, 1H), 4.04-4.12 (m, 1H), 4.72 (t, J=8.4 Гц, 1H), 5.27-5.34 (m, 3H), 6.98 (t, J=6.80 Гц, 1H), 7.11 (t, J=6.80 Гц, 1H), 7.24-7.41 (m, 4H), 7.49-7.51 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.91(t, J=7.2 Гц, 1H), 8.93 (s, 2H), 9.98 (s, 1H) ppm. ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6 300K): (основной ротамер) δ -126.83, -175.64. ЖХ (метод A): t_R = 1.87 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: $[M + H]^+$ 636.39.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(2-циано-3-(трифторметокси)фенил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (738)

Схема 373



Стадия 1: *трет*-Бутил (2S,4R)-2-((2-циано-3-(трифторметокси)фенил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S2)

К перемешанному раствору (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (250 мг, 1.07 ммоль) в 10 мл CH2Cl2 добавляли 1-метилимидазол (0.21 мл, 2.5 экв.) при 0-5°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0-5°C и затем добавляли метансульфонилхлорид (0.1 мл, 1.2 экв.) при этой же температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0-5°C. Затем добавляли 2-амино-6-(трифторметокси)бензонитрил (216 мг, 1 экв.) и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл), слои разделяли, и водный слой экстрагировали DCM (3x10 мл). Объединенный органический слой промывали 1 н. HCl (10 мл) с последующим добавлением насыщенного $NaHCO_3$ (10 мл) и затем рассола (10 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na2SO4, концентрировали и очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 5% MeOH в DCM, градиент) с получением указанного в заголовке соединения 156 мг (37%).

Стадия 2: (2S,4R)-N-(2-Циано-3-(трифторметокси)фенил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S3)

К трет-бутил (2S,4R)-2-((2-циано-3-(трифторметокси)фенил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилату добавляли 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Полученный в результате раствор

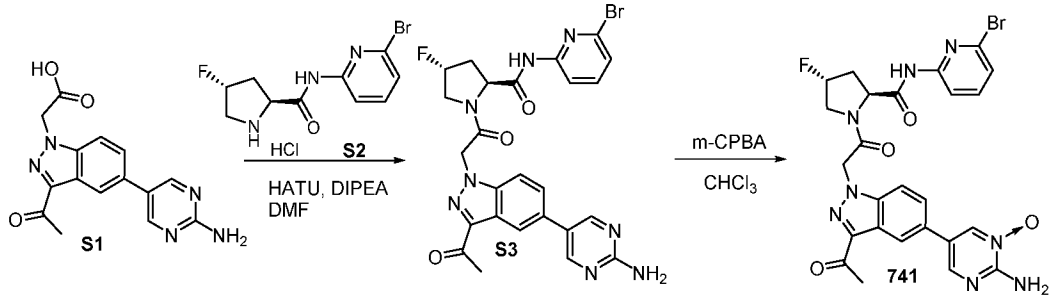
перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии.

Стадия 3: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(2-циано-3-(трифторметокси)фенил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (738)

К перемешанному раствору (2S,4R)-N-(2-циано-3-(трифторметокси)фенил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (HCl соль, 81 мг) в DMF (10 мл) добавляли 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусную кислоту (71 мг, 1.05 экв.), HATU (100 мг, 1.2 экв.) и DIEA (0.19 мл, 5.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали рассолом (3x15 мл), высушивали над Na2SO4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате масло очищали с помощью ISCO (силикагель, элюируя 10% MeOH в DCM, градиент) с выходом 88 мг (65%) соединения **738**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): (основной ротамер) δ 2.14-2.32 (m, 1H), 2.56-2.59 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.99-4.11 (m, 1H), 4.22-4.33 (m, 1H), 4.66 (t, 1H, J= 8.1 Гц), 5.53-5.90 (m, 3H), 7.46-7.55 (m, 1H), 7.75-7.92 (m, 3H), 8.45 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 10.67 (s, 1H); 19F ЯМР (376 МГц, DMSO-$d_6$300K): (основной ротамер) δ -57.12 (3F), -176.10 (1F). ЖХ (метод A): tR = 1.83 мин. ЖХ/МС (ЭИ) m/z: [M+H]+ 610.

5-(3-Ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)-2-аминопиримидин 1-оксид (741)

Схема 374



Стадия 1: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S3)

К смеси соединения **S1** (50 мг, 0.16 ммоль) и соединения **2** (52.1 мг, 0.16 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (82.7 мг, 0.64 ммоль) и HATU (91.2 мг, 0.24 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь разбавляли EtOAc и промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением сырого продукта,

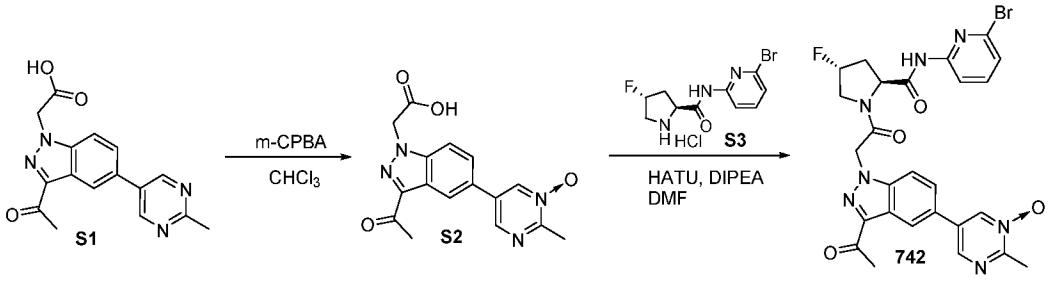
который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя DCM:MeOH = 50:1 до 15:1) с получением соединения **S2** (71 мг, 76.3% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 581(M+H)$^+$.

Стадия 2: 5-(3-Ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)-2-аминопиримидин 1-оксид (741)

К раствору соединения **S3** (35 мг, 0.06 моль) в $CHCl_3$ (3 мл) добавляли m-CPBA (15.6 мг, 0.09 моль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разбавляли DCM и промывали 5% водным раствором $NaHCO_3$ и рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **741** (13.6 мг, 37.9% выход) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.78 (d, J=2.4 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22-8.23 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.02-8.04 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.69-7.81 (m, 5H), 7.31-7.33 (d, J=7.2 Гц, 1H), 5.80-5.84 (d, J=17.2 Гц, 1H), 5.60-5.64 (d, J=16.8 Гц, 1H), 5.48-5.62 (dm, 1H), 4.65-4.69 (t, 1H), 4.18-4.27 (m, 1H), 3.99-4.08 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.97-2.24 (m, 2H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 597 (M+H)$^+$.

5-(3-Ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)-2-метилпиримидин 1-оксид (742)

Схема 375



Стадия 1: 5-(3-Ацетил-1-(карбоксиметил)-1H-индазол-5-ил)-2-метилпиримидин 1-оксид (S2)

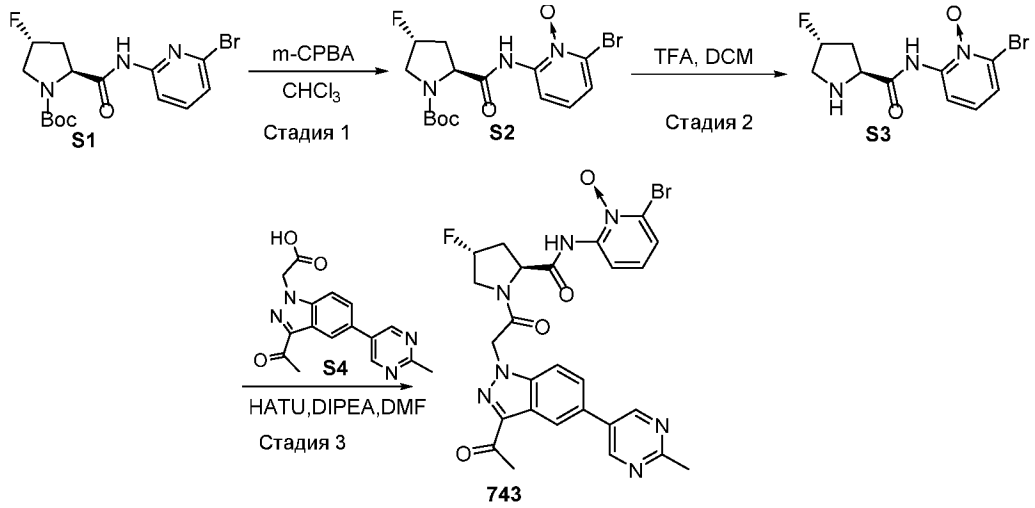
К раствору соединения **S1** (150 мг, 0.484 ммоль) в $CHCl_3$ (3 мл) добавляли m-CPBA (125 мг, 0.725 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь концентрировали досуха, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соединения **2** (40 мг, 25.4% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 327 (M+H)$^+$.

Стадия 2: 5-(3-Ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)-2-метилпиримидин-1-оксид (742)

К смеси соединения **S2** (40 мг, 0.123 ммоль) и соединения **S3** (36 мг, 0.123 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIPEA (48 мг, 0.369 ммоль) и HATU (93 мг, 0.246 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь разбавляли EtOAc и промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **742** (11 мг, 14.9% выход) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.98 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 8.57 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 7.89–7.82 (m, 2H), 7.71 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 5.85 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 5.65 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.69–4.64 (m, 1H), 4.27–4.18 (m, 1H), 4.02 (d, J = 28.4 Гц, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.25 – 2.16 (m, 1H), 2.15–2.06 (m, 1H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 596 $(M+H)^+$.

2-((2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)-6-бромпиридин-1-оксид (743)

Схема 376



Стадия 1: 2-Бром-6-((2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)пиридин 1-оксид (S2)

К раствору (2S,4R)-трет-бутил 2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (300 мг, 0.77 ммоль) в $CHCl_3$ (10 мл) добавляли m-CPBA (133 мг, 0.77 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь разбавляли DCM и промывали 5% водным раствором $NaHCO_3$ и рассолом. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя

(DCM:MeOH = 100:1) с получением соединения **S2** (150 мг, 48.2% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 404 $(M+H)^+$.

Стадия 2: 2-Бром-6-((2S,4R)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)пиридин 1-оксид (S3)

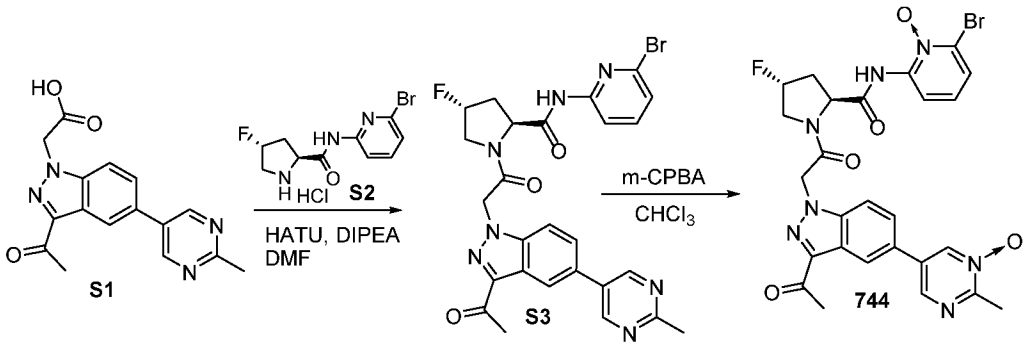
К раствору 2-бром-6-((2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)пиридин 1-оксида (50 мг, 0.12 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением соединения **3** (48 мг, выход 100%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 304 $(M+H)^+$.

Стадия 3: 2-((2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)-6-бромпиридин 1-оксид (743)

К смеси 2-бром-6-((2S,4R)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)пиридин 1-оксида (45 мг, 0.12 ммоль), 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (37.2 мг, 0.12 ммоль) и HATU (73 мг, 0.19 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (0.083 мл, 0.48 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь разбавляли EtOAc и промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **743** (15 мг, 20.9% выход) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.42 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 8.24 (dd, J = 1.0, 0.8 Гц, 1H), 7.87 (d, J = 0.8 Гц, 2H), 7.63 (dd, J = 0.8, 1.8 Гц, 1H), 7.29 (t, J = 8.4 Гц, 1H), 5.78 (dd, J = 17.6, 17.3 Гц, 2H), 5.50 – 5.71 (m, 1H), 5.02 (t, J = 8.5 Гц, 1H), 4.32 – 4.23 (m, 1H), 4.14 – 3.93 (m, 1H), 2.68 (d, J = 3.5 Гц, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.62 (s, 1H), 2.36 – 2.14 (m, 1H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 596 $(M+H)^+$.

5-(3-Ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бром-1-оксидопиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)-2-метилпиримидин 1-оксид (744)

Схема 377



Стадия 1: (2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (S3)

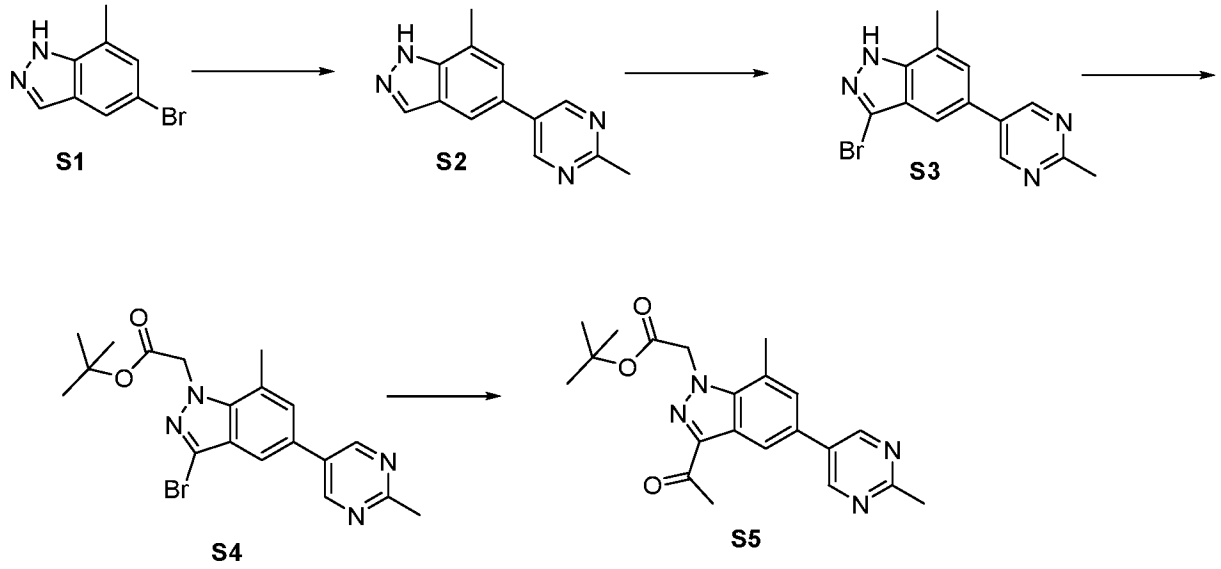
К смеси (4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (170 мг, 0.59 ммоль) и 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (184 мг, 0.59 ммоль) и DIPEA (382 мг, 2.96 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли HATU (495 мг, 1.30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 ч. Смесь разбавляли EtOAc и промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом. Органический слой высушивали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя DCM/MeOH (100:1 до 30:1) с получением соединения **3** (0.28 г, 81.6% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 580 $(M+H)^+$.

Стадия 2: 5-(3-Ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-(6-бром-1-оксидопиридин-2-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)-2-метилпиримидин 1-оксид (744)

К раствору (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида (50 мг, 0.086 ммоль) в $CHCl_3$ (3 мл) добавляли m-CPBA (45 мг, 0.26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь разбавляли DCM и промывали 5% водным раствором $NaHCO_3$ и рассолом. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **744** (6.5 мг, 12.3% выход) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.93 (s, 1H), 8.98 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.56 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.48 – 8.36 (m, 1H), 8.24 (dd, J = 8.4, 1.6 Гц, 1H), 7.87 (d, J = 1.2 Гц, 2H), 7.62 (dd, J = 8.4, 2.0 Гц, 1H), 7.28 (t, J = 8.4 Гц, 1H), 5.93 – 5.45 (m, 3H), 5.02 (t, J = 8.4 Гц, 1H), 4.26 (dd, J = 22.0, 10.8 Гц, 1H), 4.02 (dd, J = 36.8, 9.6 Гц, 1H), 2.68 – 2.55 (m, 7H), 2.29 – 2.14 (m, 1H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 612 $(M+H)^+$.

***трет*-Бутил 2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат**

Схема 378



7-Метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол (S2): Смесь 0.5 г броминдазола (1 экв.), 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (0.782 г, 1.5 экв.), карбоната цезия (2.315 г, 3 экв.) в диоксане (10 мл) и воде (1.0 мл) продували аргоном в сосуде высокого давления в течение 5 мин. Затем добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (0.550 г, 0.2 экв.) в атмосфере аргона, и сосуд высокого давления герметично закрывали и нагревали при 90°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ISCO (элюент: 0-3% MeOH в CH_2Cl_2) с получением 0.395 г продукта в виде белого твердого вещества.

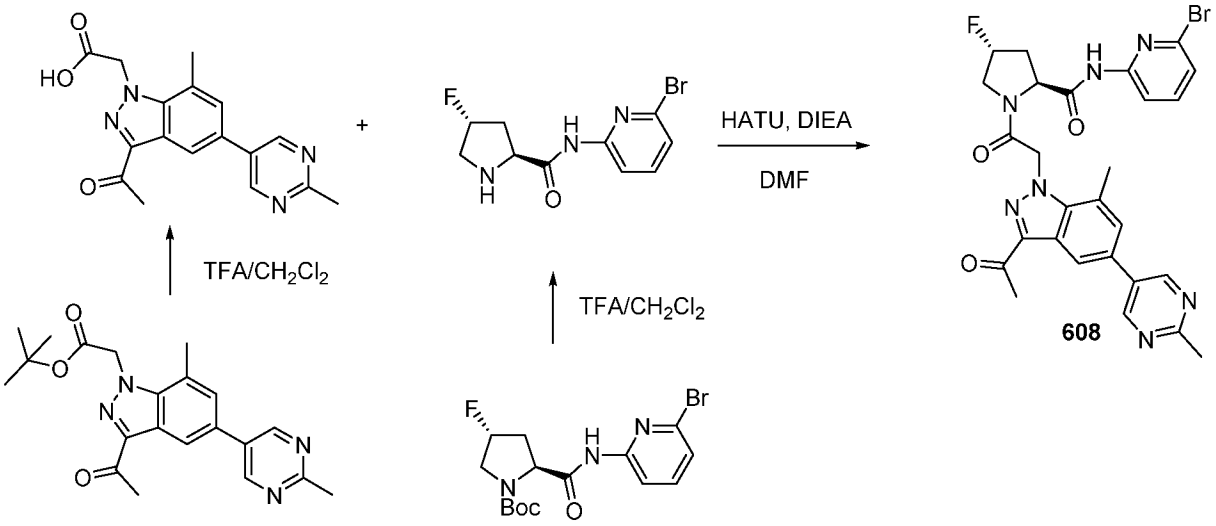
3-Бром-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол (S3): К перемешанному раствору индазола (1.75 г) в DMF (20 мл) добавляли NBS (1.05 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем добавляли 0.209 г дополнительного NBS, и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь затем выливали в воду, и осадок отделяли фильтрованием, высушивали и очищали с помощью ISCO (элюент: 0-5% MeOH в CH_2Cl_2) с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества.

***трет*-Бутил 2-(3-бром-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S4)**: Смесь 0.215 г 3-бром-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазола, 115 мкл *трет*-бутилбромацетата и 0.196 г карбоната калия в безводном ацетонитриле (10 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ISCO (элюент: 0-1% MeOH в CH_2Cl_2) с получением продукта в виде белой пены.

***трет*-Бутил 2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (S5)**: Раствор *трет*-бутил 2-(3-бром-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетата (0.170 г, 1 экв.), трибутил(1-этоксивинил)олова (0.249 г, 2 экв.) и $PdCI_2(PPh_3)_2$ (28 мг, 0.1 экв.) в DMF (3 мл) нагревали при 80°C на протяжении ночи в атмосфере аргона. Затем концентрировали под пониженным давлением и разбавляли CH_2Cl_2 и промывали холодной водной HCI (2 н.). Органический слой высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью ISCO (элюент: 0-1% MeOH в CH_2Cl_2) с получением желтого твердого вещества.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (608)

Схема 379



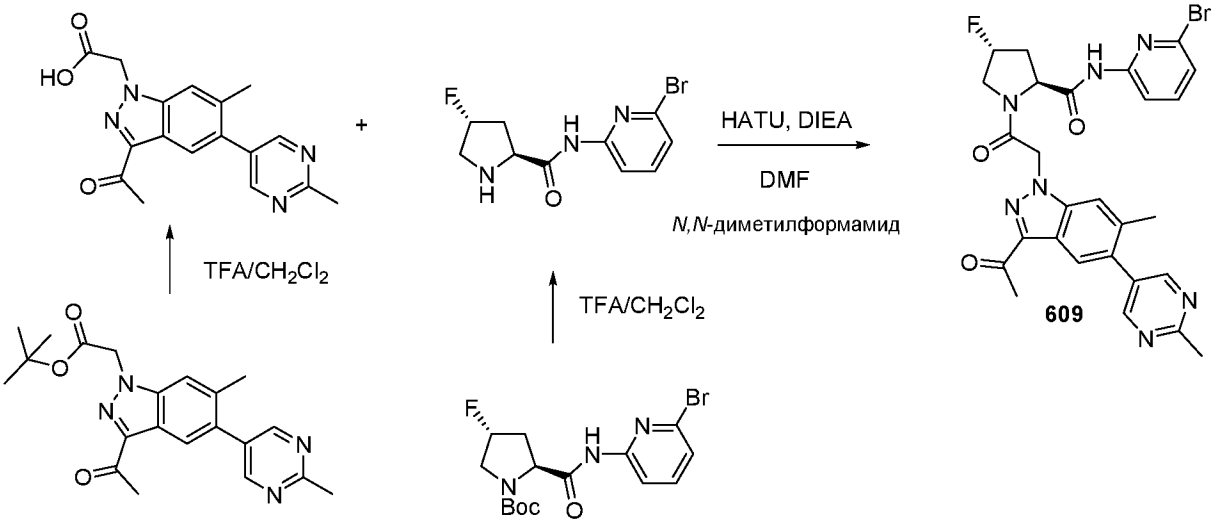
(2S,4R)-*трет*-Бутил 2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат: К ледяному раствору *транс*-фторпролина (0.23 г) в 5 мл CH_2Cl_2 добавляли по каплям реагент Ghosez (0.146 мл) с перемешиванием. Перемешивание продолжали в течение 3 ч. при этой же температуре. Затем добавляли аминобромпиридин (0.191 г) с последующим добавлением 0.522 мл основания Хунига (3 экв.). Охлаждающую баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Растворитель совыпаривали с 2 мл MeOH. Сырой продукт очищали с помощью ISCO (0-0.1% MeOH в CH_2Cl_2) с получением 0.2 г продукта в виде белого твердого вещества.

(2S,4R)-N-(6-Бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид TFA соль: 0.146 г фторпиридина перемешивали в CH_2Cl_2 (1.0 мл) и TFA (1.0 мл) в течение 30 мин. Затем летучие вещества удаляли под пониженным давлением. Остаток использовали как есть на следующей стадии.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (608): *трет*-Бутил 2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетат (0.13 г) перемешивали в CH_2Cl_2 (1 мл) и TFA (2 мл). После завершения реакции (контролировали с помощью ВЭЖХ) растворитель удаляли при пониженном давлении. Оставшийся остаток растворяли в DMF (1 мл) и добавляли iPr_2NEt (0.297 мл, 5 экв.) с последующим добавлением TFA соли из предыдущей реакции при 5°C. Затем медленно добавляли HATU (0.156 г, 1.2 экв.) при этой же температуре, и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем реакционную смесь выливали в воду, и осадок отделяли фильтрованием. Твердое вещество высушивали и очищали с помощью ISCO (элюент: 0-2.5% MeOH в CH_2Cl_2) с получением целевого продукта твердого вещества кремового цвета. ^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) (основной ротамер): δ 2.07-2.24 (m, 1H), 2.54-2.59 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.91-4.03 (m, 1H), 4.27 (dd, J = 21.6, 12.8 Гц, 1H), 4.70 (t, J = 8.8 Гц, 1H), 5.54 (d, J = 52 Гц, 1H), 5.76 (d, J = 17.6 Гц, 1H), 5.92 (d, J = 17.6 Гц, 1H), 7.32 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.71 (t, J = 8 Гц, 1H), 8.01 (d, J = 8 Гц, 1H), 8.29 (s, 2H), 11.02 (s, 1H). ^{19}F-ЯМР (DMSO-d_6) (основной ротамер): δ -176.2.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-6-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (609)

Схема 380

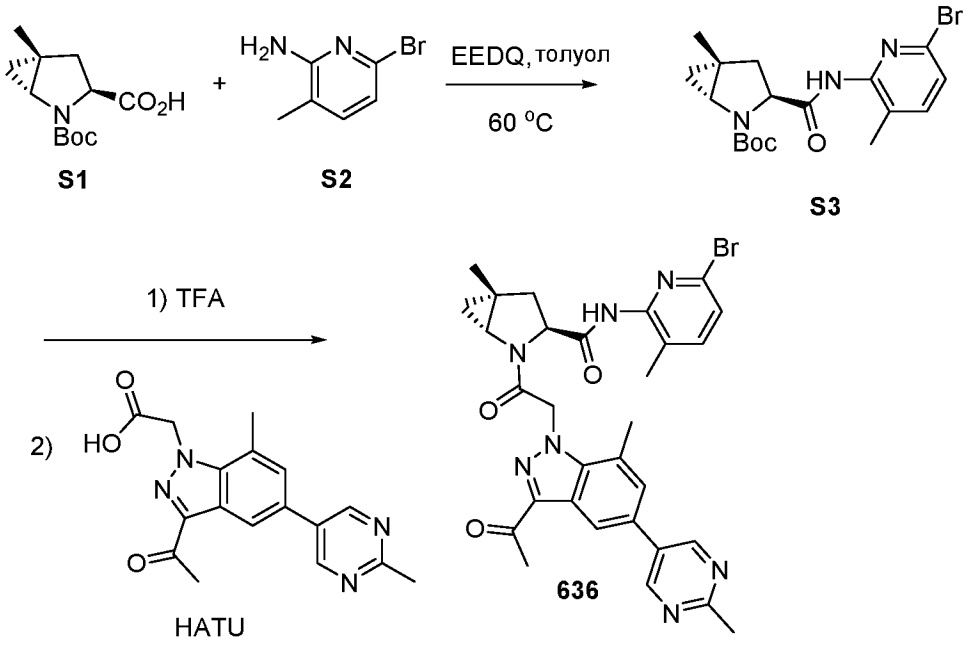


Соединение 609 получали, следуя тому же способу, что и для синтеза (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида, за исключением того, что в качестве исходного материала использовали 5-бром-6-метил-1H-индазол. ^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) (основной ротамер): δ 2.08-

2.25 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.54-2.58 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.97-4.09 (m, 1H), 4.22 (dd, J = 22, 11.6 Гц, 1H), 4.68 (t, J = 8.8 Гц, 1H), 5.55 (d, J = 52.4 Гц, 1H), 5.58 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.78 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 7.32 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.71 (t, J = 8 Гц, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8 Гц, 1H), 8.74 (s, 2H), 11.00 (s, 1H). ^{19}F-ЯМР (DMSO-d_6) (основной ротамер): δ -175.6.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (636)

Схема 381



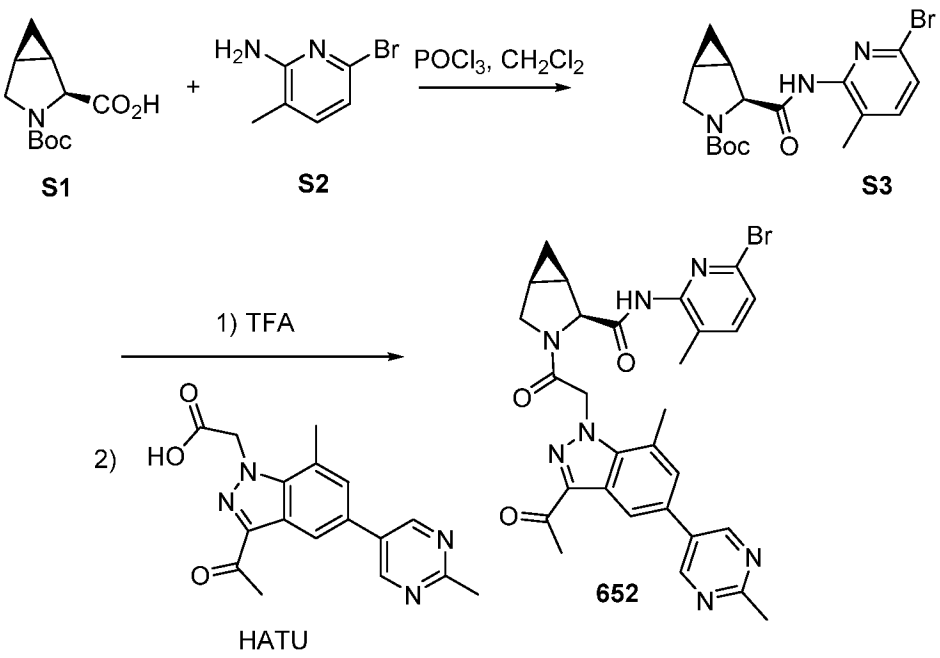
***трет*-Бутил (1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (S3):** Смесь (1R,3S,5R)-2-(трет-бутоксикарбонил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (2 г), 6-бром-3-метилпиридин-2-амина (1.707 г) и EEDQ (2.052 г) в толуоле (50 мл) нагревали при 60°C в течение 8 ч. Добавляли дополнительные 0.410 г EEDQ, и реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи при 60°C. Затем добавляли 0.205 г EEDQ и продолжали перемешивание при 60°C в течение еще 1 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток растворяли в CH_2Cl_2. Этот органический слой промывали холодной 1 н. водной HCl, водой и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Слой дихлорметана высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью ISCO (элюент: 0-2.5% MeOH в CH_2Cl_2) с получением целевого продукта.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (636)

трет-Бутил (1R,3S,5R)-3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (89 мг) растворяли в CH_2Cl_2 (1 мл) и добавляли равный объем TFA. Смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем летучие вещества удаляли под пониженным давлением. Остаток растворяли в DMF (1.0 мл) и добавляли $^{i}Pr_2NEt$ (172 мкл) с последующим последовательным медленным добавлением 2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты [полученной перемешиванием 75 мг *трет*-бутил 2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетата с 1 мл CH_2Cl_2 и 1.5 мл TFA в течение 2 ч при комнатной температуре и выпариванием летучих веществ] и HATU (90 мг) при 5°C. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, выливали в воду (10 мл), и твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали водой и высушивали под вакуумом. Твердое вещество затем очищали с помощью ISCO (элюент: 0-2.5% MeOH в CH_2Cl_2) с получением белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) (основной ротамер) δ 0.83 – 0.97 (m, 1H), 1.02 (t, *J* = 5.4 Гц, 1H), 1.32 (s, 3H), 2.02-2.04 (m, 1H)), 2.04 (s, 3H), 2.58 (dd, *J* = 4.8, 14.0 Гц, 1H),2.63 (s, 3H), 2.66 (s, 6H), 3.59 (dd, *J* = 2.3, 5.6 Гц, 1H), 4.41 (dd, *J* = 5.4, 9.3 Гц, 1H), 5.68 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 6.03 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.8 Гц, 2H), 8.32 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 9.02 (s, 2H), 10.29 (s, 1H).

(1R,2S,5S)-3-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (652):

Схема 382



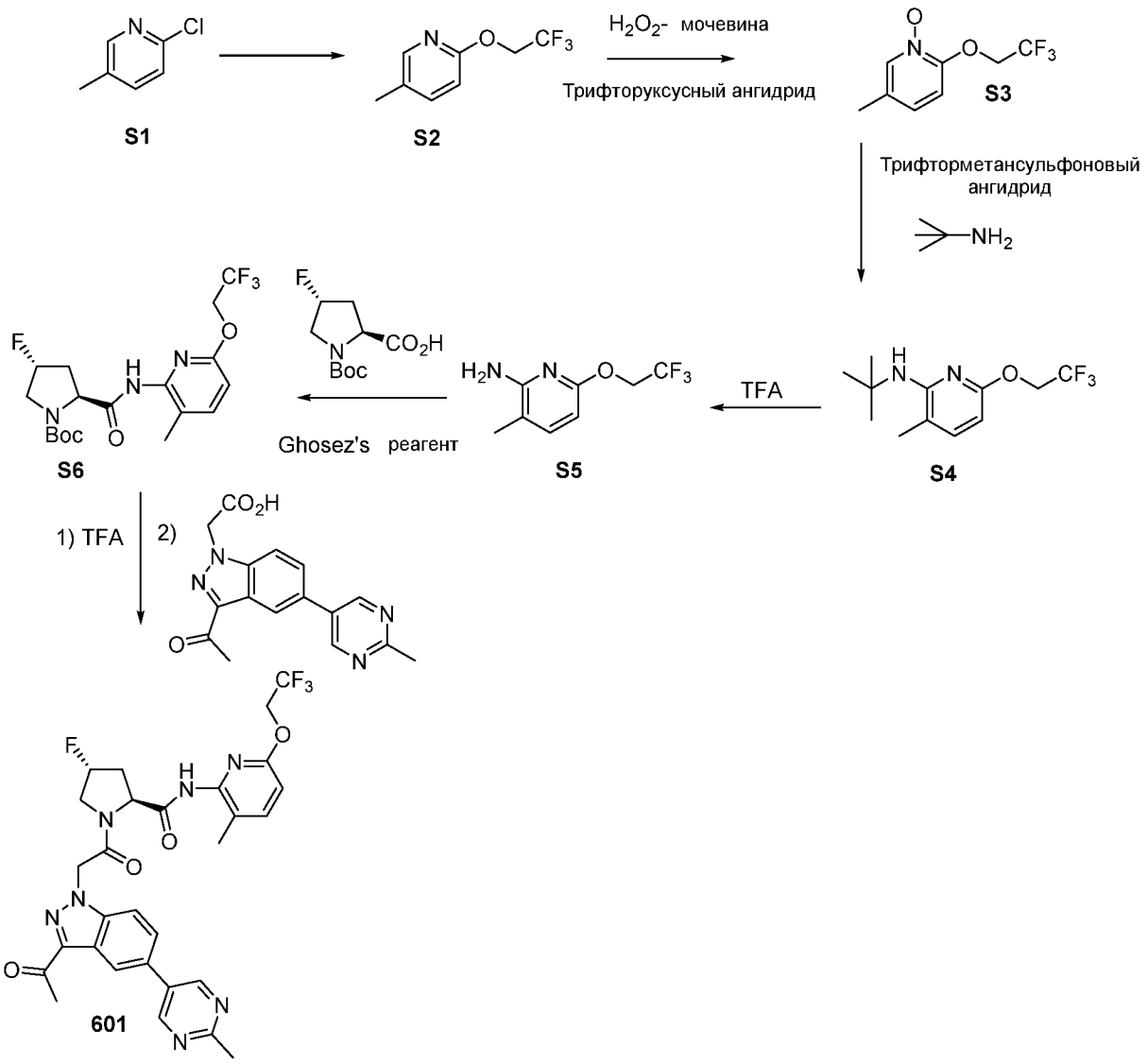
***трет*-Бутил (1R,2S,5S)-2-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (S3):** К охлажденному ледяному раствору (1R,2S,5S)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновой кислоты (5.0 г) и 6-бром-3-метилпиридин-2-амина (4.12 г) в CH_2Cl_2 (100 мл) добавляли пиридин (8.9 мл) с последующим добавлением медленно по каплям $POCl_3$ (1 экв. карбоновой кислоты) при 5°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 5°C. Добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Органический слой затем экстрагировали DCM, промывали водой и рассолом, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью ISCO с получением *трет*-бутил (1R,2S,5S)-2-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата.

(1R,2S,5S)-3-(2-(3-Ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид (652): *трет*-Бутил (1R,2S,5S)-2-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (86 мг) растворяли в CH_2Cl_2 (1 мл) и добавляли равный объем TFA. Смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем летучие вещества удаляли под пониженным давлением. Остаток растворяли в DMF (1.0 мл) и добавляли $^iPr_2NEt$ (172 мкл) с последующим последовательным добавлением 2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты [полученной перемешиванием 75 мг *трет*-бутил 2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетата с 1

мл CH_2Cl_2 и 1.5 мл TFA в течение 2 ч при комнатной температуре и выпариванием летучих веществ] и HATU (90 мг) медленно при 5°C. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, выливали в воду (10 мл), и твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали водой и высушивали под вакуумом. Твердое вещество затем очищали с помощью ISCO (элюент: 0-3% MeOH в CH_2Cl_2) с получением белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) (основной ротамер) δ 0.73 – 0.85 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.03-2.09 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.87 (d, *J* = 9.8 Гц, 1H), 4.02 (dd, *J* = 5.1, 9.9 Гц, 1H), 4.63 (d, *J* = 5.4 Гц, 1H), 5.65 (d, *J* = 17.8 Гц, 1H), 5.75 (d, *J* = 17.9 Гц, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.49 – 7.65 (m, 2H), 8.30 (d, *J* = 1.5 Гц, 1H), 9.01 (s, 2H), 10.39 (s, 1H).

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(3-метил-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (601)

Схема 383



5-Метил-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин (S2):

Соединение **S2** получали согласно способу от Yamaguchi, T. *et al.* PCT Int. Appl. 2012053186.

5-Метил-1-(λ^1-оксиданил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)-1λ^4-пиридин (S3):

К ледяному раствору 5-метил-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиридина (2.9 г) в CH_2Cl_2 (60 мл) добавляли твердый комплекс пероксида водорода с мочевиной (2.2 г). Затем добавляли по каплям трифторуксусный ангидрид (5.3 мл). После завершения добавления охлаждающую баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2. Органический слой промывали водой, насыщенным водным раствором метабисульфита натрия и высушивали (Na_2SO_4). Органический слой фильтровали и концентрировали с получением 2.1 г твердого вещества. Указанное в заголовке соединение переносили далее без дополнительной очистки.

***N*-(*трет*-Бутил)-3-метил-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-амин (S4):**

К раствору 5-метил-1-(λ^1-оксиданил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)-1λ^4-пиридина (2.1 г) при -20°C в CH_2Cl_2 (50 мл) добавляли *трет*-бутиламин (5.33 мл) с последующим добавлением по каплям трифторметансульфонового ангидрида (5.7 мл). После перемешивания в течение 1 ч при -20°C реакционную смесь быстро охлаждали водой. Слои разделяли, и органический слой промывали насыщенным раствором K_2CO_3. Органический слой высушивали и концентрировали, и остаток очищали с помощью ISCO (элюент: 0-0.5% EtOAc в гексанах) с получением 0.46 г бесцветной жидкости.

3-Метил-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-амин TFA соль (S5):

Раствор *N*-(*трет*-бутил)-3-метил-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-амина (0.456 г) в TFA (4.5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем добавляли 0.5 мл TFA, и смесь перемешивали в течение 30 мин. Летучие вещества удаляли под пониженным давлением, и остаток растирали со смесью 1:1 простого эфира и гептана с получением 0.3 г белого твердого вещества.

***трет*-Бутил (2S,4R)-4-фтор-2-((3-метил-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (S6):**

К ледяному раствору *транс*-фторпролина (0.208 г) в 5 мл CH_2Cl_2 добавляли по каплям реагент Ghosez (0.128 мл) с перемешиванием. Перемешивание продолжали в течение 3 часов при этой же температуре. Затем добавляли 3-метил-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-амин TFA соль (0.26 г) с последующим добавлением 0.560 мл основания Хунига (3 экв.). Охлаждающую баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Растворитель совыпаривали с 2 мл MeOH, и сырой продукт очищали с помощью ISCO (0-0.1% MeOH в CH_2Cl_2) с получением 0.36 г продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(3-метил-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (601):

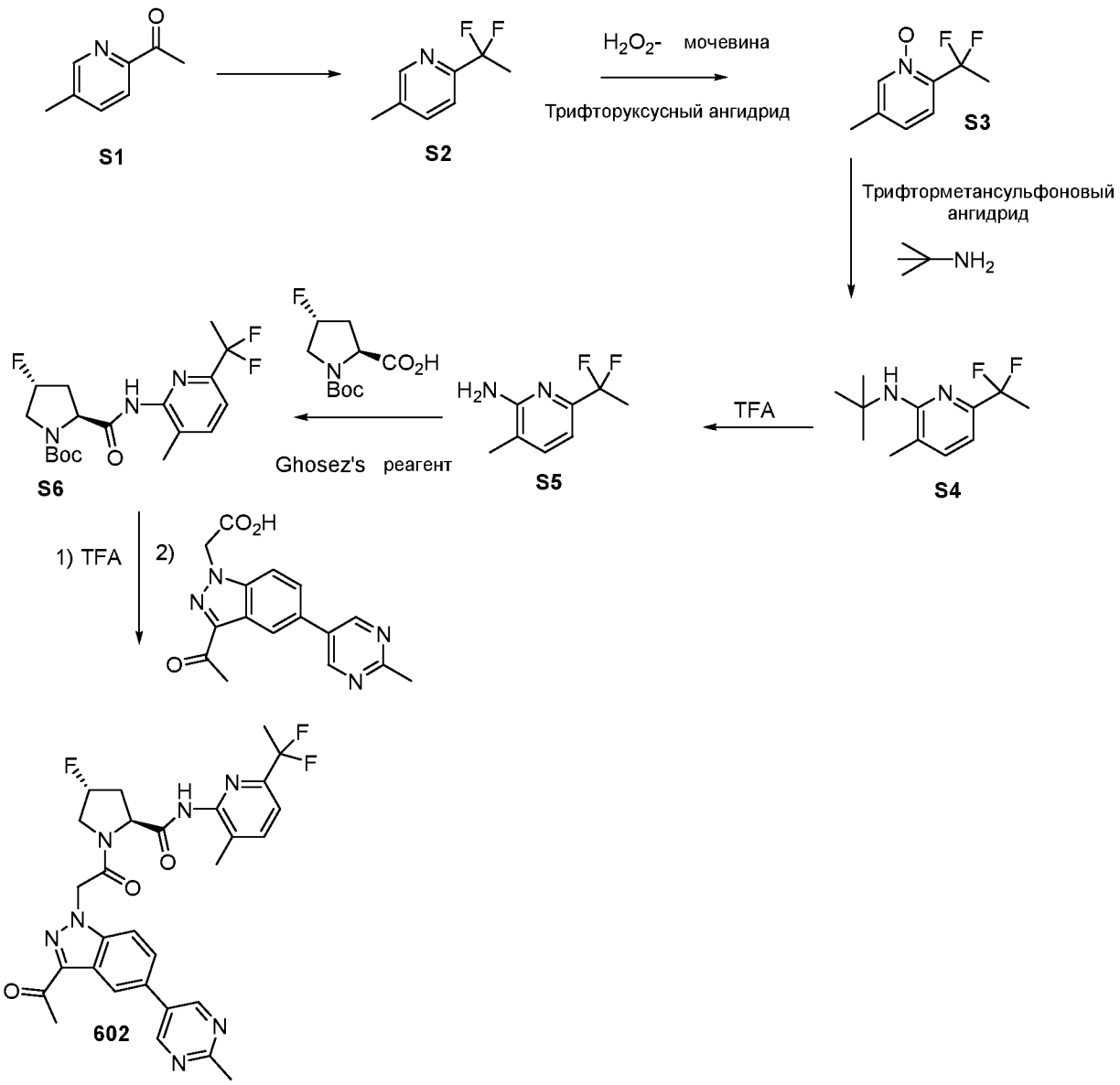
трет-Бутил (2S,4R)-4-фтор-2-((3-метил-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (0.2 г) растворяли в CH_2Cl_2 (2 мл) и добавляли равный объем TFA. Смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем летучие вещества удаляли под пониженным давлением. Остаток растворяли в DMF (1 мл) и добавляли $^iPr_2NEt$ (414 мкл) с последующим добавлением последовательно 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (0.147 г) и HATU (0.116 г, 1.2 экв.) медленно при 5°C. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 30 мин при

комнатной температуре и выливали в воду (10 мл). Полученное в результате твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали водой и высушивали под вакуумом. Твердое вещество затем очищали с помощью ISCO (элюент: 0-2.5% MeOH в CH_2Cl_2) с получением белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) (основной ротамер): δ 1.99 (s, 3H), 2.11-2.28 (m, 1H), 2.57-2.64 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.95-4.07 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 22, 12.4 Гц, 1H), 4.67 (t, J = 8.4 Гц, 1H), 4.82-4.92 (m, 2H), 5.56 (d, J = 53.2 Гц, 1H), 5.62 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.84 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 6.77 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.81-7.86 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 11.12 (s, 1H). ^{19}F-ЯМР (DMSO-d_6) (основной ротамер): δ -176.1, -72.5.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-(1,1-дифторэтил)-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (602):

Схема 384



2-(1,1-дифторэтил)-5-метилпиридин: Соединение **S2** получали согласно способу от Los, M. R. et al **U. S., 8288422, 16 Oct 2012**.

2-(1,1-дифторэтил)-5-метил-1((λ^1-оксиданил)-1λ^4-пиридин (S3): Соединение **S3** получали, следуя тому же способу, что и для синтеза 5-метил-1-(λ^1-оксиданил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)-1λ^4-пиридина (Схема 383, соединение **S3**) с получением светлого коричневатого масла.

***N*-(*трет*-Бутил)-6-(1,1-дифторэтил)-3-метилпиридин-2-амин (S4)**: Соединение **S4** получали согласно способу для *N*-(*трет*-бутил)-3-метил-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-амина (Схема 383, соединение **S4**). Сырой продукт очищали с помощью ISCO (элюент: гексаны) с получением продукта в виде бесцветного масла.

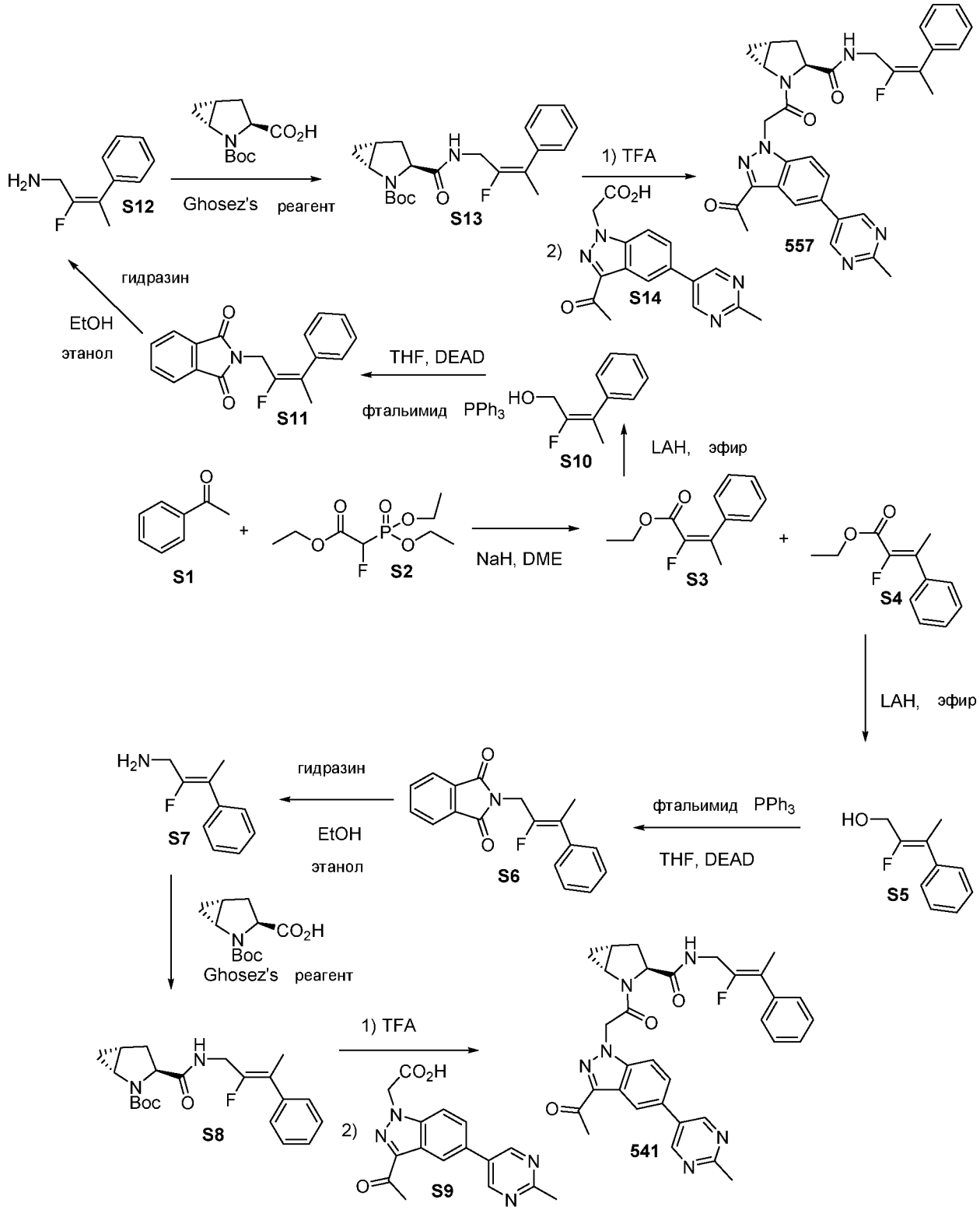
6-(1,1-Дифторэтил)-3-метилпиридин-2-амин TFA соль (S5): С соединения **S5** снимали защиту согласно способу снятия защиты с 3-метил-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-амина TFA соль (Схема 383, соединение **S5**).

***трет*-Бутил (2S,4R)-2-((6-(1,1-дифторэтил)-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S6)**: Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза *трет*-бутил (2S,4R)-4-фтор-2-((3-метил-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (Схема 383, соединение **S6**). Сырой продукт очищали с помощью ISCO (элюент: CH_2Cl_2) с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-(1,1-дифторэтил)-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (602): Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза (2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(3-метил-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамида (**601**). Сырой продукт очищали с помощью ISCO (элюент: 0-2% MeOH в CH_2Cl_2) с получением целевого продукта в виде твердого вещества кремового цвета. ^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) (основной ротамер): δ 1.91 (t, J = 18.8 Гц, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.13-2.31 (m, 1H), 2.60-2.69 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 4.02 (dd, J = 37.6, 10.8 Гц, 1H), 4.25 (dd, J = 22, 12.8 Гц, 1H), 4.68 (t, J = 8 Гц, 1H), 5.57 (d, J = 56.4 Гц, 1H), 5.62 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.84 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 7.47 (d, J = 8 Гц, 1H), 7.79-7.85 (m, 3H), 8.43 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 10.42 (brs, 1H). ^{19}F-ЯМР (DMSO-d_6) (основной ротамер): δ -176.1, -88.3.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((*E*)-2-фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (541) и (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((*Z*)-2-фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (557):

Схема 385



Этил (*E*)-2-фтор-3-фенилбут-2-еноат и этил (*Z*)-2-фтор-3-фенилбут-2-еноат (S3) и этил (Z)-2-фтор-3-фенилбут-2-еноат (S4):

К перемешанному раствору NaH (0.9 г, 60% в минеральном масле) в DME (50 мл) при 0°C добавляли по каплям этил 2-(диэтоксифосфорил)-2-фторацетат (5 г). Затем охлаждающую

баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Бензальдегид (3.6 мл) добавляли при комнатной температуре, и реакционную смесь перемешивали при 90°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли простым эфиром, промывали водой, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Полученный в результате остаток очищали с помощью ISCO (элюент: 0-0.5% EtOAc в гексанах. Этил (*Z*)-2-фтор-3-фенилбут-2-еноат (**S3**) элюировали первым в виде бесцветной жидкости (0.37 г), и этил (*E*)-2-фтор-3-фенилбут-2-еноат (**S4**) элюировали позже в виде светло-желтой жидкости (1.3 г). (Ref. **WO 2014/002052** и *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4124-4131).

(*E*)-2-Фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ол (S5): К перемешанному раствору LAH (0.221 г) в простом эфире (20 мл) при комнатной температуре добавляли по каплям этил (*E*)-2-фтор-3-фенилбут-2-еноат (1.3 г) (**S4**) в простом эфире (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и гасили осторожным добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl. Эту гетерогенную смесь затем экстрагировали простым эфиром. Органический слой промывали водой, рассолом и высушивали (Na_2SO_4). После концентрирования органического слоя остаток переносили далее без дополнительной очистки.

(*E*)-2-(2-Фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ил)изоиндолин-1,3-дион (S6): Фтальимид (1.06 г) и трифенилфосфин (2.4 г) в THF (20 мл) добавляли к перемешанному раствору (*E*)-2-фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ола (1 г) (**S5**) и DEAD (1.52 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Полученный остаток очищали с помощью ISCO (элюент: 0-2.5% EtOAc в гексанах) с получением 1.5 г белого твердого вещества

(*E*)-2-Фтор-3-фенилбут-2-ен-1-амин гидрохлорид (S7): Гидрат гидразина (0.74 мл) добавляли к гетерогенному раствору (*E*)-2-(2-фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ил)изоиндолин-1,3-диона (**S6**) (1.7 г) в EtOH (30 мл) и перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Осадок отфильтровывали, и фильтрат концентрировали. Остаток растирали с 4 н. HCl в диоксане (10 мл). Затем летучие вещества удаляли под пониженным давлением. Полученное в результате белое твердое вещество высушивали под высоким вакуумом с получением указанного в заголовке соединения.

***трет*-Бутил (1R,3S,5R)-3-(((E)-2-фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (S8)**: К ледяному раствору (1R,3S,5R)-2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (0.25 г) в 6 мл CH_2Cl_2

добавляли по каплям 1-хлор-N,N,2-триметил-1-пропениламин (0.16 мл, 1.1 экв.) с перемешиванием. Перемешивание продолжали в течение 3 часов при этой же температуре. Затем твердый (*E*)-2-фтор-3-фенилбут-2-ен-1-амин гидрохлорид (0.2 г, 1.0 экв.) (S7) добавляли с последующим добавлением 0.7 мл основания Хунига (4 экв.). Охлаждающую баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Растворитель совыпаривали с MeOH (1 мл), и сырой продукт очищали с помощью ISCO (элюент: 0-0.5% MeOH в CH_2Cl_2) с получением 0.18 г бесцветной смолы.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((*E*)-2-фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (541): *трет*-Бутил (1R,3S,5R)-3-(((E)-2-фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (0.1 г) (**S9**) растворяли в CH_2Cl_2 (1 мл) и добавляли равный объем TFA. Смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем летучие вещества удаляли под пониженным давлением. Остаток растворяли в DMF (1 мл) и добавляли $^{i}Pr_2NEt$ (232 мкл) с последующим последовательным добавлением 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (0.083 г) и HATU (0.122 г, 1.2 экв.) медленно при 5°C. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, выливали в воду (10 мл), и твердое вещество отделяли фильтрованием. Твердое вещество промывали водой, высушивали под вакуумом, и очищали с помощью ISCO (элюент: 0-2% MeOH в CH_2Cl_2) с получением белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) (основной ротамер): δ 0.78 (m, 1H), 0.996-1.04 (m, 1H), 1.83-1.87 (m, 1H), 1.94 (d, J = 2.8 Гц, 3H), 2.07-2.13 (m, 1H), 2.21-2.26 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.73-3.75 (m, 1H), 3.80 (t, J = 5.2 Гц, 1H), 3.85 (t, J = 4.8 Гц, 1H), 4.24 (dd, J = 8.8, 4.8 Гц, 1H), 5.58 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.91 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 7.24-7.38 (m, 5H), 7.85 (s, 2H), 8.16 (t, J = 4.8 Гц, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.04 (s, 2H). ^{19}F-ЯМР (DMSO-d_6) (основной ротамер): δ -113.3.

(*Z*)-2-Фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ол (S10): Соединение **S10** получали в соответствии со способом, описанным для синтеза (*E*)-2-фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ола (**S5**). Указанное в заголовке соединение использовали на следующей стадии без какой либо очистки.

(*Z*)-2-(2-Фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ил)изоиндолин-1,3-дион (S11): (*Z*)-2-Фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ол (**S10**) преобразовывали в соединение **S11** как описано для синтеза (*E*)-2-(2-фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ил)изоиндолин-1,3-диона (**S6**). Сырой продукт очищали с помощью ISCO (элюент: 0-2.5% EtOAc в гексанах) с получением продукта в виде белого твердого вещества.

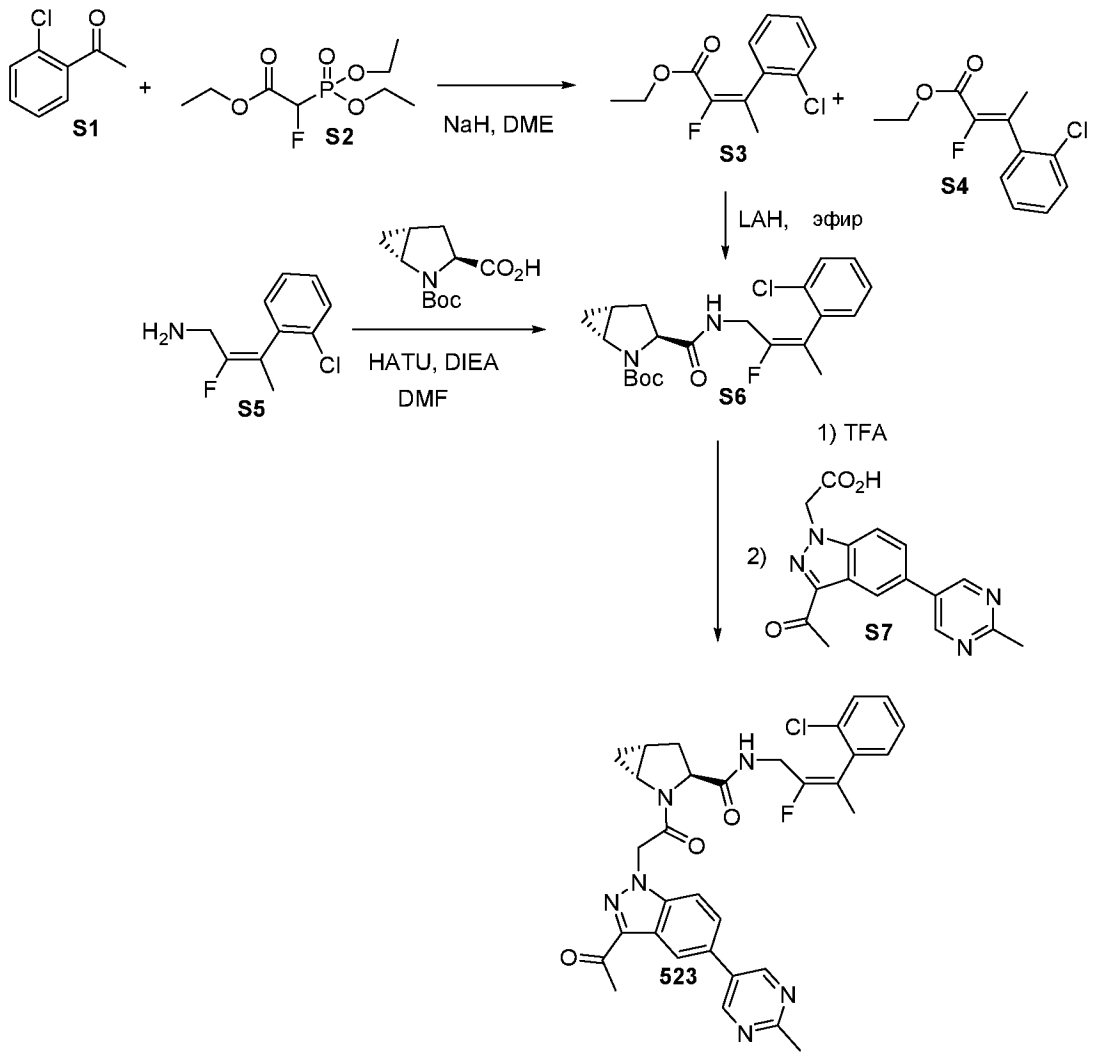
(*Z*)-2-Фтор-3-фенилбут-2-ен-1-амин гидрохлорид (S12): Соединение **S12** получали в соответствии со способом, описанным для синтеза (*E*)-2-фтор-3-фенилбут-2-ен-1-амин гидрохлорида (**S7**).

***трет*-Бутил (1R,3S,5R)-3-(((Z)-2-фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (S13):** Соединение **S13** получали в соответствии со способом, описанным для синтеза *трет*-бутил (1R,3S,5R)-3-(((E)-2-фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (**S8**). Сырой продукт очищали с помощью ISCO (элюент: 0-0.5% MeOH в CH_2Cl_2) с получением светло-желтого твердого вещества.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((*Z*)-2-фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (557): Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((*E*)-2-фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**541**). Соединение **557** очищали с помощью ISCO (элюент: 0-2.5% MeOH в CH_2Cl_2) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) (основной ротамер): δ 0.80-0.81 (m, 1H), 1.02-1.05 (m, 1H), 1.85-1.88 (m, 1H), 1.98 (d, J = 2.8 Гц, 3H), 2.07-2.17 (m, 1H), 2.23-2.33 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.73-3.77 (m, 1H), 4.00-4.12 (m, 2H), 4.27 (dd, J = 9.2, 4.8 Гц, 1H), 5.59 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.91 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 7.20-7.32 (m, 5H), 7.79 (dd, J = 8.8, 1.6 Гц, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 8.29 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.02 (s, 2H). ^{19}F-ЯМР (DMSO-d_6) (основной ротамер): δ -112.2

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-((*E*)-3-(2-хлорфенил)-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (523):

Схема 386



Этил (E)-3-(2-хлорфенил)-2-фторбут-2-еноат (S4) и Этил (*Z*)-3-(2-хлорфенил)-2-фторбут-2-еноат (S3):

Этил (*E*)-3-(2-хлорфенил)-2-фторбут-2-еноат (**S4**) и этил (*Z*)-3-(2-хлорфенил)-2-фторбут-2-еноат (**S3**) получали, следуя тому же способу, что и для синтеза этил (*Z*)-2-фтор-3-фенилбут-2-еноата (схема 385, соединение **S3**) и этил (*Z*)-2-фтор-3-фенилбут-2-еноата (схема 385, соединение **S4**). Сырой продукт очищали с помощью ISCO (0-0.3% EtOAc в гексанах). Этил (*Z*)-3-(2-хлорфенил)-2-фторбут-2-еноат (**S3**) элюировали первым в виде светло-желтой жидкости с последующим добавлением этил (*E*)-3-(2-хлорфенил)-2-фторбут-2-еноата (**S4**).

(*E*)-3-(2-Хлорфенил)-2-фторбут-2-ен-1-амин гидрохлорид (S5):

(*E*)-3-(2-Хлорфенил)-2-фторбут-2-ен-1-амин гидрохлорид (**S5**) получали, следуя тем же способам реакции, что и для синтеза (*E*)-2-фтор-3-фенилбут-2-ен-1-амин гидрохлорида (схема 385, соединение **S12**).

***трет*-Бутил (1R,3S,5R)-3-(((*E*)-3-(2-хлорфенил)-2-фторбут-2-ен-1-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (S6):**

Соединение **S6** получали, следуя тому же способу, что и для синтеза *трет*-бутил (1R,3S,5R)-3-(((*E*)-2-фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (схема 385, соединение **S13**) с получением желтого масла.

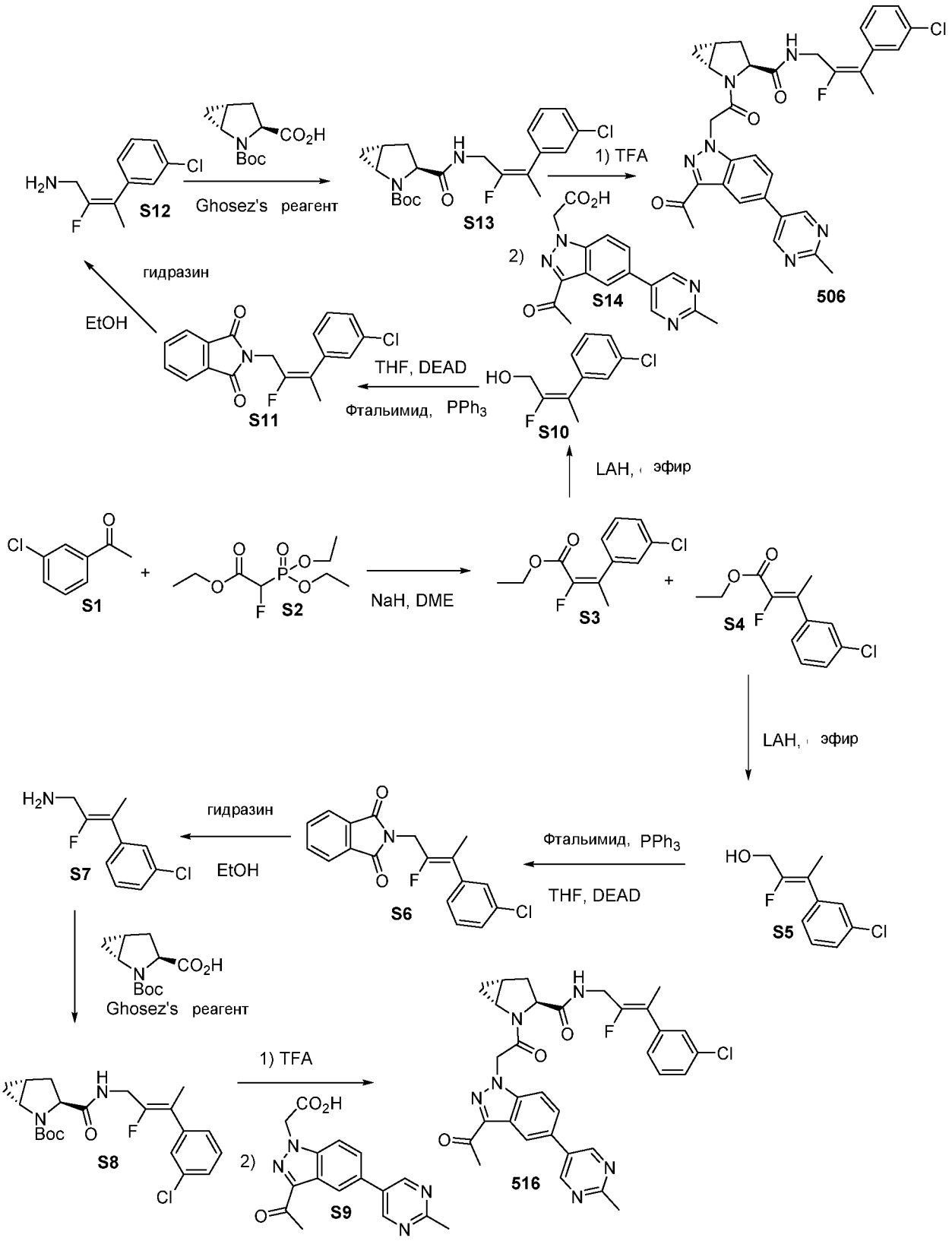
(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-((*E*)-3-(2-хлорфенил)-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (523):

трет-Бутил (1R,3S,5R)-3-(((*E*)-3-(2-хлорфенил)-2-фторбут-2-ен-1-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (0.2 г) (**S7**) растворяли в CH_2Cl_2 (2 мл) и добавляли равный объем TFA. Смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем летучие вещества удаляли под пониженным давлением. Остаток растворяли в DMF (1.5 мл) и добавляли $^iPr_2NEt$ (427 мкл) с последующим последовательным добавлением 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (0.152 г) и HATU (0.224 г) медленно при 5°C. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, выливали в воду (10 мл), и твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали водой и высушивали под вакуумом. Твердое вещество затем очищали с помощью ISCO (элюент: 0-2.5% MeOH в CH_2Cl_2) с получением белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) (основной ротамер): δ 0.77 (1H), 1.00-1.03 (m, 1H), 1.80-1.87 (m, 1H), 1.87 (d, J = 2.8 Гц, 3H), 2.05-2.11 (m, 1H), 2.18-2.24 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.59-3.72 (m, 3H), 4.22 (dd, J = 9.2, 4.8 Гц, 1H), 5.57 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.90 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 7.33 (brs, 3H), 7.48 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.85 (s, 2H), 8.08 (brs, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.04 (s, 2H). ^{19}F-ЯМР (DMSO-d_6) (основной ротамер): δ -114.9.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((*E*)-3-(3-хлорфенил)-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (506) и (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((*Z*)-3-(3-хлорфенил)-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (516)

Схема 387



(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((*E*)-3-(3-хлорфенил)-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (506):

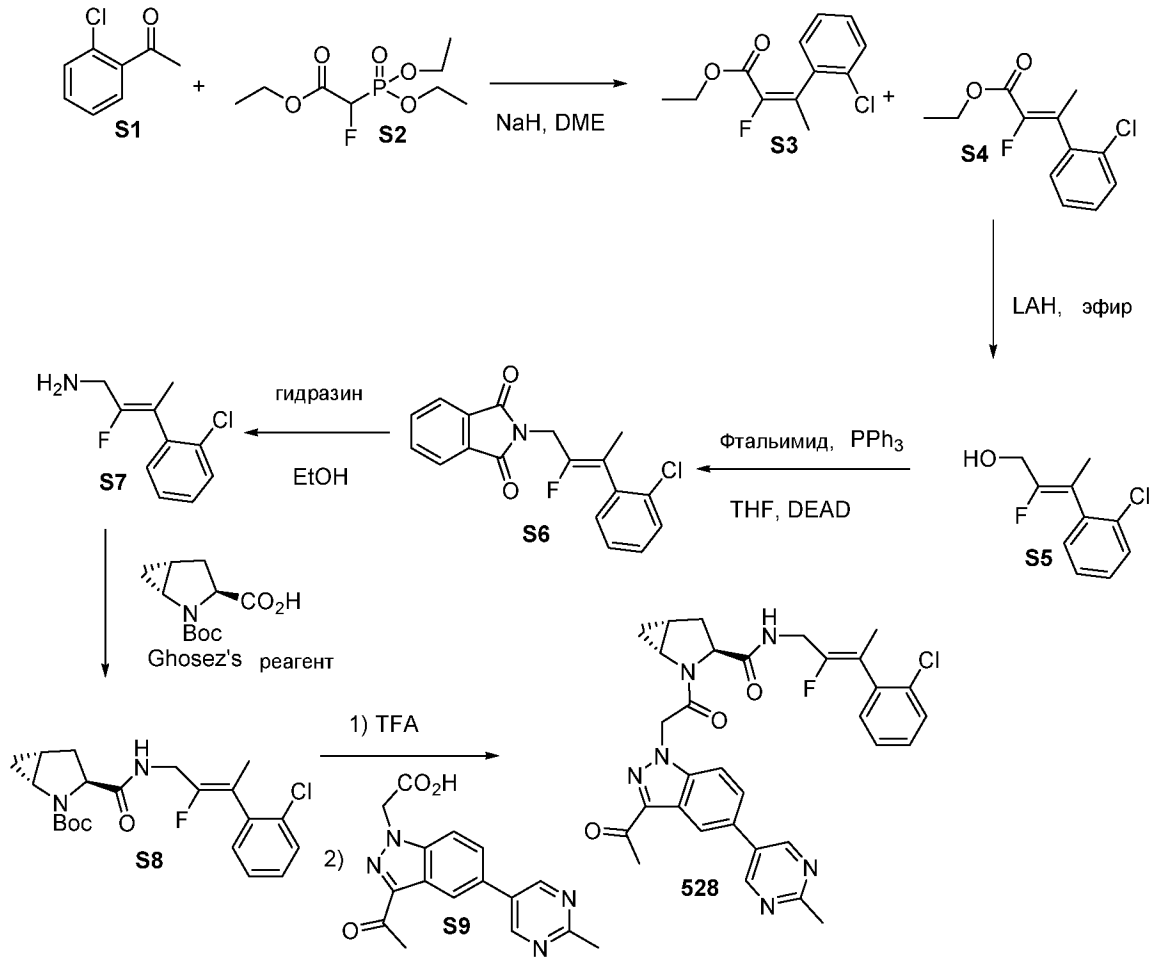
Указанное в заголовке соединение получали, следуя тому же способу, что описан для синтеза (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((*E*)-2-фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида из (*E*)-2-фтор-3-фенилбут-2-еноата (**514**) из этил (E)-3-(3-хлорфенил)-2-фторбут-2-еноата в качестве исходного материала. Сырой продукт очищали с помощью ISCO (элюент: 0-2.5% MeOH в CH_2Cl_2) с получением белого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) (основной ротамер): δ 0.77 (1H), 1.00-1.03 (m, 1H), 1.80-1.87 (m, 1H), 1.87 (d, J = 2.8 Гц, 3H), 2.05-2.11 (m, 1H), 2.18-2.24 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.59-3.72 (m, 3H), 4.22 (dd, J = 9.2, 4.8 Гц, 1H), 5.57 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.90 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 7.33 (brs, 3H), 7.48 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.85 (s, 2H), 8.08 (brs, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.04 (s, 2H). ^{19}F-ЯМР (DMSO-d_6) (основной ротамер): δ -114.9.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((*Z*)-3-(3-хлорфенил)-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (516):

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для синтеза (1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((*E*)-2-фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**557**) из этил (Z)-3-(3-хлорфенил)-2-фторбут-2-еноата. Сырой продукт очищали с помощью ISCO (элюент: 0-2.5% MeOH в CH_2Cl_2) с получением белого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) (основной ротамер): δ 0.81 (m, 1H), 1.01-1.06 (m, 1H), 1.85-1.88 (m, 1H), 1.98 (d, J = 2.8 Гц, 3H), 2.11-2.17 (m, 1H), 2.24-2.33 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.74 (t, J = 5.2 Гц, 1H), 3.99-4.12 (m, 2H), 4.27 (dd, J = 9.2 , 4.8 Гц, 1H), 5.59 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.91 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 7.24-7.35 (m, 4H), 7.78 (d, J = 8.4 Гц, 1H), (7.86, J =8.8 Гц, 1H), 8.30 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.01 (s, 2H). ^{19}F-ЯМР (DMSO-d_6) (основной ротамер): δ -110.7.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-((*Z*)-3-(2-хлорфенил)-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (528):

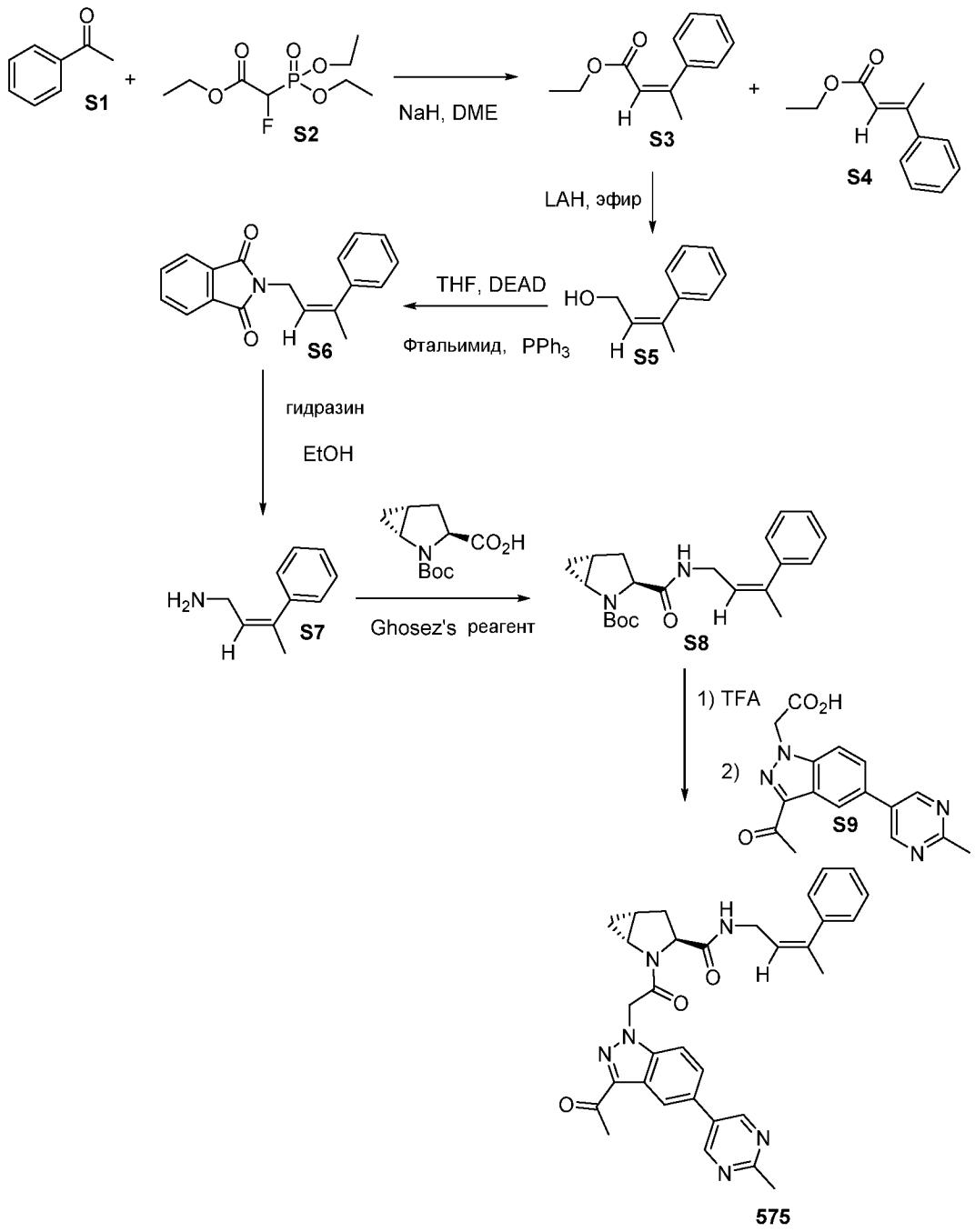
Схема 388



Соединение **528** получали, следуя тем же способам реакции, что описаны для синтеза (1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((*E*)-2-фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**541**), применяя этил (*Z*)-3-(2-хлорфенил)-2-фторбут-2-еноат в качестве исходного материала.

(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-((*E*)-2-фтор-3-фенилаллил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (575):

Схема 389



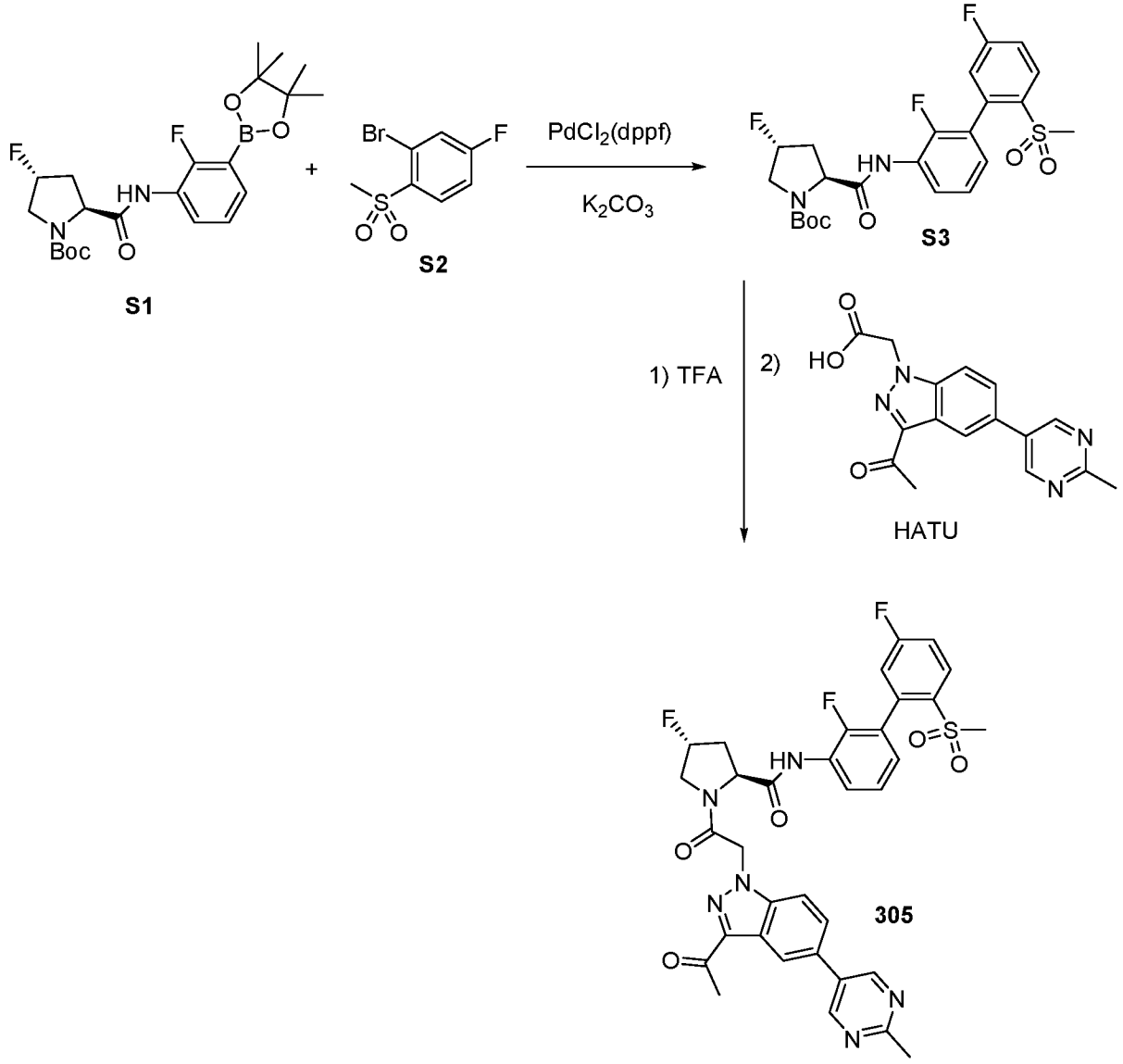
(1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-((*E*)-2-фтор-3-фенилаллил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (575):

Соединение **575** получали, следуя тем же способам реакции, что были использованы для синтеза (1R,3S,5R)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((*E*)-2-фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**541**), начиная с (*E*)-2-фтор-3-фенилпроп-2-ен-1-ола. ^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) (основной ротамер): δ 0.80-0.81 (m, 1H), 1.00-1.05 (m, 1H), 1.84-1.87 (m, 1H), 2.07-2.15 (m, 1H), 2.22-2.28 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69

(s, 3H), 3.72-3.75 (m, 1H), 4.06 (t, J = 4.8 Гц, 1H), 4.11 (t, J = 4.8 Гц, 1H), 4.27 (dd, J = 9.2, 4.8 Гц, 1H), 5.59 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.90 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 6.39 (d, J = 21.6 Гц, 1H), 7.23-7.41 (m, 5H), 7.85 (s, 2H), 8.32 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.04 (s, 2H). ^{19}F-ЯМР (DMSO-d_6) (основной ротамер): δ -104.5.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(2,5'-дифтор-2'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид: (305):

Схема 390



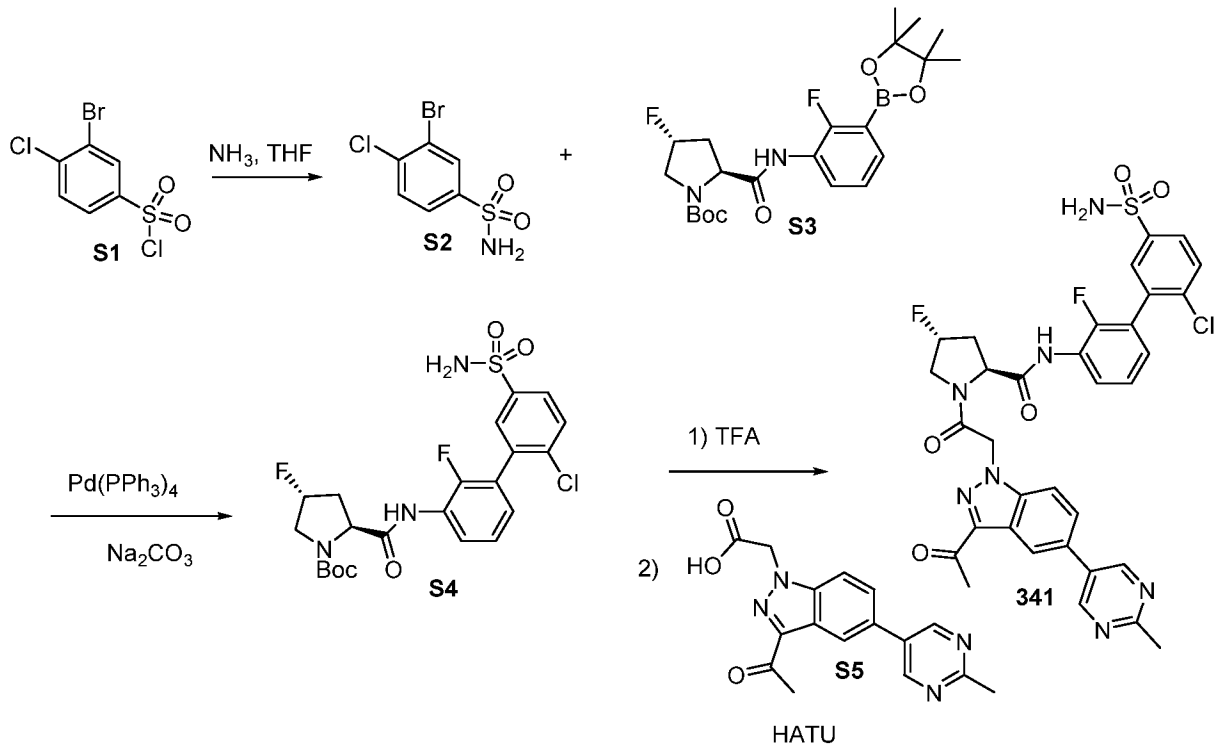
***трет*-Бутил (2S,4R)-2-((2,5'-дифтор-2'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S3):** *трет*-Бутил (2S,4R)-4-фтор-2-((2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)карбамоил)пирролидин-1-

карбоксилат (0.107 г), 2-бром-4-фтор-1-(метилсульфонил)бензол (0.05 г), $Pd(dppf)Cl_2$ (32 мг) и карбонат калия (0.136 г) переносили в пробирку под давлением в атмосфере аргона. К этой смеси добавляли 4 мл диоксана и 1 мл воды. Смесь барботировали аргоном в течение 5 мин, и виалу закрывали и подвергали микроволновому излучению при 100°C в течение 45 мин. Летучие вещества удаляли под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью ISCO (0-0.7% MeOH в CH_2Cl_2) с получением целевого продукта.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(2,5'-дифтор-2'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид: (305): *трет*-Бутил (2S,4R)-2-((2,5'-дифтор-2'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (0.05 г) растворяли в CH_2Cl_2 (0.5 мл) и добавляли равный объем TFA. Смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем летучие вещества удаляли под пониженным давлением. Остаток растворяли в DMF (0.5 мл) и добавляли $^iPr_2NEt$ (87 мкл) с последующим последовательным добавлением 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (31 мг) и HATU (46 мг) медленно при 5°C. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, выливали в воду (10 мл), и твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали водой и высушивали под вакуумом. Твердое вещество затем очищали с помощью ISCO (элюент: 0-2.5% MeOH в CH_2Cl_2) с получением белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) (основной ротамер) δ 2.43-2.61 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.72-2.81 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 3.70 – 3.83 (m, 1H), 4.11-4.21 (m, *1*H), 4.90 (t, *J* = 7.8 Гц, 1H), 5.26 – 5.59 (m, 3H), 6.99-7.02 (m, 2H), 7.19 (t, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.52-7.59 (m, 2H), 8.19-8.29 (m, 2H), 8.54 (d, *J* = 4.0 Гц, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.18 (s, 1H). ^{19}F-ЯМР (DMSO-d_6) (основной ротамер): δ-103.9, -126.5, -176.3.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(2'-хлор-2-фтор-5'-сульфамоил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (341):

Схема 391



3-Бром-4-хлорбензолсульфонамид (S2):

Охлажденный раствор 3-бром-4-хлорбензолсульфонилхлорида (0.175 г) в THF (3 мл) обрабатывали по каплям 2.0 М аммиаком в EtOH (0.66 мл) и перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Растворители удаляли под пониженным давлением. Остаток использовали как есть на следующей стадии. (Способ из *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7299-7317).

***трет*-Бутил (2S,4R)-2-((2'-хлор-2-фтор-5'-сульфамоил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S4)**:

трет-Бутил (2S,4R)-4-фтор-2-((2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (0.100 г), 3-бром-4-хлорбензолсульфонамид (0.05 г), $Pd(PPh_3)_4$ (42 мг) и карбонат натрия (97 мг) переносили в пробирку под давлением в атмосфере аргона. К этой смеси добавляли 4 мл диоксана и 1 мл воды. Смесь барботировали аргоном в течение 5 мин, и виалу закрывали и подвергали микроволновому излучению при 100°C в течение 45 мин. Летучие вещества удаляли под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью ISCO (0-1.5% MeOH в CH_2Cl_2) с получением целевого продукта.

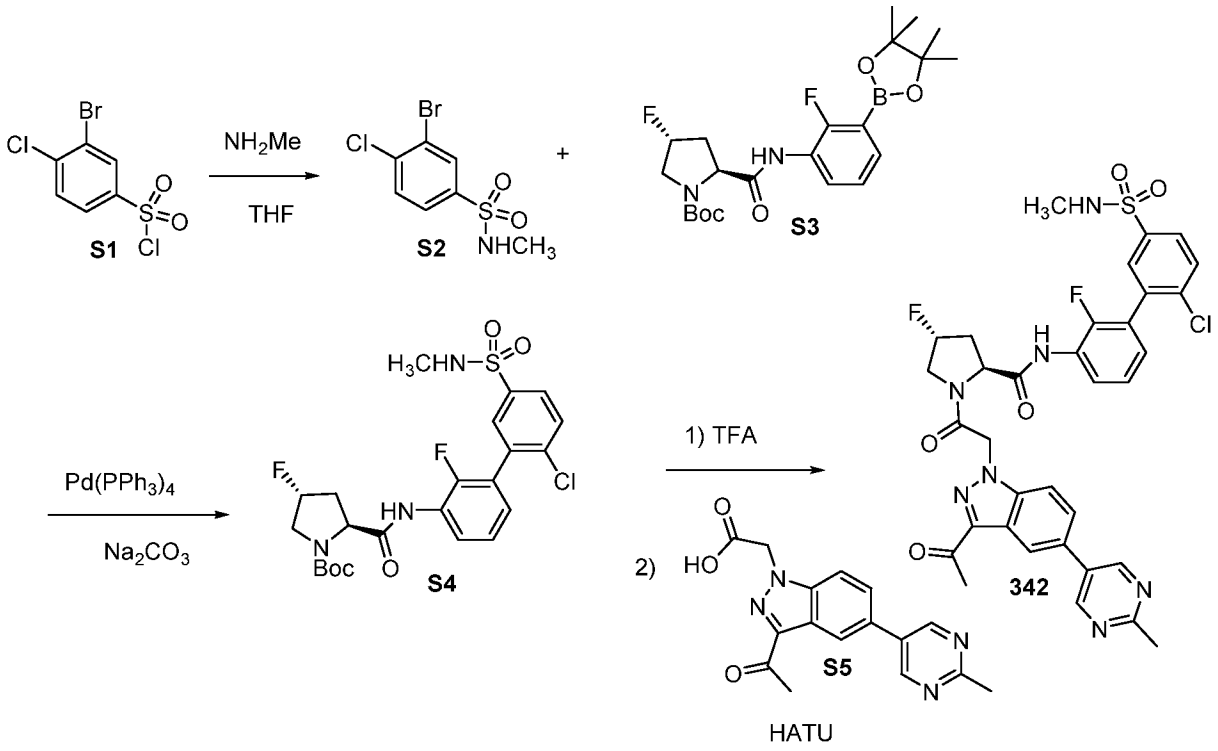
(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(2'-хлор-2-фтор-5'-сульфамоил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (341):

трет-Бутил (2S,4R)-2-((2'-хлор-2-фтор-5'-сульфамоил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-

фторпирролидин-1-карбоксилат (79 мг) растворяли в CH_2Cl_2 (1 мл) и добавляли равный объем TFA. Смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем летучие вещества удаляли под пониженным давлением. Остаток растворяли в DMF (1.5 мл) и добавляли $^iPr_2NEt$ (133 мкл) с последующим последовательным добавлением 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (47 мг) и HATU (70 мг) медленно при 5°C. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, выливали в воду (10 мл), и твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали водой и высушивали под вакуумом. Твердое вещество затем очищали с помощью ISCO (элюент: 0-3.5% MeOH в CH_2Cl_2) с получением белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) (основной ротамер): δ 2.29-2.46 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.68-2.78 (m, 1H), 4.00-4.13 (m, 1H), 4.31 (dd, J = 12.3, 20.6 Гц, 1H), 4.88 (t, J = 8.4 Гц, 1H), 5.46- 5.63 (m, 2H), 5.72 (d, J = 17.1 Гц, 1H), 7.13 (t, J = 7.1 Гц, 1H), 7.25 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 7.52 (dd, J = 4.3, 8.4 Гц, 2H), 7.66 – 7.96 (m, 5H), 8.01 (t, J = 7.5 Гц, 1H), 8.42 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.01 (s, 2H). ^{19}F-ЯМР (DMSO-d_6) (основной ротамер): δ -128.2, -178.6.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(2'-хлор-2-фтор-5'-(*N*-метилсульфамоил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид: (342):

Схема 392



3-Бром-4-хлор-*N*-метилбензолсульфонамид (S2):

Соединение **S2** получали в соответствии со способом для синтеза **3**-бром-4-хлорбензолсульфонамида (схема 391, соединение **S2**). Полученный сырой продукт использовали как есть на следующей стадии.

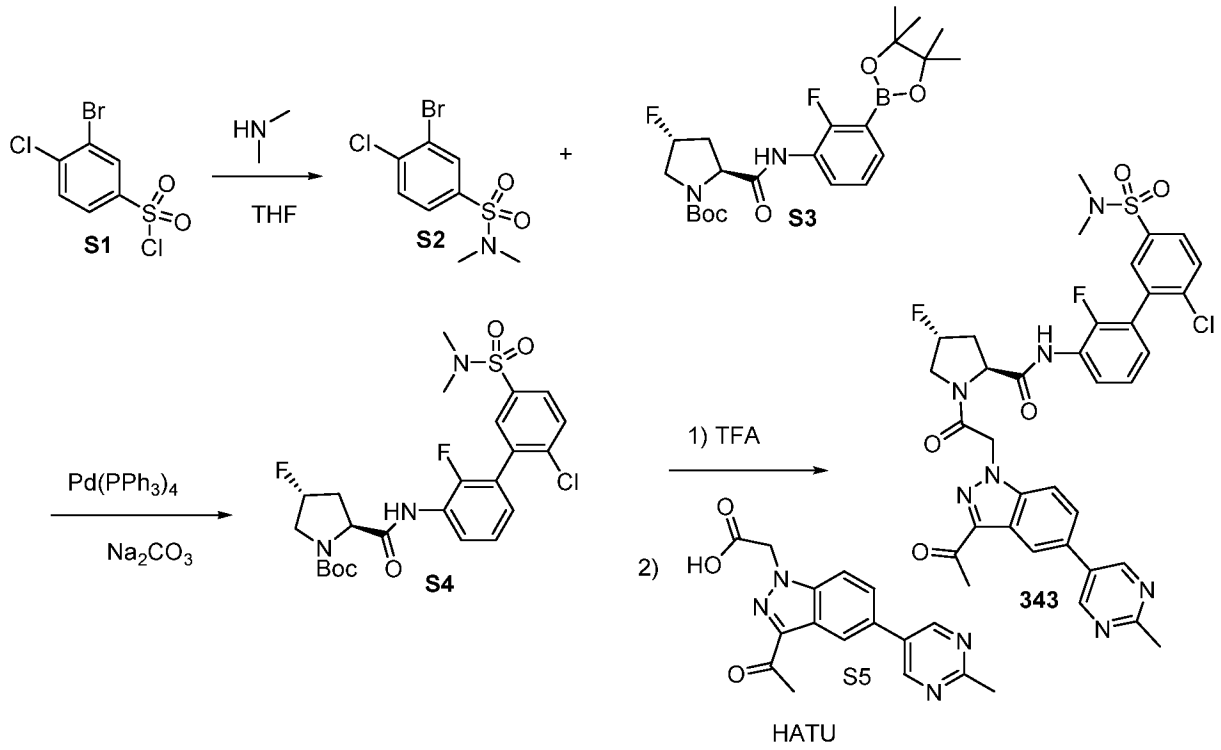
***трет*-Бутил (2S,4R)-2-((2'-хлор-2-фтор-5'-(*N*-метилсульфамоил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S4)**:

Соединение **S4** получали в соответствии со способом для синтеза *трет*-бутил (2S,4R)-2-((2'-хлор-2-фтор-5'-сульфамоил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (схема 391, соединение **S3**). Сырой продукт очищали с помощью ISCO (элюент: 0-1% MeOH в CH_2Cl_2) с получением белого твердого вещества.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(2'-хлор-2-фтор-5'-(*N*-метилсульфамоил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид: (342): *трет*-Бутил (2S,4R)-2-((2'-хлор-2-фтор-5'-(*N*-метилсульфамоил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (70 мг) растворяли в CH_2Cl_2 (1 мл) и добавляли равный объем TFA. Смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем летучие вещества удаляли под пониженным давлением. Остаток растворяли в DMF (1.0 мл) и добавляли $^iPr_2NEt$ (135 мкл) с последующим последовательным добавлением 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (40 мг) и HATU (60 мг) медленно при 5°C. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, выливали в воду (10 мл), и твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали водой и высушивали под вакуумом. Твердое вещество затем очищали с помощью ISCO (элюент: 0-3.0% MeOH в CH_2Cl_2) с получением белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) (основной ротамер): δ 2.26 – 2.48 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.72-2.77 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 4.00-4.13 (m, 1H), 4.29 (dd, J = 20.8, 12.4 Гц, 1H), 4.88 (t, *J* = 8.4 Гц, 1H), 5.53 (d, J =51.6 Гц, 1H), 5.57 (d, *J* = 17.2 Гц,1H), 5.70 (d, *J* = 17.1 Гц, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.1 Гц, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.8 Гц, 1H), 7.71-7.91 (m, 5H), 7.99 (t, *J* = 7.6 Гц, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.99 (s, 2H). ^{19}F-ЯМР (DMSO-d_6) (основной ротамер): δ -128.2, -178.6.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(2'-хлор-5'-(*N*,*N*-диметилсульфамоил)-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (343):

Схема 393



HATU

3-Бром-4-хлор-*N,N*-диметилбензолсульфонамид (S3):

Соединение **S2** получали в соответствии со способом для синтеза **3**-бром-4-хлорбензолсульфонамида (схема 391, соединение **S2**). Полученный сырой продукт использовали как есть на следующей стадии.

***трет*-Бутил (2S,4R)-2-((2'-хлор-5'-(*N,N*-диметилсульфамоил)-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S4)**:

Соединение **S4** получали в соответствии со способом для синтеза *трет*-бутил (2S,4R)-2-((2'-хлор-2-фтор-5'-сульфамоил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (схема 391, соединение **S3**). Сырой продукт очищали с помощью ISCO (элюент: 0-1% MeOH в CH_2Cl_2) с получением белого твердого вещества.

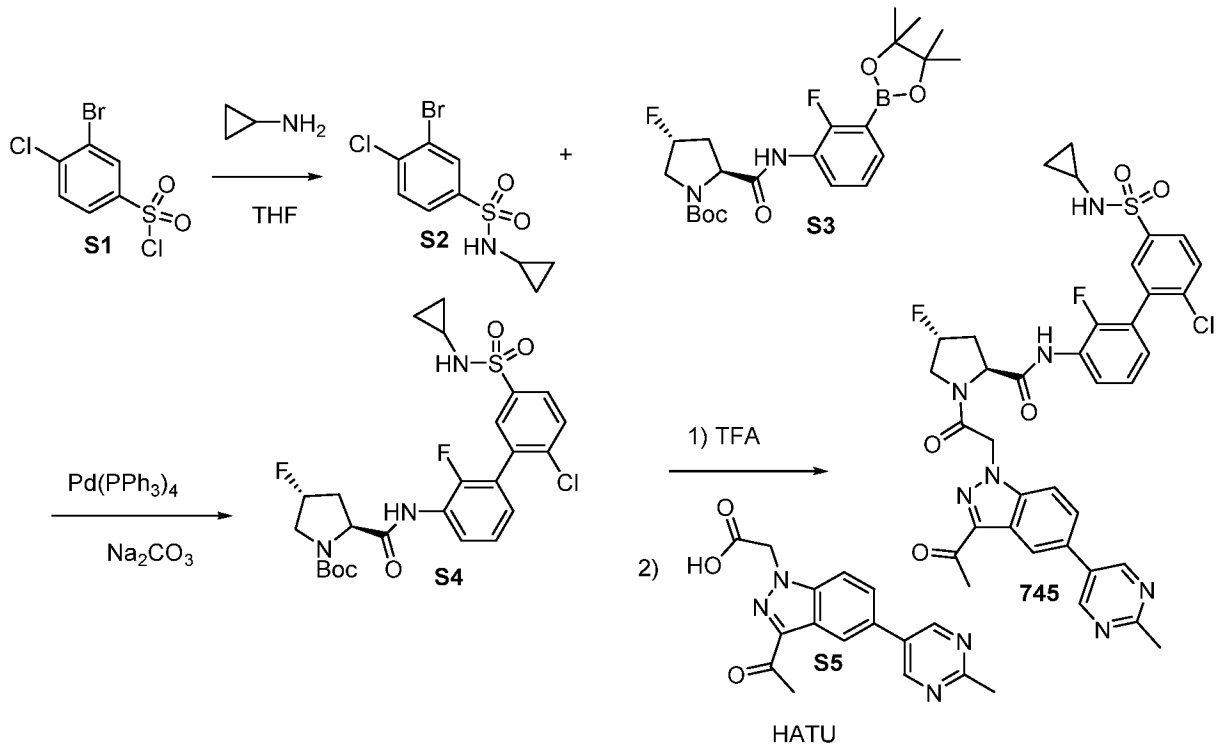
2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-*N*-(2'-хлор-5'-(*N,N*-диметилсульфамоил)-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (343):

трет-Бутил (2S,4R)-2-((2'-хлор-5'-(*N,N*-диметилсульфамоил)-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (0.1 г) растворяли в CH_2Cl_2 (1 мл) и добавляли равный объем TFA. Смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем летучие вещества удаляли под пониженным давлением. Остаток растворяли в DMF (1.0 мл) и добавляли $^{i}Pr_2NEt$ (160 мкл) с последующим последовательным

добавлением 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (47 мг) и HATU (84 мг) медленно при 5°C. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, выливали в воду (10 мл), и твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали водой и высушивали под вакуумом. Твердое вещество затем очищали с помощью ISCO (элюент: 0-2.5% MeOH в CH_2Cl_2) с получением белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) (основной ротамер) δ 2.45-2.57 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.71 (s, 6H), 2.75-2.96 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 3.64-3.76 (m, 1H), 4.18 (dd, *J* = 12.4, 19.1 Гц, 1H), 4.96 (t, *J* = 7.8 Гц, 1H), 5.31 – 5.50 (m, 3H), 7.04 (t, J = 6.8 Гц, 1H), 7.21 (t, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.54(s, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.66 – 7.76 (m, 2H), 8.28 (t, *J* = 7.6 Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.86 (s, 2H), 8.93 (s, 1H). ^{19}F-ЯМР (DMSO-d_6) (основной ротамер): δ -129.9, -176.2.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-5'-(N-циклопропилсульфамоил)-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (745):

Схема 394



3-Бром-4-хлор-*N*-циклопропилбензолсульфонамид (S2):

Соединение **S2** получали в соответствии со способом для синтеза **3**-бром-4-хлорбензолсульфонамида (схема 391, соединение **S2**). Полученный сырой продукт использовали как есть на следующей стадии.

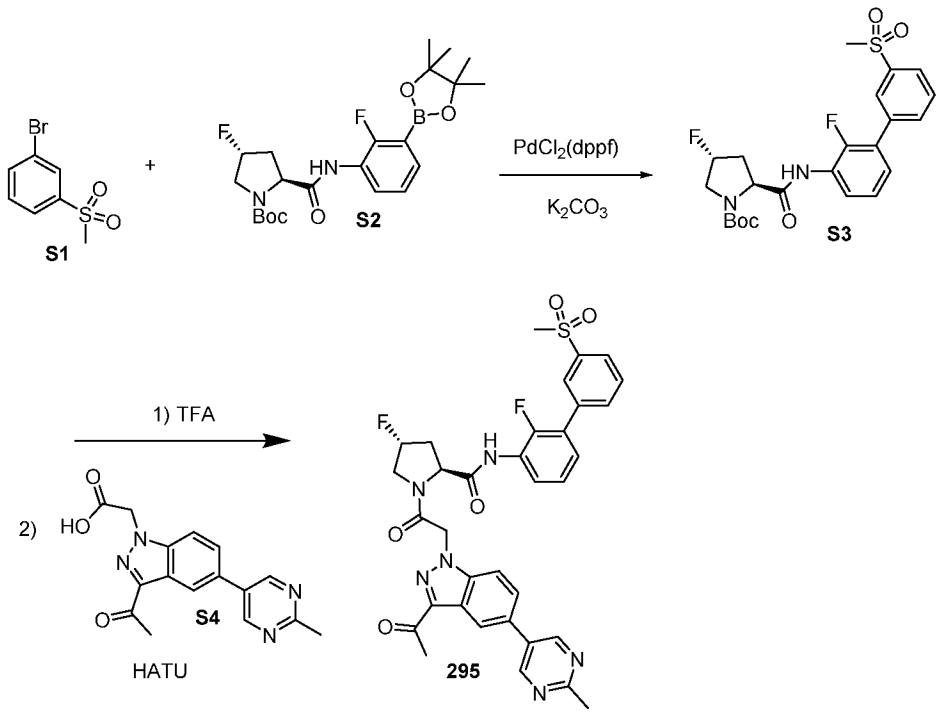
***трет*-Бутил (2S,4R)-2-((2'-хлор-5'-(N-циклопропилсульфамоил)-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S4)**:

Соединение **S4** получали в соответствии со способом для синтеза *трет*-бутил (2S,4R)-2-((2'-хлор-2-фтор-5'-сульфамоил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (схема 391, соединение **S3**). Сырой продукт очищали с помощью ISCO (элюент: 0-1% MeOH в CH_2Cl_2) с получением белого твердого вещества.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-5'-(N-циклопропилсульфамоил)-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (745): *трет*-Бутил (2S,4R)-2-((2'-хлор-5'-(N-циклопропилсульфамоил)-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (70 мг) растворяли в CH_2Cl_2 (1 мл) и добавляли равный объем TFA. Смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем летучие вещества удаляли под пониженным давлением. Остаток растворяли в DMF (0.5 мл) и добавляли $^{i}Pr_2NEt$ (110 мкл) с последующим последовательным добавлением 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (35 мг) и HATU (58 мг) медленно при 5°C. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, выливали в воду (5 мл), и твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали водой и высушивали под вакуумом. Твердое вещество затем очищали с помощью ISCO (элюент: 0-3% MeOH в CH_2Cl_2) с получением белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$,) (основной ротамер): δ 0.56-0.59 (m, 4H), 2.20-2.25 (m, 1H), 2.38-2.49 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.72-2.78 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 3.76-3.85 (m, 1H), 4.14 (dd, J = 19.2, 12.4 Гц, 1H), 4.92 (t, J = 8 Гц, 1H), 5.32-5.49 (m, 3H), 5.96 (s, 1H), 6.99 (t, J = 6.4 Гц, 1H), 7.07 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 7.38 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 8.4, 2 Гц, 1H), 8.10 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.09 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) (основной ротамер): δ -128.8, -176.1.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-*N*-(2-фтор-3'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид (295):

Схема 395



трет-Бутил (2S,4R)-4-Фтор-2-((2-фтор-3'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (S3):

Соединение **S3** получали в соответствии со способом для синтеза *трет*-бутил (2S,4R)-2-((2'-хлор-2-фтор-5'-сульфамоил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (схема 391, соединение **S3**). Сырой продукт очищали с помощью ISCO (элюент: 0-1% MeOH в CH_2Cl_2) с получением белого твердого вещества.

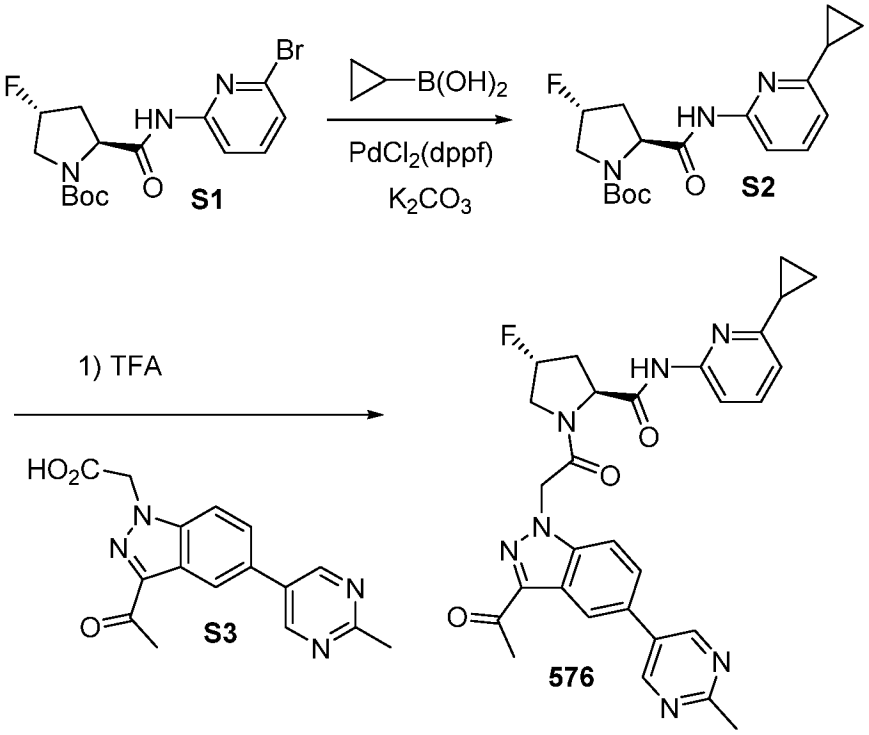
(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-*N*-(2-фтор-3'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид (295):

трет-Бутил (2S,4R)-4-фтор-2-((2-фтор-3'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (100 мг) растворяли в CH_2Cl_2 (1 мл) и добавляли равный объем TFA. Смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем летучие вещества удаляли под пониженным давлением. Остаток растворяли в DMF (1.5 мл) и добавляли $^{i}Pr_2NEt$ (205 мкл) с последующим последовательным добавлением 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (76 мг) и HATU (112 мг) медленно при 5°C. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, выливали в воду (15 мл), и твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали водой и высушивали под вакуумом. Твердое вещество затем очищали с помощью ISCO (элюент: 0-2.5% MeOH в CH_2Cl_2) с получением белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) (основной ротамер): δ 2.47-2.59 (m, 1H), 2.65 (s, 3H),

2.72-2.88 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.69-3.81 (m, 1H), 4.19 (dd, J = 19.6, 12.8 Гц, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 5.32-5.50 (m, 3H), 7.15 (d, J = 6 Гц, 2H), 7.48 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 7.71 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.13-8.18 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.99 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) (основной ротамер): δ -133.7, -176.1.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-циклопропилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (576):

Схема 395



***трет*-Бутил (2S,4R)-2-((6-циклопропилпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (S2):**

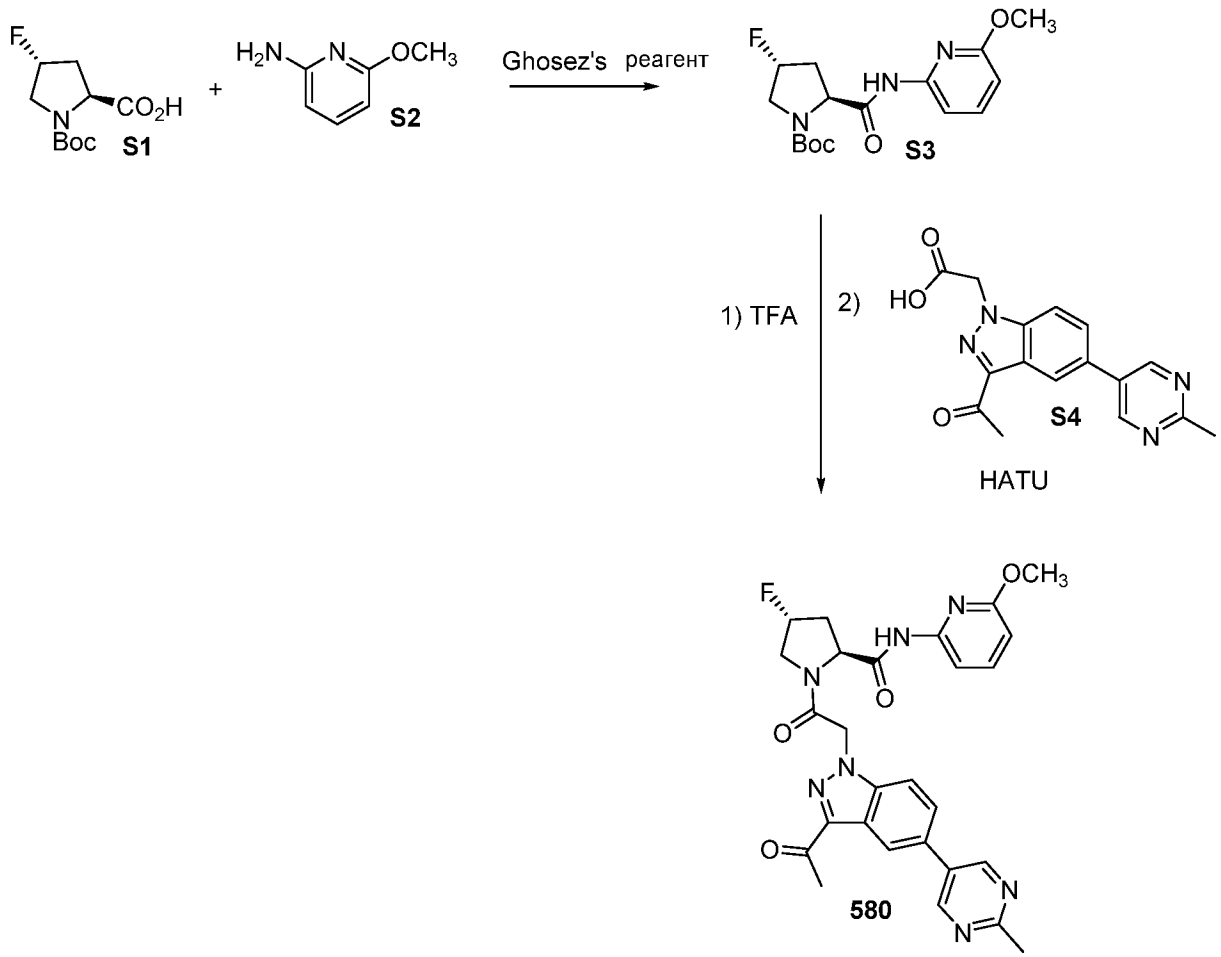
трет-Бутил (2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (0.5 г), циклопропилбороновую кислоту (0.7 г), $Pd(dppf)Cl_2$ (0.3 г) и карбонат калия (0.889 г) переносили в пробирку под давлением в атмосфере аргона. К этой смеси добавляли 20 мл диоксана. Смесь барботировали аргоном в течение 5 мин, и виалу закрывали и нагревали при 100°C на протяжении ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью ISCO (0-0.5% MeOH в CH_2Cl_2) с получением целевого продукта.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-циклопропилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (576):

трет-Бутил (2S,4R)-2-((6-циклопропилпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (0.232 г) растворяли в CH_2Cl_2 (3 мл) и равный объем TFA добавляли. Смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем летучие вещества удаляли под пониженным давлением. Остаток растворяли в DMF (1.5 мл) и добавляли $^iPr_2NEt$ (0.581 мл) с последующим последовательным добавлением 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (0.227 г) и HATU (0.304 г, 1.2 экв.) медленно при 5°C. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, выливали в воду (10 мл), и твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали водой и высушивали под вакуумом. Твердое вещество затем очищали с помощью ISCO (элюент: 0-2.5% MeOH в CH_2Cl_2) с получением белого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) (основной ротамер): δ 0.82-0.94 (m, 4H), 1.96-2.03 (m, 1H), 2.10-2.24 (m, 1H), 2.54-2.61 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.93-4.07 (m, 1H), 4.23 (dd, J = 21.6, 12 Гц, 1H), 4.75 (t, J = 8.4 Гц, 1H), 5.55 (d, J = 54 Гц, 1H), 5.64 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 5.83 (d, J = 17.2 Гц, 1H), 6.95 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.57 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.82-7.87 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 10.38 (s, 1H).). ^{19}F-ЯМР (DMSO-d_6) (основной ротамер): δ -175.6.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(6-метоксипиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (580):

Схема 396



***трет*-Бутил (2S,4R)-4-фтор-2-((6-метоксипиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (S3):**

К ледяному раствору (2S,4R)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (0.3 г) в 6 мл CH_2Cl_2 добавляли 1-хлор-*N*,*N*,2-триметил-1-пропениламин (204 мкл) по каплям с перемешиванием. Перемешивание продолжали в течение 3 часов при этой же температуре. Затем добавляли 6-метоксипиридин-2-амин (0.145 г) с последующим добавлением 672 мкл основания Хунига. Охлаждающую баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Растворитель совыпаривали с MeOH (2 мл), и остаток очищали с помощью ISCO (элюент: 0-0.5% MeOH в CH_2Cl_2).

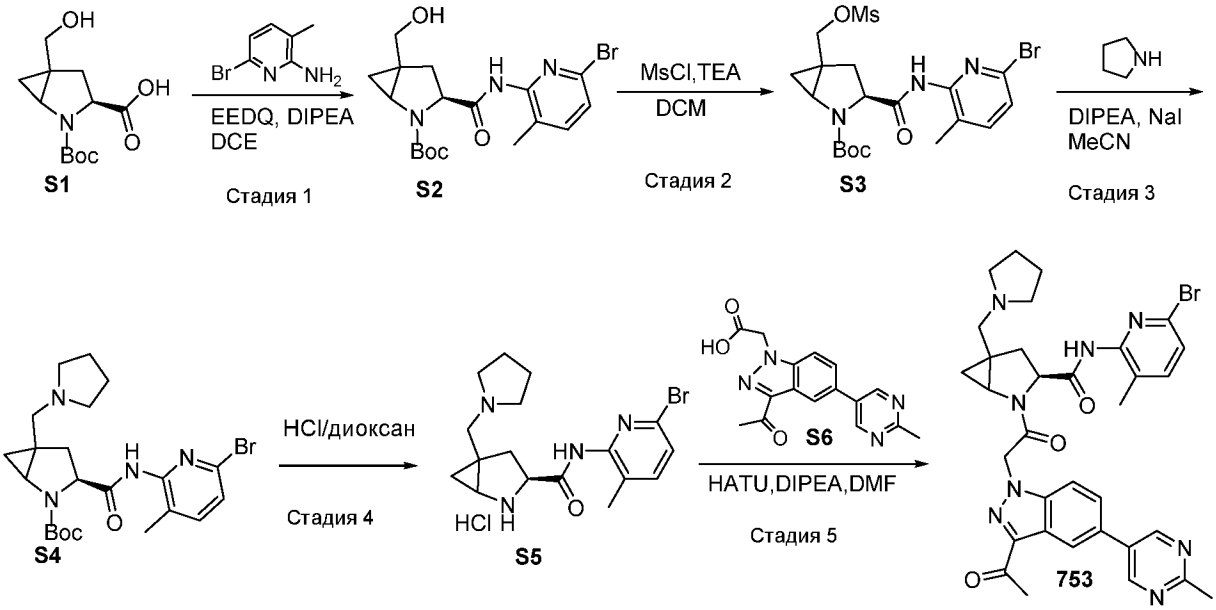
(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(6-метоксипиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (580):

трет-Бутил (2S,4R)-4-фтор-2-((6-метоксипиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (0.220 г) растворяли в CH_2Cl_2 (2 мл) и добавляли равный объем TFA. Смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем летучие вещества удаляли под пониженным давлением. Остаток растворяли в DMF (2 мл) и добавляли $^{i}Pr_2NEt$

(565 мкл) с последующим последовательным добавлением 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (0.220 г) и HATU (0.296 г) медленно при 5°C. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, выливали в воду (10 мл), и твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали водой и высушивали под вакуумом. Твердое вещество очищали с помощью ISCO (элюент: 0-2.5% MeOH в CH_2Cl_2) с получением белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 2.01-2.45 (m, 1H), 2.56-2.59 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.96-4.07 (m, 1H), 4.17 – 4.31 (m, 1H), 4.76 (t, *J* = 8.4 Гц, 1H), 5.56 (d, J = 53.6 Гц, 1H), 5.65 (d, J – 17.3 Гц, 1H), 5.83 (d, *J* = 17.3 Гц, 1H), 6.49 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.57 – 7.68 (m, 2H), 7.70 – 7.87 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 10.43 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO) (основной ротамер): *δ* -175.6.

(2S,4R)-1-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(6-метоксипиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид (753):

Схема 8-38



Стадия 1: (3S)-трет-Бутил 3-(6-бром-3-метилпиридин-2-илкарбамоил)-5-(гидроксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (S2)

К раствору соединения **S1** со Схемы 8-38 (1 г, 3.89 ммоль) и 6-бром-3-метилпиридин-2-амина (870 мг, 4.67 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли DIPEA (2.56 мл, 15.56 ммоль) и EEDQ (1.92 г, 7.78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C на протяжении ночи. Растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 2:1) с получением соединения **2** (710 мг, 43.0% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 426 $(M+H)^+$.

Стадия 2: (3S)-трет-Бутил 3-(6-бром-3-метилпиридин-2-илкарбамоил)-5-((метилсульфонилокси)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (S3)

Метансульфонилхлорид (0.08 мл, 1.05 ммоль) добавляли по каплям к раствору соединения **S2** со Схемы 8-38 (300 мг, 0.70 ммоль) и триэтиламина (0.19 мл, 1.41 ммоль) в DCM (6 мл) при 0°C. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Смесь выливали на лед-воду. Органический слой отделяли, промывали рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением сырого соединения **S3** со Схемы 8-38 (320 мг, 90.2% выход) в виде желтого твердого вещества. Соединение переносили далее без какой либо дополнительной очистки.

Стадия 3: (3S)-трет-Бутил 3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-(пирролидин-1-илметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (S4)

К смеси (1R,3S,5S)-трет-бутил 3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-(((метилсульфонил)окси)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (25 мг, 0.05 ммоль) в CH_3CN (2 мл) добавляли DIPEA (0.035 мл, 0.2 ммоль) и пирролидин (4 мг, 0.055 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь разбавляли DCM и промывали водой и рассолом. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **S4** со Схемы 8-38 (15 мг, 62.6% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 479 $(M+H)^+$.

Стадия 4: (3S)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(пирролидин-1-илметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (S5)

К раствору (3S)-трет-бутил 3-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-5-(пирролидин-1-илметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (15 мг, 0.03 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли HCl/диоксан (1 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали с получением соединения **S5** со Схемы 8-38 (17 мг, выход 100%) в виде коричневого твердого вещества, которое сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 379 $(M+H)^+$.

Стадия 5: (3S)-2-(2-(3-Ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(пирролидин-1-илметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (753)

К смеси 2-(3-ацетил-5-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (17 мг, 0.03 ммоль), 2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (9.3 мг, 0.03 ммоль) и HATU (22.8 мг, 0.06 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIPEA (0.09 мл,

0.02 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь разбавляли EtOAc и промывали 10% водным раствором LiCl и рассолом. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соединения **753** (2.2 мг, 10.9% выход) в виде белого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9.02 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.83 (d, J = 3.7 Гц, 2H), 7.58 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.86 (d, J = 17.3 Гц, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.34 (t, J = 4.7 Гц, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.70 (d, J = 3.3 Гц, 3H), 2.23 – 2.17 (m, 3H), 2.13 (s, 5H), 2.03 (s, 4H), 1.60 (s, 4H), 0.91 (s, 2H). ЖХ/МС (ИЭР) m/z: 671 $(M+H)^+$.

ПРИМЕР 7. НЕОГРАНИЧИВАЮЩИЕ ПРИМЕРЫ СОЕДИНЕНИЙ ФОРМУЛЫ I

В Таблице 1 представлены иллюстративные соединения Формулы I с характеристическими данными. Соединения Таблицы 1 описаны в заявке на патент PCT No. PCT/US2015/017593 и заявке на патент США No. 14/631,625 с названием “Арильные, гетероарильные и гетероциклические соединения для лечения заболеваний, опосредованных комплементом”. Анализ Примера 8 использован для определения IC_{50} соединений. Также доступны другие стандартные тесты ингибирования фактора D. Три *** использованы для обозначения соединений с IC_{50} менее 1 микромоля; две ** обозначают соединение с IC_{50} между 1 микромолем и 10 микромолями, и одна * обозначает соединения с IC_{50} более чем 10 микромолей.

Таблица 1. Неограничивающие примеры соединений Формулы I

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A или B)	МС (M+1)
1	1-(2-((2S,4R)-2-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	***	1.79 (A)	604
2	1-(2-((2S,4R)-2-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	***	1.82 (A)	616

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A или B)	МС (M+1)
3	1-(2-((2S,4R)-2-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(4-морфолинофенил)-1H-индазол-3-карбоксамид	***	1.82 (A)	650
4	1-(2-((1R,3S,5R)-3-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	***	1.42 (A)	561
5	1-(2-((2S,4R)-2-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	***	1.30 (A)	567
6	1-(2-((1R,3S,5R)-3-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-илкарбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	***	1.96 (A)	610
7	1-(2-((1R,3S,5R)-3-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-илкарбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиримидин-2-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	***	2.15 (A)	610
8	1-(2-((1R,3S,5R)-3-(2-фтор-3-(трифторметокси)фенилкарбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	***	1.74 (A)	584
9	1-(2-((2S,4R)-4-фтор-2-(2-фтор-3-(трифторметокси)фенилкарбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	***	1.64 (A)	590

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A или B)	МС (M+1)
10	1-(2-((2S,4R)-2-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	***	2.33 (A)	685
11	1-(2-((1R,3S,5R)-3-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	***	1.82 (A)	630
12	1-(2-((2S,4R)-2-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(6-фторпиридин-3-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	***	2.43 (A)	633
13	1-(2-((1R,3S,5R)-3-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-илкарбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(6-фторпиридин-3-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	***	2.53 (A)	627
14	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.04 (A)	565
15	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	2.63 (A)	608
16	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.30 (A)	664
17	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	2.44 (A)	559

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A или B)	МС (M+1)
18	1-(2-((2S,4R)-2-(3-хлор-2-фторбензилкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-3-карбоксамид	***	1.75 (A)	555
19	1-(2-((2S,4R)-2-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-3-карбоксамид	***	2.47 (A)	617
20	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.58 (A)	614
21	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.05 (A)	595
22	1-(2-((2S,4R)-2-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	***	1.19 (A)	586
23	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.24 (A)	520
24	1-(2-((2S,4R)-2-(6-хлорпиридин-2-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	***	2.23 (A)	522
25	1-(2-((2S,4R)-2-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	***	1.60 (A)	567

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A или B)	МС (M+1)
26	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.42 (A)	683
27	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.16 (A)	644
28	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.07 (A)	659
29	1-(2-((2S,4R)-2-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	***	2.01 (A)	646
30	1-(2-((2S,4R)-2-(6-хлорпиридин-2-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	***	1.43 (A)	553
31	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.21 (A)	698
32	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(4-(5-фторпиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.43 (A)	716

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A или B)	МС (M+1)
33	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.09 (A)	698
34	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2-(бензо[d]тиазол-2-ил)фенил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	*	3.91 (B)	619
35	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(бензо[d]тиазол-2-илметил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	**	2.33 (B)	557
36	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(4,7-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	**	2.89 (B)	562
37	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(пиридин-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид	**	2.08 (B)	487
38	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(пиридин-2-илметил)пирролидин-2-карбоксамид	***	2.03 (B)	501
39	1-(2-((2S,4R)-4-фтор-2-(пиридин-3-илметилкарбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	**	2.77 (B)	503
40	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(пиридин-4-илметил)пирролидин-2-карбоксамид	**	0.58 (B)	501

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A или B)	MC (M+1)
41	1-(2-((2S,4R)-2-(2-(бензо[d]тиазол-2-ил)фенилкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	*	3.49 (B)	621
42	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(6-(трифторметил)бензо[d]изоксазол-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид	*	3.24 (B)	595
43	1-(2-((2S,4R)-2-(4,7-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	**	2.69 (B)	564
44	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(3-хлорбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.78 (B)	534
45	1-(2-((2S,4R)-2-(3-хлорбензилкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	***	2.48 (B)	536
46	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(3-хлор-5-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.98 (B)	552
47	1-(2-((2S,4R)-4-фтор-2-(пиридин-3-илкарбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	*	3.34 (B)	489
48	1-(2-((2S,4R)-2-(2-этил-3-оксоизоиндолин-5-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	*	1.97 (B)	571

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A или B)	MC (M+1)
49	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2-этил-3-оксоизоиндолин-5-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	**	2.49 (B)	569
50	1-(2-((2S,4R)-2-(бензо[d]тиазол-6-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	*	2.03 (B)	545
51	1-(2-((2S,4R)-2-((1R,2S)-2-(бензилокси)циклопентилкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	*	2.81 (B)	586
52	1-(2-((2S,4R)-2-(бензо[d]тиазол-2-илметилкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	*	2.15 (B)	559
53	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2,3-диметил-1H-индол-5-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	**	2.91 (B)	553
54	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(4-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид	*	4.15 (B)	623
55	1-(2-((2S,4R)-4-фтор-2-(4-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)тиазол-2-илкарбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	*	3.88 (B)	625
56	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(бензо[d]тиазол-6-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	**	2.41 (B)	543

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A или B)	МС (M+1)
57	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(4-(6-метилимидазо[2,1-b]тиазол-5-ил)тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид	*	2.25 (B)	629
58	1-(2-((2S,4R)-4-фтор-2-(4-(6-метилимидазо[2,1-b]тиазол-5-ил)тиазол-2-илкарбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	*	1.83 (B)	631
59	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(пиридин-3-илметил)пирролидин-2-карбоксамид	**	0.62 (B)	501
60	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	**	3.63 (B)	593
61	(9H-флуорен-9-ил)метилацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)бензилкарбамат	*	3.81 (B)	737
62	1-(2-((2S,4R)-2-(3-хлор-5-фторбензилкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	***	2.61 (B)	554
63	1-(2-((2S,4R)-2-(2,3-диметил-1H-индол-5-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	**	2.55 (B)	555
64	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(2-(2-оксооксазолидин-3-ил)фенил)пирролидин-2-карбоксамид	*	2.29 (B)	571
65	1-(2-((2S,4R)-4-фтор-2-(2-(2-оксооксазолидин-3-ил)фенилкарбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	*	1.63 (B)	573

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A или B)	MC (M+1)
66	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(5-хлорпиридин-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.63 (B)	521
67	1-(2-((2S,4R)-2-(5-хлорпиридин-3-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	**	2.34 (B)	523
68	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(5-бромпиридин-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.79 (B)	565
69	1-(2-((2S,4R)-2-(5-(3,4-дихлорфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	*	3.61 (B)	640
70	1-(2-((2S,4R)-2-(4-(аминометил)фенилкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	*	0.42 (B)	517
71	1-(2-((2S,4R)-4-фтор-2-(2-(5-метил-1H-пиразол-1-ил)фенилкарбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	*	2.54 (B)	568
72	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(2-(5-метил-1H-пиразол-1-ил)фенил)пирролидин-2-карбоксамид	*	2.84 (B)	566
73	1-(2-((2S,4R)-2-(6-(бензилокси)пиридин-2-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	*	3.43 (B)	595
74	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-((1S,2S)-2-(бензилокси)циклогексил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	*	3.53 (B)	598

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A или B)	MC (M+1)
75	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2,2-диметил-2,3-дигидробензофуран-6-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	3.14 (B)	556
76	1-(2-((2S,4R)-2-(2,2-диметил-2,3-дигидробензофуран-6-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	***	2.92 (B)	558
77	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-((1S,2S)-2-(бензилокси)циклопентил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	*	3.33 (B)	584
78	1-(2-((2S,4R)-2-((1S,2S)-2-(бензилокси)циклогексилкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	*	3.38 (B)	600
79	1-(2-((2S,4R)-4-фтор-2-(метилкарбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	*	2.10 (B)	426
80	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	2.36 (A)	638
81	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	1.91 (A)	591
82	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-цианопиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.97 (A)	592
83	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-фторпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.86 (A)	585

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A или B)	МС (M+1)
84	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.58 (A)	581
85	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(4-(аминометил)фенил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	*	0.69 (B)	515
86	1-(2-((2S,4R)-2-(1H-индазол-6-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	*	2.04 (B)	528
87	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-метилпирролидин-2-карбоксамид	**	1.83 (B)	424
88	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-хлорпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.56 (B)	522
89	1-(2-((2S,4R)-2-(6-хлорпиразин-2-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	***	2.43 (B)	524
90	1-(2-((2S,4R)-2-(5-бромпиридин-3-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	**	2.40 (B)	567
91	1-(2-((2S,4R)-4-фтор-2-(4-фтор-3-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]азепин-3-ил)фенилкарбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	*	2.59 (B)	641
92	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(4-фтор-3-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]азепин-3-ил)фенил)пирролидин-2-карбоксамид	***	2.78 (B)	639

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A или B)	MC (M+1)
93	1-(2-((2S,4R)-2-(3-хлор-2-(трифторметил)фенилкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	*	3.24 (B)	590
94	1-(2-((2S,4R)-2-(3-(2,4-дихлорфенил)-1H-пиразол-4-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	*	2.62 (B)	622
95	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	*	2.31 (B)	587
96	1-(2-((2S,4R)-2-(3-хлор-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенилкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	*	1.94 (B)	589
97	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(5-метил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)пирролидин-2-карбоксамид	*	2.46 (B)	610
98	1-(2-((2S,4R)-4-фтор-2-(2-(4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенилкарбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	*	2.42 (B)	569
99	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(3-(2-хлорфенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	3.29 (B)	604
100	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-хлорфенил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.45 (A)	599

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A или B)	MC (M+1)
101	1-(2-((2S,4R)-2-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	***	1.40 (A)	583
102	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.10 (A)	628
103	1-(2-((2S,4R)-2-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	***	1.91 (A)	630
104	1-(2-((2S,4R)-4-фтор-2-(2-(пиридин-2-ил)изоиндолин-4-илкарбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	*	1.91 (B)	606
105	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(2-(пиридин-2-ил)изоиндолин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид	*	1.97 (B)	604
106	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(2-(4-фторфенил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-7-ил)пирролидин-2-карбоксамид	*	2.94 (B)	641
107	1-(2-((2S,4R)-4-фтор-2-(2-(4-фторфенил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-7-илкарбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	*	2.97 (B)	643
108	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(5-бромпиримидин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	**	1.85 (B)	566

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A или B)	МС (M+1)
109	1-(2-((2S,4R)-2-(5-бромпиримидин-2-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	**	1.86 (B)	568
110	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(нафталин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид	*	3.14 (B)	536
111	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)пирролидин-2-карбоксамид	**	1.75 (B)	508
112	1-(2-((2S,4R)-4-фтор-2-(6-(трифторметил)бензо[d]изоксазол-3-илкарбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	*	2.95 (B)	597
113	1-(2-((2S,4R)-4-фтор-2-(5-метил-2-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-7-илкарбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	*	2.07 (B)	612
114	1-(2-((2S,4R)-2-(3-(2-хлорфенил)-1,2,4-тиадиазол-5-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	**	2.89 (B)	606
115	1-(2-((2S,4R)-2-(5-(2-хлорфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	*	2.67 (B)	606
116	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(5-(2-хлорфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	**	3.30 (B)	604

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A или B)	MC (M+1)
117	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(5-(3,4-дихлорфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	*	3.73 (B)	638
118	(2S,4R)-1-(2-(5-(2-ацетамидопиримидин-5-ил)-3-ацетил-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.44 (A)	622
119	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(3-хлорфенил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.54 (A)	599
120	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.34 (A)	578
121	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(6-метилпиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.96 (A)	628
122	1-(2-((2S,4R)-4-фтор-2-(8-метокси-6-метилchroman-4-илкарбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	*	2.38 (B)	588
123	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(8-метокси-6-метилchroman-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид	*	2.58/2.73 (B)	586
124	1-(2-((2S,4R)-4-фтор-2-(1-(2-фтор-5-метилфенил)-2-оксопиперидин-3-илкарбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	**	2.61 (B)	617
125	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(1-(2-фтор-5-метилфенил)-2-оксопиперидин-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид	**	2.92 (B)	615

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A или B)	MC (M+1)
126	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	*	3.09 (B)	588
127	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.47 (B)	566
128	1-(2-((2S,4R)-2-(6-бромпиразин-2-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	***	2.22 (B)	568
129	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(2,2,6-трифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пирролидин-2-карбоксамид	**	3.19 (B)	584
130	1-(2-((2S,4R)-4-фтор-2-(2,2,6-трифторбензо[d][1,3]диоксол-5-илкарбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	**	2.86 (B)	586
131	1-(2-((2S,4R)-4-фтор-2-(нафталин-2-илкарбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	*	2.77 (B)	538
132	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	1.74 (A)	573
133	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	2.21 (A)	622

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A или B)	MC (M+1)
134	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	1.71 (A)	560
135	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.64 (A)	566
136	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.80 (A)	582
137	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.53 (A)	535
138	(2S,4R)-1-(2-(5-(2-ацетамидопиримидин-5-ил)-3-ацетил-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.95 (A)	671
139	1-(2-((2S,4R)-4-фтор-2-(пиридин-2-илметилкарбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	**	3.38 (B)	503
140	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид	**	1.51 (B)	573
141	1-(2-((2S,4R)-4-фтор-2-(1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-илкарбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	*	2.37 (B)	575
142	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(1H-индазол-6-ил)пирролидин-2-карбоксамид	**	2.10 (B)	526

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A или B)	MC (M+1)
143	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)пирролидин-2-карбоксамид	*	1.59 (B)	494
144	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(6-гидроксипиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид	*	1.43 (B)	503
145	1-(2-((2S,4R)-4-фтор-2-((1R,2R)-2-гидроксициклопентилкарбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	*	1.66 (B)	496
146	1-(2-((2S,4R)-2-(3-(3-хлорфенил)-1,2,4-тиадиазол-5-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	*	3.47 (B)	606
147	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(3-(3-хлорфенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	*	3.67 (B)	604
148	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(6-метилпиридазин-3-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.49 (A)	580
149	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2,2'-дихлорбифенил-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.17 (A)	644
150	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2,4',5'-трифторбифенил-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.22 (A)	664
151	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.91 (A)	627

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A или B)	MC (M+1)
152	1-(2-((2S,4R)-4-фтор-2-(2-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-5-илкарбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	*	1.97 (B)	573
153	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(2-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-5-ил)пирролидин-2-карбоксамид	*	2.31 (B)	571
154	1-(2-((2S,4R)-4-фтор-2-(4-гидроксипиридин-2-илкарбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	*	2.17 (B)	505
155	1-(2-((2S,4R)-4-фтор-2-(1-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-оксопирролидин-3-илкарбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	*	1.19 (B)	575
156	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(3-(2,4-дихлорфенил)-1H-пиразол-4-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	*	2.98 (B)	620
157	1-(2-((2S,4R)-4-фтор-2-(пиридин-4-илметилкарбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	*	0.37 (B)	503
158	1-(2-((2S,4R)-4-фтор-2-(1-(2-фторфенил)-3-метил-1H-пиразол-5-илкарбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	*	2.49 (B)	586
159	1-(2-((2S,4R)-2-(1-(2-хлорфенил)-2-оксопиперидин-3-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	**	2.46 (B)	619

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A или B)	MC (M+1)
160	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(1-(2-фторфенил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил)пирролидин-2-карбоксамид	**	2.36 (B)	584
161	(2R,4S)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(1-(2-хлорфенил)-2-оксопиперидин-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.85 (B)	617
162	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(1-(5-фтор-3-метилбензофуран-2-ил)этил)пирролидин-2-карбоксамид	**	3.52 (B)	586
163	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.23 (A)	629
164	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(3-(3-хлорпиридин-2-ил)-2-фторфенил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.65 (A)	629
165	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.75 (A)	580
166	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2-хлорпиридин-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	**	2.26 (B)	521
167	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(1-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид	**	2.15 (B)	573
168	1-(2-((2S,4R)-2-(2-циклогексил-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиразол-3-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	*	2.20 (B)	576

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A или B)	MC (M+1)
169	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(5-метил-4-фенил-1H-пиразол-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид	***	2.88 (B)	566
170	1-(2-((2S,4R)-4-фтор-2-(5-метил-4-фенил-1H-пиразол-3-илкарбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	**	2.58 (B)	568
171	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(1,5-диметил-6-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	**	1.26 (B)	573
172	1-(2-((2S,4R)-4-фтор-2-((1S,2S)-2-гидроксициклогексилкарбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	*	1.54 (B)	510
173	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидропиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид	*	2.17 (B)	518
174	1-(2-((2S,4R)-4-фтор-2-(6-гидроксипиридин-2-илкарбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	*	1.71 (B)	505
175	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(5-гидроксипиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид	*	2.25 (B)	503
176	1-(2-((2S,4R)-4-фтор-2-(5-гидроксипиридин-2-илкарбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	*	1.06 (B)	505

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A или B)	MC (M+1)
177	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(4-гидроксипиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид	**	2.08 (B)	503
178	1-(2-((2S,4R)-2-(4-хлорпиримидин-2-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	*	3.26 (B)	524
179	1-(2-((2S,4R)-4-фтор-2-(5-иодпиримидин-2-илкарбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	**	2.78 (B)	616
180	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(4-хлорпиримидин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	*	3.57 (B)	522
181	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(2-(4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)пирролидин-2-карбоксамид	*	3.16 (B)	567
182	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(5-(2-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	3.45 (B)	588
183	1-(2-((2S,4R)-4-фтор-2-((R)-1-(5-фтор-3-метилбензофуран-2-ил)этилкарбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	*	3.02 (B)	588
184	1-(2-((2S,4R)-4-фтор-2-((S)-1-(5-фтор-3-метилбензофуран-2-ил)этилкарбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	**	3.30 (B)	588

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A или B)	MC (M+1)
185	1-(2-((2S,4R)-2-(2-хлорпиридин-3-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	**	1.70 (B)	523
186	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-гидроксипиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.79 (A)	630
187	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-(2-метоксиэтиламино)пиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.16 (A)	687
188	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-(метиламино)пиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.08 (A)	643
189	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	2.37 (A)	623
190	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	1.90 (A)	574
191	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.64 (A)	682

В Таблице 2 представлены дополнительные соединения в пределах объема настоящего изобретения. Анализ Примера 8 использован для определения IC_{50} этих соединений. Также доступны другие стандартные тесты ингибирования фактора D. Три *** использованы для обозначения соединений с IC_{50} менее 1 микромоля; две ** обозначают соединение с IC_{50}

между 1 микромолем и 10 микромолями, и одна * обозначает соединения с IC_{50} более чем 10 микромолей.

Таблица 2. Дополнительные соединения по настоящему изобретению

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A или B)	MC (M+1)
192	(2S,4R)-N-(5'-ацетил-2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.08 (A)	671
193	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-(2,2,2-трифторэтиламино)пиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.45 (A)	711
194	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-этоксипиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.40 (A)	658
195	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-(изопропиламино)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	2.25 (A)	618
196	1-(2-((2S,4R)-4-фтор-2-(2-гидроксипиридин-3-илкарбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	*	0.67 (B)	505
197	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридазин-4-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(2-гидроксипиридин-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид	*	1.31 (B)	503
198	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(5'-карбамоил-2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.68 (A)	672
199	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-(2-	***	1.84 (A)	633

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A или B)	MC (M+1)
	метоксиэтиламино)пиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид			
200	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-(2-метоксиэтиламино)пиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.70 (A)	639
201	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(6-метилпиридазин-4-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.62 (A)	581
202	1-(2-((1R,3S,5R)-3-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	***	1.52 (A)	577
203	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-хлор-N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид	***	2.41 (A)	660
204	метил 5-(3-ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-ил)пиримидин-2-карбоксилат	***	2.10 (A)	672
205	5-(3-ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-ил)пиримидин-2-карбоновая кислота	***	1.88 (A)	658
206	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(3-(3-хлорпиридин-4-ил)-2-фторфенил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.65 (A)	629
207	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фторбифенил-	***	2.61 (A)	661

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A или B)	MC (M+1)
	3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид			
208	1-(2-((2S,4R)-2-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-4-(тиофен-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид	**	2.17 (A)	570
209	5-(3-ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-ил)пиримидин-2-карбоксамид	***	1.90 (A)	657
210	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-(метилсульфонил)пиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.18 (A)	692
211	5-(3-ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-ил)-N-циклопропилпиримидин-2-карбоксамид	***	2.14 (A)	697
212	5-(3-ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-ил)-N-(2-(2-метоксиэтокси)этил)пиримидин-2-карбоксамид	***	2.07 (A)	759
213	5-(3-ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-ил)пиримидин-2-карбоксамид	***	1.42 (A)	608
214	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-(4-хлор-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-фторфенил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.51 (A)	669
215	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-4-	***	1.98 (A)	629

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A или B)	MC (M+1)
	фторпирролидин-2-карбоксамид			
216	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.98 (A)	605
217	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.78 (A)	605
218	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-ацетилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.71 (A)	607
219	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.41 (A)	580
220	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(2-фтор-3-(трифторметокси)фенил)пирролидин-2-карбоксамид	***	2.02 (A)	603
221	1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-карбоксамид	***	2.14 (A)	609
222	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(имидазо[1,2-a]пиримидин-6-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.35 (A)	604
223	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.72 (A)	560
224	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(2-фтор-3-(трифторметокси)фенил)пирролидин-2-карбоксамид	***	2.04 (A)	627

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A или B)	MC (M+1)
225	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.67 (A)	536
226	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.76 (A)	567
227	2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)пиразолидин-3-карбоксамид	***	1.93 (A)	611
228	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(4-(3-хлортиофен-2-ил)пиримидин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.81 (A)	619
229	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(5-хлор-2-метилтиофен-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.88 (A)	555
230	(S)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид	***	3.42 (B)	562
231	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамид	***	3.31 (B)	578
232	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(1-(4-хлор-1H-пиррол-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	3.16 (B)	635
233	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(4-гексанамидоциклогексил)пирролидин-2-карбоксамид	**	3.55 (B)	620

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A или B)	МС (M+1)
234	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.10 (A)	605
235	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(2-фтор-3-(трифторметокси)фенил)пирролидин-2-карбоксамид	***	2.35 (A)	628
236	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.11 (A)	592
237	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.52 (A)	654
238	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	2.30 (A)	599
239	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(2-фтор-3-(трифторметокси)фенил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	2.52 (A)	622
240	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	2.21 (A)	586
241	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.95 (A)	619
242	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-	***	2.24 (A)	605

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A или B)	MC (M+1)
	ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид			
243	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.29 (A)	619
244	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7-(8H)-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.35 (A)	678
245	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(имидазо[1,2-a]пиримидин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.47 (A)	605
246	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(6-(метилтио)пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид	***	2.68 (A)	548
247	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(6-фторпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид	***	2.60 (A)	520
248	(2S,4R)-1-(2-(5-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-3-ацетил-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***		
249	(2S,4S)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамид	***	3.07 (B)	578
250	(S)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-оксопирролидин-2-карбоксамид	***	3.24 (B)	576
251	1-(2-((2S,4R)-2-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-4-	***	1.19 (A)	636

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A или B)	MC (M+1)
	фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(4-(пиримидин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид			
252	1-(2-((2S,4R)-2-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(4-(пиримидин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	**	1.18 (A)	636
253	(2S,4S)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	3.28 (B)	580
254	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(1-(2-((2-метоксиэтил)(метил)амино)этил)-5-оксопирролидин-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид	*	2.63 (B)	623
255	(S)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4,4-дифторпирролидин-2-карбоксамид	***	3.70 (B)	598
256	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(2-фтор-3-(трифторметокси)фенил)пирролидин-2-карбоксамид	***	2.19 (A)	642
257	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	2.07 (A)	613
258	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(4-хлортиазол-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.52 (A)	542
259	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-	***	2.06 (A)	606

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A или B)	MC (M+1)
	4-фторпирролидин-2-карбоксамид			
260	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.48 (A)	581
261	(2S,4R)-N-(1-(1H-пиразол-4-карбонил)пиперидин-4-ил)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	**	2.54 (B)	602
262	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(3-циано-2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.07 (A)	644
263	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(3-цианопиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.94 (A)	630
264	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид	***	2.07 (A)	609
265	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-цианопиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.70 (A)	566
266	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2,4-диметилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.69 (A)	594
267	N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-2-(2-(3-этил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-	**	2.43 (A)	597

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A или B)	MC (M+1)
	ил)ацетил)пиразолидин-3-карбоксамид			
268	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(3-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.02 (A)	619
269	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-(2-метоксиэтиламино)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.79 (A)	639
270	(2S,3R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-3-амино-N-(6-бромпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид	***	2.66 (B)	577
271	(S)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид	***	3.51 (B)	576
272	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(2,2',3',4',5',6'-гексафторбифенил-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид	***		
273	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-бром-2-фторфенил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***		
274	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-изопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.34 (A)	647
275	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(2-фтор-3-метоксифенил)пирролидин-2-карбоксамид	***	1.80 (A)	588
276	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-	***	2.09 (A)	641

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A или B)	MC (M+1)
	(2-фтор-3-(трифторметокси)фенил)пирролидин-2-карбоксамид			
277	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.82 (A)	618
278	1-(2-((2S,4R)-2-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-3-карбоксамид	***	1.18 (A)	582
279	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-(ундек-10-ениламино)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фтор-5-винилбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	*	4.83 (B)	746
280	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-бром-2-цианофенил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	**	1.66 (A)	606
281	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-(дифторметокси)-2-фторфенил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.99 (A)	624
282	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-(дифторметокси)-2-фторфенил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.90 (A)	610
283	1-(2-((2S,4R)-4-фтор-2-(2-фтор-3-(трифторметокси)фенилкарбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-3-карбоксамид	***	1.79 (A)	644
284	1-(2-((2S,4R)-2-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-4-	***	1.60 (A)	620

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A или B)	MC (M+1)
	фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид			
285	1-(2-((2S,4R)-4-фтор-2-(2-фтор-3-(трифторметокси)фенилкарбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	***	1.88 (A)	620
286	(S)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоксамид	***	3.60 (B)	607 (M-1)
287	этил 6-(3-ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-карбоксилат	***	2.14 (A)	677
288	6-(3-ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-карбоксамид	***	1.55 (A)	648
289	6-(3-ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-карбоновая кислота	***	1.62 (A)	649
290	6-(3-ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)-N-(2-(2-метоксиэтокси)этил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-карбоксамид	***	1.75 (A)	750
291	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(1H-тиено[3,2-c]пиразол-3-	***	1.95 (A)	610

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A или B)	MC (M+1)
	ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид			
292	(2S,4R)-N1-(1-ацетил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-3-ил)-N2-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксамид	***	1.69 (A)	580
293	(2S,4R)-N1-(1-ацетил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-3-ил)-N2-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксамид	***	2.18 (A)	629
294	(S)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоксамид	***	3.02 (B)	560
295	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(2-фтор-3'-(метилсульфонил)бифенил-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид	***	1.67 (A)	673
296	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.39 (A)	668
297	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	*	2.57 (A)	625
298	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	1.95 (A)	612
299	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-	***	1.85 (A)	605

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A или B)	MC (M+1)
	a]пиримидин-6-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид			
300	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.26 (A)	667
301	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид	***	1.93 (A)	608
302	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.60 (A)	605
303	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.50 (A)	605
304	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(имидазо[1,2-b]пиридазин-7-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.49 (A)	605
305	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(2,5'-дифтор-2'-(метилсульфонил)бифенил-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.74 (A)	691
306	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.77 (A)	620
307	1-(2-((2S,4R)-2-(6-бромпиридин-2-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-	***	1.30 (A)	580

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A или B)	MC (M+1)
	метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-3-карбоксамид			
308	(S)-3-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)тиазолидин-2-карбоксамид	***	1.77 (A)	580
309	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.47 (A)	608
310	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.64 (A)	619
311	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.74 (A)	619
312	(R)-3-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)тиазолидин-4-карбоксамид	***	1.78 (A)	580
313	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид	***	1.91 (A)	610
314	1-(2-((2S,4R)-2-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-илкарбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-тиено[3,2-c]пиразол-3-карбоксамид	***	1.87 (A)	636
315	(2S,3R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-3-гидроксипирролидин-2-карбоксамид	***	3.73 (B)	578

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A или B)	МС (M+1)
316	(2S,4R)-1-(2-(5-(2-(2,5,8,11,14-пентаоксагексадекан-16-илокси)пиримидин-5-ил)-3-ацетил-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.96 (A)	816
317	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.50 (A)	581
318	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-6-метокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.10 (A)	658
319	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-6-метокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.59 (A)	609
320	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-6-гидрокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.89 (A)	644
321	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(7-метилимидазо[1,2-a]пиримидин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.38 (A)	619
322	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.63 (A)	606
323	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.50 (A)	605
324	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-	***	1.88 (A)	614

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A или B)	MC (M+1)
	а]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид			
325	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.54 (A)	620
326	(2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-1-(2-(5-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-сульфамоил-1H-индол-1-ил)ацетил)пирролидин-2-карбоксамид	ND		
327	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-(3-хлортиофен-2-ил)-2-фторфенил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.11 (A)	635
328	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-6-гидрокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.35 (A)	595
329	(R)-3-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-5,5-диметилтиазолидин-4-карбоксамид	**	2.00 (A)	596
330	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид	***	2.13 (A)	625
331	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	1.76 (A)	613
332	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-	***	2.07 (A)	633

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A или B)	MC (M+1)
	бром-4-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид			

Таблица 3. Дополнительные неограничивающие примеры соединений Формулы I

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	MC (M+1)
333	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-(((3R,3aR,6R,6aR)-6-гидроксигексагидрофуро[3,2-b]фуран-3-ил)окси)пиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	3.42 (B)	758
334	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-(((3R,3aR,6R,6aR)-6-гидроксигексагидрофуро[3,2-b]фуран-3-ил)окси)пиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.94 (B)	709
335	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-(((3R,3aR,6R,6aR)-6-метоксигексагидрофуро[3,2-b]фуран-3-ил)окси)пиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	3.63 (B)	772
337	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-(((3R,3aR,6R,6aR)-6-метоксигексагидрофуро[3,2-b]фуран-3-ил)окси)пиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	3.14 (B)	723

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	MC (M+1)
339	(2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-1-(2-(5-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-(2-оксопропил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)пирролидин-2-карбоксамид		1.53 (A)	594
340	(2S,4R)-1-(2-(3-(2-амино-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	**	1.25 (A)	595
341	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фтор-5'-сульфамоил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.68 (A)	708
342	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фтор-5'-(N-метилсульфамоил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.86 (A)	722
343	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-5'-(N,N-диметилсульфамоил)-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.03 (A)	736
344	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид	***	1.88 (A)	586
345	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.81 (A)	594
346	(2S,3S,4S)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-	***	3.39 (B)	598

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	MC (M+1)
	фтор-3-гидроксипирролидин-2-карбоксамид			
347	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.35 (A)	619
349	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-метилпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.58 (A)	595
350	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	1.62 (A)	575
351	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-метоксипиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.74 (A)	610
352	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	1.42 (A)	576
353	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.25 (A)	582
354	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.87 (A)	607
355	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(4-(2,2,2-трифторэтил)тиазол-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид	***	1.66 (A)	590
356	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-	***	2.01	601

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	МС (M+1)
	циклопропилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид		(A)	
357	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид	***	1.39 (A)	573
358	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-бром-2-хлорфенил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***		
359	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-хлорпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.96 (A)	616
360	(2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-1-(2-(3-(1-гидроксиэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)пирролидин-2-карбоксамид	**		
361	(2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-1-(2-(3-(1-гидроксиэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)пирролидин-2-карбоксамид	**		
362	3-ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-N,N-диметил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-6-карбоксамид	***	1.48 (A)	651
363	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	1.52 (A)	567
364	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-	***	1.61	575

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	MC (M+1)
	ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид		(A)	
365	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-метилпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	1.73 (A)	589
366	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-метоксипиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	1.89 (A)	604
367	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-(циклопропиламино)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.77 (A)	621
368	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-хлорпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.41 (A)	537
369	3-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид	***	2.85 (B)	574
370	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	8.18 (A)	648
371	(1S,2S,5R)-3-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид	***	1.79 (A)	574
372	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-	***	3.48	588

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	MC (M+1)
	ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид		(B)	
373	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-6-метокси-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.72 (A)	612
374	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-(гидроксиметил)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.43 (A)	596
375	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-хлорпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	1.56 (A)	531
376	(2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-1-(2-(3-(1-гидроксиэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)пирролидин-2-карбоксамид	**	1.39 (A)	582
377	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид	***	1.67 (A)	601
378	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид	***	1.14 (A)	574
379	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-(метиламино)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	1.61 (A)	590

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	МС (M+1)
380	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-(циклопропиламино)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	1.75 (A)	616
381	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(5-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.40 (A)	583
382	(1S,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	3.51 (B)	588
383	(1S,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-(гидроксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	3.39 (B)	604
384	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.84 (A)	596
385	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	1.80 (A)	591
386	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метоксипиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.48 (A)	611
387	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-6-((диметиламино)метил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.24 (A)	639

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	MC (M+1)
388	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-этилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.70 (A)	595
389	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-изопропилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.96 (A)	609
390	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-(метиламино)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.64 (A)	595
391	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-(цианометил)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.73 (A)	605
392	(1R,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-(гидроксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	2.68 (B)	604
393	(2S,3S,4S)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-3-метоксипирролидин-2-карбоксамид	***	3.27 (B)	610
394	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-метоксипиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.62 (A)	612
395	(2S,4S)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-(аминометил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.56 (B)	609
396	метил 2-((2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-	***	1.77	594

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	МС (M+1)
	метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)-6-хлоризоникотинат		(A)	
397	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фторпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.73 (A)	598
398	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-(гидроксиметил)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.24 (A)	597
399	(2S)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-(аминометил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.38 (B)	609
400	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-4-(гидроксиметил)пирролидин-2-карбоксамид	***	2.46 (B)	608
401	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.27 (A)	555
402	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.81 (A)	594
403	трет-бутил ((5-(3-ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)метил)карбамат	***	2.09 (A)	695
404	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-(аминометил)пиримидин-	***	1.16	595

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	МС (M+1)
	5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид		(A)	
405	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.49 (A)	594
406	(2S,4R)-1-(2-(5-(2-(ацетамидометил)пиримидин-5-ил)-3-ацетил-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.41 (A)	637
407	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(5-фторпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид	***	1.38 (A)	520
408	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-бром-5-фторпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.35 (A)	598
409	(1R,3S,5R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-(2-(3-(1-гидроксиэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	1.53 (A)	576
411	(2S,4R)-1-((R)-2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)-2-фторацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	**	1.88 (A)	598
412	(2S,4R)-1-((S)-2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)-2-фторацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.73 (A)	598
413	(1R,2S,5S)-3-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-	***	3.21	574

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	MC (M+1)
	ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид		(B)	
414	(1S,2R,5R)-3-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид	**	3.21 (B)	574
415	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-4-(фторметил)пирролидин-2-карбоксамид	***	2.84 (B)	612
416	(1R,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-(метоксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	3.02 (B)	618
417	(1S,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-(метоксиметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	3.32 (B)	618
418	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-4-метилпирролидин-2-карбоксамид	***	3.08 (B)	594
419	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-4-(метоксиметил)пирролидин-2-карбоксамид	***	2.79 (B)	624
420	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(4-бром-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.50 (A)	651
421	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-	***	1.59 (A)	589

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	МС (M+1)
	метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид			
422	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(4-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид	***	1.41 (A)	586
424	1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-N-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид	***	1.42 (A)	597
425	(2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-1-(2-(3-((S)-1-гидроксиэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)пирролидин-2-карбоксамид	**		
426	(2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-1-(2-(3-((R)-1-гидроксиэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)пирролидин-2-карбоксамид	**		
427	(2S,3S,4S)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-3-амино-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.37 (B)	595
428	(2R,3S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-амино-N-(6-бромпиридин-2-ил)-3-фторпирролидин-2-карбоксамид	*	2.54 (B)	595
429	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(5-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид	***	1.50 (A)	587
430	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(4-хлор-1-(2,2,2-	***	1.47 (A)	607

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	MC (M+1)
	трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид			
431	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-метоксипиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.93 (A)	626
432	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-метоксипиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.55 (A)	611
433	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-метоксипиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	2.08 (A)	620
434	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-метоксипиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	1.72 (A)	605
435	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.28 (A)	595
436	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.67 (A)	610
437	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид	***	1.48 (A)	586

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	МС (M+1)
438	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(5-бром-2-фторпиридин-4-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.55 (A)	598
439	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид	***	1.21 (A)	556
440	(2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-1-(2-(3-(2-гидроксиацетил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)пирролидин-2-карбоксамид	***	1.37 (A)	598
442	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-бензил-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	8.97 (D)	514
443	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-фенэтилпирролидин-2-карбоксамид	***	9.42 (D)	528
444	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(3-фенилпропил)пирролидин-2-карбоксамид	***	9.79 (D)	542
445	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	1.76 (A)	604
446	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	1.40 (A)	589
447	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-	***	1.88	592

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	MC (M+1)
	ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фторпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид		(A)	
448	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(4-бромтиазол-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.56 (A)	586
449	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(4-бром-5-метилтиазол-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.73 (A)	600
450	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фторпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.91 (A)	614
451	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фторпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.56 (A)	599
452	(2S,3S,4S)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-3-ил ацетат	***	2.81 (B)	638
453	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(4-(2-хлорфенил)тиазол-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	*	2.06 (A)	618
454	(3S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-(аминометил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	2.70 (B)	603
455	1-(2-((2S,4R)-4-фтор-2-((S)-1-гидрокси-2-(6-метилпиридин-2-ил)этил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-3-	*	1.33 (B)	517

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	MC (M+1)
	карбоксамид			
456	(2S,4R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-1-(2-(3-(1-фторэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)пирролидин-2-карбоксамид	***	1.79 (A)	584
457	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фторпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	2.06 (A)	608
458	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фторпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	1.71 (A)	593
459	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((2,2-дихлорциклопропил)метил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.52 (A)	547
460	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((2S)-2-(2-хлорфенил)циклопропил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.77 (A)	575
461	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(4-фенилбутил)пирролидин-2-карбоксамид	***	10.45 (D)	556
462	2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоксамид	***	1.67 (A)	574
463	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)-	***	1.22 (A)	518

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	MC (M+1)
	4-фторпирролидин-2-карбоксамид			
464	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3,3-диметилциклогексил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.86 (A)	535
465	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(5-метилпиразин-2-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.86 (A)	580
467	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(5-метилпиразин-2-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.69 (A)	594
468	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.57 (A)	594
469	2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)-1-((2S,4R)-2-(4-(6-бромпиридин-2-ил)-1H-имидазол-2-ил)-4-фторпирролидин-1-ил)этан-1-он	***	1.45 (A)	605
472	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-хлорпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.52 (A)	615
473	1-(2-((1R,3S,4S)-3-((6-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-3-карбоксамид	*	2.31 (B)	524
474	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(2-фтор-3-метилбут-2-ен-1-ил)пирролидин-2-карбоксамид	***	9.55 (D)	511
475	(3S,4S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-	***	1.87 (A)	590

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	МС (M+1)
	азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксамид			
476	(2R,4S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-1-карбоксамид	*	1.99 (A)	582
477	(2S,4S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-1-карбоксамид	*	2.15 (A)	575
478	(1R,3S,5R)-3-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид	*	2.15 (A)	575
479	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(1-(5-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид	***	1.62 (A)	586
480	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	3.17 (B)	589
481	(S)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)азетидин-2-карбоксамид	*	9.30 (C)	483
482	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(2-фтор-3-метилбут-2-ен-1-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	11.88 (C)	505
483	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((6-бромпиридин-2-ил)метил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.37 (A)	594
484	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-	***	3.81 (B)	618

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	МС (M+1)
	метоксипиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид			
485	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	3.04 (B)	602
486	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	3.62 (B)	605
488	(1R,2S,5S)-3-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид	***	9.89 (D)	590 (M+2)
489	1-(2-((1R,3S,4S)-3-((6-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(нафталин-2-ил)-1H-индол-3-карбоксамид	*	3.49 (B)	558
490	1-(2-((1R,3S,4S)-3-((6-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-индол-3-карбоксамид	*	1.12 (B)	523
491	(1R,3S,4S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксамид	***	1.89 (A)	588
494	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(((R)-2,2-дихлорциклопропил)метил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	9.91 (D)	548
495	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(((S)-2,2-	***	9.67 (D)	548

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	MC (M+1)
	дихлорциклопропил)метил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид			
496	5-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(2-((1R,3S,4S)-3-((6-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-индол-3-карбоксамид	*	2.34 (B)	539
497	5-(3-цианофенил)-1-(2-((1R,3S,4S)-3-((6-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-индол-3-карбоксамид	*	2.82 (B)	533
498	5-(6-аминопиридин-3-ил)-1-(2-((1R,3S,4S)-3-((6-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-индол-3-карбоксамид	*	2.60 (B)	524
499	1-(2-((1R,3S,4S)-3-((6-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(хинолин-7-ил)-1H-индол-3-карбоксамид	**	2.02 (B)	559
500	5-(6-фторпиридин-3-ил)-1-(2-((1R,3S,4S)-3-((6-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-индол-3-карбоксамид	*	2.61 (B)	527
501	1-(2-((1R,3S,4S)-3-((6-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(пиридин-3-ил)-1H-индол-3-карбоксамид	*	3.38 (B)	509
503	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((E)-3-(3-хлорфенил)-2-фторбут-2-ен-1-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.07 (A)	607
504	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(хиназолин-6-ил)-1H-	***	1.80	616

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	MC (M+1)
	индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид		(A)	
505	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.30 (A)	664
506	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((E)-3-(3-хлорфенил)-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	2.15 (A)	601
507	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-бромфенил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	10.79 (D)	577 (M-2)
508	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-хлорфенил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	10.95 (D)	535
509	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-бром-4-фторфенил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	11.04 (D)	599 (M+2)
510	N-(2-((2R,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-ил)этил)бензолсульфонамид	**	9.55 (D)	564
511	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фтор-4-(фторметил)пирролидин-2-карбоксамид	***	3.11 (B)	626
512	(2S,3S,4S)-3-ацетамидо-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-	***	2.66 (B)	637

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	MC (M+1)
	(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид			
513	(2R,3S,4R)-4-ацетамидо-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-3-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.77 (B)	637
514	(R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-3,3-диметил-1,3-азасилолидин-5-карбоксамид	**	3.49 (B)	606
515	1-(2-((1R,3S,4S)-3-((6-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-1H-индол-3-карбоксамид	*	3.72 (B)	562
516	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((Z)-3-(3-хлорфенил)-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	2.07 (A)	601
517	(2R,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	*		
518	(2R,4S)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	*		
519	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(6-(пентилокси)пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид	**	2.34 (A)	588
520	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-	***	1.58	612

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	MC (M+1)
	1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид		(A)	
521	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-(метилсульфонил)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.71 (A)	644
522	(2S,4R)-1-(2-(5-(2-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин-5-ил)-3-ацетил-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.90 (A)	632
523	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((E)-3-(2-хлорфенил)-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	2.11 (A)	601
524	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-бром-2,4-дифторфенил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	10.88 (D)	616
525	(S)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид	**	8.39 (C)	483
526	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((1S,2R)-2-(2-хлорфенил)циклопропил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	10.75 (D)	576
527	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((1R,2S)-2-(2-хлорфенил)циклопропил)-4-фторпирролидин-2-	***	10.57 (D)	576

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	MC (M+1)
	карбоксамид			
528	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((Z)-3-(2-хлорфенил)-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	2.01 (A)	601
529	метил 2-(5-(3-ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)ацетат	***	1.77 (A)	638
530	(2S,5S)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамид	***	1.90 (A)	576
531	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-(метилтио)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.17 (A)	612
532	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-(2-амино-2-оксоэтил)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.36 (A)	623
533	2-(5-(3-ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)уксусная кислота	***	1.50 (A)	624
534	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-этилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.62 (A)	608
535	5-(6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил)-1-(2-((1R,3S,4S)-3-((6-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-индол-	*	3.55 (B)	549

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	MC (M+1)
	3-карбоксамид			
536	5-(бицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триен-3-ил)-1-(2-((1R,3S,4S)-3-((6-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-индол-3-карбоксамид	*	3.53 (B)	534
537	этил 2-(5-(3-ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)ацетат	***	1.93 (A)	652
538	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-циклопропилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.68 (A)	620
539	этил 2-(5-(3-ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бром-5-фторпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)ацетат	***	2.00 (A)	670
540	этил 2-(5-(3-ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бром-3-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)ацетат	***	1.77 (A)	666
541	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((E)-2-фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	1.95 (A)	566
542	(S)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)азетидин-2-карбоксамид	***	10.44 (D)	550 (M+2)
543	(S)-1-(2-(3-ацетил-5-(6-метоксипиридин-3-ил)-1H-	**	11.84	513

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	MC (M+1)
	индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид		(D)	
544	(S)-1-(2-(3-ацетил-5-(3-цианофенил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид	**	12.35 (D)	507
545	(S)-1-(2-(3-ацетил-5-(6-фторпиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид	**	11.64 (D)	501
546	(S)-1-(2-(3-ацетил-5-(6-метоксипиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)азетидин-2-карбоксамид	*	11.64 (D)	499
547	(S)-1-(2-(3-ацетил-5-(3-цианофенил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)азетидин-2-карбоксамид	*	12.17 (D)	493
548	(S)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)азетидин-2-карбоксамид	*	10.11 (D)	469
549	(S)-1-(2-(3-ацетил-5-(6-фторпиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)азетидин-2-карбоксамид	*	11.35 (D)	487
550	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-((1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)метил)пирролидин-2-карбоксамид	**	9.32 (D)	590
551	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-циклопропил-2-фторбут-2-ен-1-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	1.70 (A)	531

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	MC (M+1)
554	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-(пиридин-4-илокси)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.69 (A)	659
555	(5-(3-ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)пиримидин-2-ил)метил диметилкарбамат	***	1.79 (A)	667
556	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-(метилсульфонамидо)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.63 (A)	659
557	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((Z)-2-фтор-3-фенилбут-2-ен-1-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	1.87 (A)	567
558	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид	***	1.23 (A)	574
559	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид	***	1.74 (A)	586
560	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид	***	1.63 (A)	571

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	MC (M+1)
561	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(6-метилпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид	***	1.35 (A)	515
562	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид	***	1.81 (A)	570
563	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(2-фтор-3-(трифторметокси)фенил)пирролидин-2-карбоксамид	***	1.81 (A)	604
564	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-(метоксиметил)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	ND	1.48 (A)	610
565	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(2-метилпиридин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид	**	1.02 (A)	516
566	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-этилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.90 (A)	594
567	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-изопропилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.15 (A)	608
568	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(((S)-1-метилпирролидин-3-ил)метил)пирролидин-2-карбоксамид	*	6.39 (D)	522
569	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-	*	6.40	522

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	MC (M+1)
	1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(((R)-1-метилпирролидин-3-ил)метил)пирролидин-2-карбоксамид		(D)	
570	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((R)-1-((R)-2,2-дихлорциклопропил)этил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	9.85 (D)	562
571	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((R)-1-((R)-2,2-дихлорциклопропил)этил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид		9.99 (D)	556
572	(S)-1-(2-(3-ацетил-5-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид	**	14.49 (D)	522
573	(S)-1-(2-(3-ацетил-5-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)азетидин-2-карбоксамид	*	14.43 (D)	508
574	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	1.36 (A)	604
575	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((E)-2-фтор-3-фенилаллил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	1.83 (A)	553
576	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-циклопропилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.72 (A)	542

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	МС (M+1)
577	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	2.13 (B)	631
578	(1S,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-5-((диметиламино)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	2.93 (B)	631
579	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-фтор-4-(фторметил)пирролидин-2-карбоксамид	***	2.62 (B)	627
580	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(6-метоксипиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид	***	1.55 (A)	532
581	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид	***	1.64 (A)	571
582	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.77 (A)	568
583	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-фторпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.94 (A)	584
584	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-ацетилпиридин-2-ил)-	***	1.43 (A)	544

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	MC (M+1)
	4-фторпирролидин-2-карбоксамид			
585	(S)-1-(2-(3-ацетил-5-(нафталин-2-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид	*	14.17 (D)	532
586	(S)-1-(2-(3-ацетил-5-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид	**	10.46 (D)	497
587	(S)-1-(2-(3-ацетил-5-(нафталин-2-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)азетидин-2-карбоксамид	*	14.07 (D)	518
588	(S)-1-(2-(3-ацетил-5-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)азетидин-2-карбоксамид	*	10.32 (D)	483
589	(S)-1-(2-(3-ацетил-5-(хинолин-7-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид	***	11.53 (D)	533
590	(S)-1-(2-(3-ацетил-5-(хинолин-7-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)азетидин-2-карбоксамид	**	11.39 (D)	519
591	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-((1,1-диоксидотиетан-3-ил)окси)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	11.69 (C)	686
592	(R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)пиперидин-2-карбоксамид	*	11.80 (D)	576
593	(S)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-	***	11.79 (D)	576

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	MC (M+1)
	ил)пиперидин-2-карбоксамид			
594	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)этил)-4-фтор-N-(2-фтор-3-(трифторметокси)фенил)пирролидин-2-карбоксамид	*	11.43 (D)	588
596	метил 5-(3-ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)пиримидин-2-карбоксилат	***	1.66 (A)	624
597	(2S,4R)-1-(2-(5-(2-ацетамидопиримидин-5-ил)-3-ацетил-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.50 (A)	623
598	5-(3-ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)пиримидин-2-карбоновая кислота	***	1.38 (A)	610
599	5-(3-ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)пиримидин-2-карбоксамид	***	1.43 (A)	609
600	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(6-(оксазол-2-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид	***	1.39 (A)	569
601	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(3-метил-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид	***	1.85 (A)	614
602	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-(1,1-дифторэтил)-3-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.61 (A)	580
603	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-	***	1.77	614

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	МС (M+1)
	ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-циклопропилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид		(A)	
604	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-гидроксипиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.28 (A)	582
605	(1S,2S,5R)-3-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид	***	9.90 (D)	590 (M+2)
606	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-(метоксиметил)пиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.53 (A)	624
607	метил 2-((2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)-6-бромникотинат	***	1.67 (A)	638
608	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.78 (A)	596
609	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-6-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.77 (A)	596
610	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид	**	2.25 (B)	576
611	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-	***	2.45	570

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	MC (M+1)
	ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид		(B)	
612	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(((3S,5S,7S)-адамантан-1-ил)метил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	11.90 (D)	573
613	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-((R)-3-фтор-4-метилпент-3-ен-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид	**	10.27 (D)	525
614	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-((S)-3-фтор-4-метилпент-3-ен-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид	***	10.14 (D)	525
615	2-((2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)-6-бромникотиновая кислота	***	1.27 (A)	624
616	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-циклопропилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	1.97 (A)	628
617	(3R,4S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксамид	***	1.67 (A)	604
618	6-((2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)-N,N-диметилпиколинамид	**	1.20 (A)	573
619	6-((2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)-N-метилпиколинамид	**	1.21 (A)	559

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	МС (M+1)
620	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	1.64 (A)	603
621	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(2-фтор-3-метилбут-2-ен-1-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	10.61 (D)	519
622	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((S)-3-фтор-4-метилпент-3-ен-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	13.31 (C)	533
623	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((R)-3-фтор-4-метилпент-3-ен-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	11.25 (D)	533
624	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	11.61 (D)	594
625	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	12.54 (C)	581
626	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-хлорбензил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	11.18 (D)	558
627	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-	***	11.40	576

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	MC (M+1)
	ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид		(D)	
628	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((2,2-дихлорциклопропил)метил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	10.75 (D)	556
629	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-((R)-1-((R)-2,2-дихлорциклопропил)этил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	10.99 (D)	570
630	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(2-фтор-3-(трифторметокси)фенил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	12.84 (D)	611
631	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	11.27 (D)	578
632	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	1.97 (A)	618
633	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.57 (A)	581
634	(1R,2S,5S)-3-(2-(3-ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-	***	1.75	604

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	MC (M+1)
	ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид		(A)	
635	(1R,2S,5S)-3-(2-(3-ацетил-5-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид	***	1.43 (A)	589
636	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	1.89 (A)	616
637	(1R,2S,5S)-3-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-циклопропилпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид	***	1.75 (A)	614
638	(1R,2S,5S)-3-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид	***	1.49 (A)	567
639	(2S,4S)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-((диметиламино)метил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.28 (B)	637
640	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-5-метил-N-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	11.37 (D)	579
641	(1R,2S,5S)-3-(2-(3-ацетил-5-(2-метоксипиримидин-5-	***	1.92	630

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	МС (M+1)
	ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-циклопропилпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид		(A)	
642	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид			
643	(2S,4S)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-метилпирролидин-2-карбоксамид	***	1.67 (A)	590
644	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-метилпирролидин-2-карбоксамид	***	1.70 (A)	590
645	(2S,4S)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-4-((диметиламино)метил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.28 (B)	651
646	(2S,5S)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамид	***	1.70 (A)	592
647	(1S,3S,5S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	1.67 (A)	590
648	2-((2R,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)-6-бромникотиновая кислота	*	1.19 (A)	624
649	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-(метилсульфинил)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-	***	1.51 (A)	629

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	MC (M+1)
	ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид			
651	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-хлорпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	*	2.05 (A)	600
652	(1R,2S,5S)-3-(2-(3-ацетил-7-метил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид	***	1.71 (A)	602
654	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.26 (A)	619
655	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.00 (A)	646
656	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид	***	2.00 (A)	624
657	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-метилпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.94 (A)	632
658	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.00 (A)	607
659	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метил-	***	1.69	614

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	МС (M+1)
	[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид		(A)	
660	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	1.87 (A)	613
661	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.70 (A)	619
662	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-метилпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.86 (A)	634
663	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-метилпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.66 (A)	634
664	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	1.77 (A)	600
665	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-метилпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.75 (A)	620
666	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-	***	1.99	628

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	MC (M+1)
	а]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-метилпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид		(A)	
667	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-метилпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	1.88 (A)	614
668	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид	***	2.02 (A)	611
669	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-циклопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	2.12 (A)	640
670	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	2.23 (A)	619
671	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	***	2.13 (A)	605
672	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-циклопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(6-(трифторметокси)пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид	***	2.35 (A)	651
673	(1R,3S,5R)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-	***	2.28	639

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	MC (M+1)
	циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид		(A)	
674	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.16 (A)	645
675	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-5-метилпиразин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.11 (A)	660
676	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-4-хлорпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.21 (A)	653
677	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(пиридазин-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид	***	1.32 (A)	541
678	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид	***	1.66 (A)	612
679	метил 2-(6-((2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)пиридин-2-ил)ацетат	***	1.67 (A)	613
680	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-	***	2.04 (A)	583

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	MC (M+1)
	N-(6-изопропилпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид			
681	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-этилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.11 (A)	633
682	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-(трет-бутил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.49 (A)	661
683	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-фторпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.09 (A)	623
684	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-(трифторметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.43 (A)	673
685	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-бензил-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	10.17 (D)	553
686	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-фенэтилпирролидин-2-карбоксамид	***	12.53 (C)	567
687	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(3-фенилпропил)пирролидин-2-карбоксамид	***	10.85 (D)	581
688	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-	***	11.26	595

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	МС (M+1)
	а]пиримидин-6-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(4-фенилбутил)пирролидин-2-карбоксамид		(D)	
689	2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоксамид	***	1.94 (A)	613
691	5-(2-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-1-(2-((1R,4S)-3-((6-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-индол-3-карбоксамид	**	2.69 (B)	563
692	(S)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)азетидин-2-карбоксамид	**	9.80 (D)	522
693	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.81 (A)	594
695	5-(имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-1-(2-((1R,3S,4S)-3-((6-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-индол-3-карбоксамид	*	2.29 (B)	549
696	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(1-(пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.76 (A)	632
697	N-(2-((2R,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-1H-индол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-ил)этил)бензолсульфонамид	**	12.51 (C)	603
698	1-(2-((1R,3R,4S)-3-((6-метилпиридин-2-	*	3.14	552

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	MC (M+1)
	ил)карбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1H-индол-3-карбоксамид		(B)	
699	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(1-(5-фторпиримидин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.92 (A)	650
700	(S)-1-(2-(3-ацетил-5-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид	**	9.31 (D)	526
701	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-1H-индол-1-ил)этил)-4-фтор-N-(2-фтор-3-(трифторметокси)фенил)пирролидин-2-карбоксамид	*	12.59 (D)	627
702	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.38 (A)	596
703	5-(5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-1-(2-((1R,3S,4S)-3-((6-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-индол-3-карбоксамид		1.98 (B)	538
704	1-(2-((1R,3S,4S)-3-((6-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(1H-тиено[3,2-c]пиразол-3-ил)-1H-индол-3-карбоксамид	*	2.89 (B)	554
705	(S)-1-(2-(3-ацетил-5-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)азетидин-2-карбоксамид	*	9.15 (D)	512

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	МС (M+1)
706	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.94 (A)	594
707	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.56 (A)	554
708	(S)-1-(2-(3-ацетил-5-(имидазо[1,2-a]пиримидин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамид	***	8.59 (D)	523
709	(S)-1-(2-(3-ацетил-5-(имидазо[1,2-a]пиримидин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-метилпиридин-2-ил)азетидин-2-карбоксамид	***	8.67 (D)	509
710	(2S,4R)-1-(2-(1-ацетил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-3-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.02 (A)	628
711	(2S,4R)-1-(2-(1-ацетил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-3-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.69 (A)	579
714	1-(2-((2S,4R)-4-фтор-2-((6-метилпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]тиазол-3-карбоксамид	*	1.90 (B)	563
715	1-(2-((2S,4R)-4-фтор-2-((6-метилпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]тиазол-3-карбоксамид	*	3.24 (B)	524
716	1-(2-((1R,3S,5R)-3-((5'-ацетил-2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-	***	3.47 (B)	712

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	MC (M+1)
	2-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]тиазол-3-карбоксамид			
717	1-(2-((1R,3S,5R)-3-((5'-ацетил-2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]тиазол-3-карбоксамид	***	3.29 (B)	673
721	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-((1S,4R)-2-(4-метоксифенил)-2-азабицикло[2.2.2]окт-5-ен-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	14.58 (D)	700 (M-1)
722	3-ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-N,N-диметил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-6-карбоксамид	***	1.48 (A)	651
723	1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-4-(2-(метиламино)хиназолин-6-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид	*	1.13 (A)	596
724	1-(2-((2S,4R)-4-фтор-2-((6-метилпиридин-2-ил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]тиазол-3-карбоксамид	*	1.90 (B)	563
726	1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1'-циклопропил-1H,1'H-[4,4'-бипиразол]-3-карбоксамид	*	1.28 (A)	545
727	4-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-	*	1.08 (A)	562

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	MC (M+1)
	фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-пиразол-3-карбоксамид			
729	1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1'-(5-фторпиримидин-2-ил)-1H,1'H-[4,4'-бипиразол]-3-карбоксамид	*	1.32 (A)	601
730	5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1-(2-((1R,4S)-3-((6-метилпиридин-2-ил)карбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-оксоэтил)-1H-индол-3-карбоксамид	**	2.69 (B)	563
731	(2S,5R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-метилпирролидин-2-карбоксамид	***	1.64 (A)	592
732	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-(S-метилсульфонимидоyl)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.46 (A)	643
733	(1s,4s)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоксамид	**	2.09 (A)	601
734	(1s,4s)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоксамид	***	1.89 (A)	601
735	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.45 (A)	603
737	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-(гидроксиметил)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-	***	1.48 (A)	610

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	MC (M+1)
	ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фтор-N-метилпирролидин-2-карбоксамид			
738	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(2-циано-3-(трифторметокси)фенил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.76 (A)	686
739	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(1-цианоциклопропил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	2.00 (B)	490
741	5-(3-ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)-2-аминопиримидин 1-оксид	***	2.06 (B)	597
742	5-(3-ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бромпиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)-2-метилпиримидин 1-оксид	***	2.75 (B)	596
743	2-((2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамидо)-6-бромпиридин 1-оксид	**	2.06 (B)	596
744	5-(3-ацетил-1-(2-((2S,4R)-2-((6-бром-1-оксидопиридин-2-ил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)-2-метилпиримидин 1-оксид	**	1.87 (B)	612
745	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-5'-(N-циклопропилсульфамоил)-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***		
746	(2S,4R)-1-(2-(1-ацетил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-3-ил)ацетил)-N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-	***	2.02 (A)	628

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	MC (M+1)
	ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид			
747	(2S,4R)-1-(2-(1-ацетил-6-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индол-3-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид	***	1.69 (A)	579
748	(R)-4-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)морфолин-3-карбоксамид	***	1.65 (A)	578
749	(S)-4-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бромпиридин-2-ил)морфолин-3-карбоксамид	***	1.65 (A)	578
750	(1R,2S,5S)-3-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-циклопропилпиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид	***	1.75 (A)	614
751	(3S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(морфолинометил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	**	1.33 (A)	686
752	(2S,4R)-1-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-4-фтор-N-(3-((трифторметил)сульфонил)фенил)пирролидин-2-карбоксамид	***	2.13 (A)	672
753	(3S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-ил)-5-(пирролидин-1-илметил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	**	3.48 (B)	671
754	(3S)-2-(2-(3-ацетил-5-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)ацетил)-N-(6-бром-3-метилпиридин-2-	**	3.61 (B)	687

Соединение No.	Наименование	IC_{50}	RT мин (метод A,B,C или D)	MC (M+1)
	ил)-5-(морфолинометил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид			

ПРИМЕР 8. АНАЛИЗ ФАКТОРА D ЧЕЛОВЕКА

Человеческий Фактор D (очищенный от человеческой сыворотки, Complement Technology, Inc.) при конечной концентрации 80 нМ инкубировали с тестируемым соединением с различными концентрациями в течение 5 минут при комнатной температуре в 50 мМ Tris, 1 М NaCl, pH 7.5. К конечным концентрациям добавляли синтетический субстрат Z-L-Lys-SBzl и DTNB (реагент Эллмана) по 100 мкМ каждый. Абсорбцию при 405 нм (A_{405}) регистрировали с интервалами 30 секунд в течение 30 минут с использованием микропланшетного спектрофотометра. Значения IC_{50} рассчитывали по нелинейной регрессии скоростей реакции Фактора комплемента D в зависимости от концентрации тестируемого соединения.

ПРИМЕР 9. АНАЛИЗ ГЕМОЛИЗА

Анализ гемолиза был ранее описан G. Ruiz-Gomez, et al., J. Med. Chem. (2009) 52: 6042-6052. Перед анализом оптимальная концентрация сыворотки здорового человека (NHS), необходимая для достижения 100% лизиса кроличьих эритроцитов (RE), определялась титрованием. В анализе NHS (Complement Technology) разбавляли в буфере GVB^0 (0.1% желатина, 5 мМ веронала (Veronal), 145 мМ NaCl, 0.025% NaN_3, pH 7.3, Complement Technology) плюс 10 мМ Mg-EGTA и инкубировали с тестируемым соединением при различных концентрациях в течение 15 минут при 37°C. RE (Complement Technology), свежесуспендированные в GVB^0 плюс 10 мМ Mg-EGTA, добавляли к конечной концентрации 1×10^8 клеток/мл, и реакции инкубировали в течение 30 минут при 37°C. Реакции с положительным контролем (100% лизис) содержат GVB^0 плюс 10 мМ Mg-EGTA с NHS и RE, но без тестируемого соединения; отрицательные контрольные реакции (0% лизис) содержат GVB^0 плюс 10 мМ Mg-EGTA только с RE. Образцы центрифугировали при 2000 g в течение 3 минут и отбирали супернатанты. Абсорбцию при 405 нм (A_{405}) регистрировали с использованием микропланшетного спектрофотометра. Значения IC_{50} рассчитывали с

помощью нелинейной регрессии от процента гемолиза в зависимости от концентрации тестируемого соединения.

ПРИМЕР 10. ПОЛЕЗНЫЙ ЭФФЕКТ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Комбинаторную эффективность двух соединений при альтернативном пути активации комплемента (CAP) оценивали путем определения влияния двух соединений, смешанных в различных концентрациях с нормальной человеческой сывороткой (NHS), на гемолиз кроличьих эритроцитов (RE) или продуцирование терминального комплекса комплемента (TCC). В обоих тестах два тестируемых соединения готовили отдельно в семиточечных сериях разведения, при этом восьмой образец для каждой серии содержал только растворитель, и каждая из 64 возможных комбинаций тестировалась в двух или трех параллельных лунках.

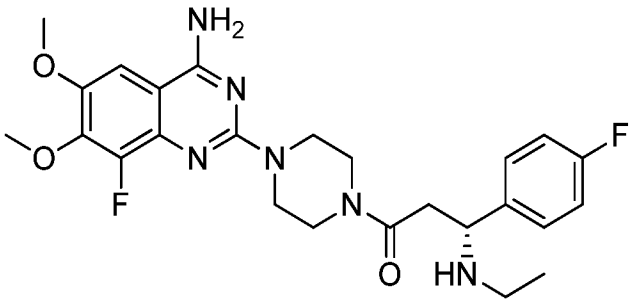
В анализе гемолиза NHS (Complement Technology), разбавленную до 10% в буфере GVB^0 (0.1% желатина, 5 мМ веронала (Veronal), 145 мМ NaCl, 0.025% NaN_3, pH 7.3, Complement Technology) плюс 10 мМ Mg-EGTA, инкубировали с соединениями при различных концентрациях в течение 15 минут при 37°C. К конечной концентрации 1 x 10^8 клеток/мл добавляли RE (Complement Technology), свежесуспендированную в GVB^0 плюс 10 мМ Mg-EGTA, и реакционные смеси инкубировали в течение 30 минут при 37°C. Реакции положительного контроля содержат GVB^0 плюс Mg-EGTA с NHS и RE, но без тестируемых соединений; реакции отрицательного контроля содержат GVB^0 плюс Mg-EGTA только с RE. Образцы центрифугировали при 2000 g в течение 3 минут и отбирали супернатанты. Абсорбцию при 405 нМ (A_{405}) регистрировали с использованием микропланшетного спектрофотометра.

Анализ продуцирования TCC проводили с использованием набора для анализа Complement system Alternative Pathway Wieslab (Euro Diagnostica). NHS, разбавленную до 5.56% в предоставленном разбавителе, инкубировали с каждым соединением в лунках предоставленных аналитических планшетов в течение 60 минут при 37°C. Ячейки опорожняли и промывали предоставленным промывочным раствором, инкубировали со 100 мкл ферментсвязывающего детекторного антитела при 37°C в течение 30 минут, снова опорожняли и промывали и инкубировали со 100 мкл субстрата при комнатной температуре в течение 30 минут. Предоставленные стандарты количественного определения использовались, как описано изготовителем. Реакции положительного контроля состоят из разбавителя с NHS, но без тестируемых соединений; реакции отрицательного контроля

состоят только из разбавителя. После 30-минутной инкубации регистрировали A_{405} каждой лунки с использованием микропланшетного спектрофотометра. Продуцирование ТСС было количественно оценено по A_{405} исходя из стандартов количественного определения.

Комбинаторные эффекты в обоих анализах были проанализированы с использованием метода построения графических трехмерных поверхностей Prichard, M.N. and C. Shipman, Jr., Antiviral Research 1990, 14: 181-205, где на осях X и Y показаны концентрации тестируемого соединения, а на оси Z показана разность между измеренным ингибированием и теоретически определяемым суммарным ингибированием. Для аддитивной комбинаторной взаимосвязи графическая поверхность будет иметь сходство с горизонтальнойю плоскостью нулевой высоты, тогда как положительные поверхностные пики указывают на большее ингибирование, чем ожидалось, и, следовательно, на синергию, а отрицательные поверхностные пики указывают на меньшее ингибирование, чем ожидалось, и, следовательно, на антагонизм.

Комбинаторная эффективность ингибитора Фактора D комплемента, как описано здесь (обозначен на Фиг. как “1”, который для ясности не является Соединением 1 в Таблице 1), а ингибитор пептидного C3 комплемента компстатин (Tocris Bioscience) показан на Фиг. 10A и Фиг. 10B. Комбинаторная эффективность ингибитора Фактора D комплемента, описанного здесь (1), и ингибитора Фактора B комплемента (см. структуру ниже в этом Примере; см. Соединение 84 в WO2013/192345), показана на Фиг. 11A и Фиг. 11B. Комбинаторная эффективность ингибитора Фактора D комплемента, описанного здесь (1), и моноклонального антитела, направленного против белка C5 комплемента (анти-C5, Quidel A217, мышиное моноклональное антитело к человеческому C5 комплемента, изотип IgG1K) показана на Фиг. 12A и Фиг. 12B. Комбинаторная эффективность ингибитора Фактора D комплемента, описанного здесь (1), и ингибитора широкого спектра FUT-175 (BD Biosciences) показана на Фиг. 13A и Фиг. 13B.



Структура ингибитора фактора B комплемента

Таблица 4. Эффект комбинированной терапии

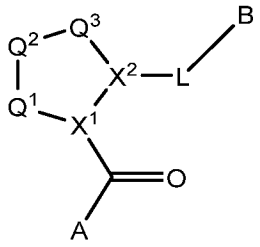
Ингибитор Фактора D комплемента по настоящему изобретению (“1”) Комбинация с	Уровень синергизма (мкМ^2•% ингибирования)	Уровень антагонизма (мкМ^2•% ингибирования)
Компстатин	244 ± 104	-17 ± 15
Ингибитор Фактора B комплемента	157 ± 99	-18 ± 10
Анти-C5 моноклональное Антитело	57 ± 44	-4 ± 5
FUT-175	95 ± 37	-59 ± 11

Величины синергии и антагонизма представляют собой суммарные величины пиков, соответственно, выше и ниже плоскости Z=0 на графике поверхности. Величины определяются с использованием границ доверительного интервала для обеспечения уровня значимости 95%. Соединения считаются аддитивными для значений между -25 и 25. Соединения считаются незначительно синергическими для значений между 25 и 50, умеренно синергическими для значений между 50 и 100 и в высокой степени синергическими для значений, превышающих 100. Соединения считаются незначительно антагонистическими для значений между -25 и -50, умеренно антагонистическими для значений от -50 до -100 и в высокой степени антагонистическими для значений менее -100. Результаты представлены как средние ± стандартные отклонения от двух или трех независимых экспериментов.

Это описание изобретения было составлено со ссылкой на варианты осуществления изобретения. Однако специалист в данной области техники понимает, что могут быть сделаны различные модификации и изменения без отклонения от объема изобретения, как указано в формуле изобретения, приведенной ниже. Соответственно, это описание должно рассматриваться в иллюстративном, а не ограничительном смысле, и все такие модификации предназначены для включения в объем изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы I



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Q^1 представляет собой $C(R^1R^{1'})$;

Q^2 представляет собой $C(R^2R^{2'})$;

Q^3 представляет собой $C(R^3R^{3'})$;

X^1 представляет собой N и X^2 представляет собой CH;

R^3 и $R^{3'}$ независимо выбраны в каждом случае из водорода, галогена, гидроксила, амино, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, гидроксиC_1-C_6алкила, -C_0-C_1алкилNR^9R^{10}, -$OC(O)R^9$, -$NR^9C(O)R^{10}$ и C_1-C_2галоалкила;

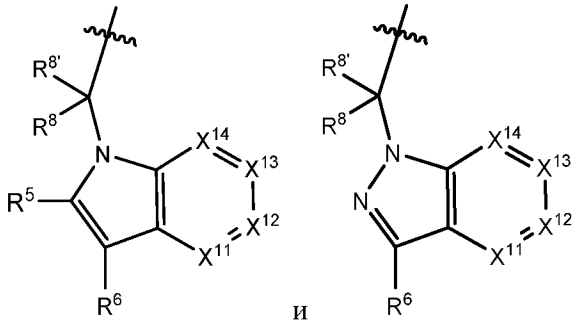
R^9 и R^{10} независимо выбраны в каждом случае из водорода и C_1-C_6алкила;

R^1 и R^2 взяты совместно с образованием 3-членного карбоциклического кольца;

$R^{1'}$ представляет собой водород;

$R^{2'}$ выбран из галогена, гидроксила, амино, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, гидроксиC_1-C_6алкила, -C_0-C_1алкилNR^9R^{10}, -$OC(O)R^9$, -$NR^9C(O)R^{10}$ и C_1-C_2галоалкила;

A представляет собой группу, выбранную из:



и

R^5 представляет собой водород;

R^6 выбран из -$C(O)NH_2$, -$C(O)NH(CH_3)$ и C_2-C_6алканоила,

R^8 и $R^{8'}$ представляют собой водород;

X^{11} представляет собой CR^{11};

X^{12} представляет собой CR^{12};

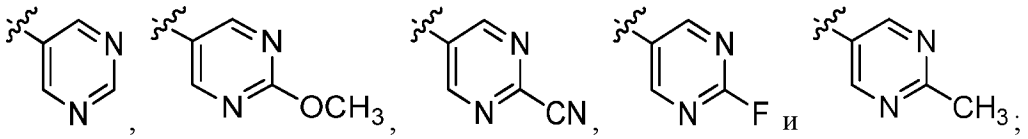
X^{13} представляет собой CR^{13};

X^{14} представляет собой CR^{14};

один из R^{12} и R^{13} выбран из R^{31}, а другой из R^{12} и R^{13} выбран из R^{32};

R^{31} выбран из водорода, гидроксила, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, -C_0-C_1алкилNR^9R^{10}, -$C(O)NR^9R^{10}$;

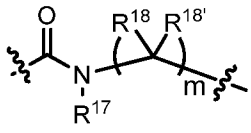
R^{32} выбран из



;

R^{11} представляет собой водород;

R^{14} представляет собой C_1-C_3алкил или C_1-C_3галоалкил;

L представляет собой  ;

R^{17} представляет собой водород;

R^{18} и $R^{18'}$ представляют собой водород;

m равно 0 или 1;

B представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S; где B незамещен или замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из R^{33} и R^{34}, и 0 или 1 заместителем, выбранным из R^{35} и R^{36};

R^{33} независимо выбран из галогена, гидроксила, -COOH, циано, C_1-C_6алкила, C_2-C_6алканоила, C_1-C_6алкокси, -C_0-C_4алкилNR^9R^{10}, -SO_2R^9, C_1-C_2галоалкила и C_1-C_2галоалкокси;

R^{34} независимо выбран из C_2-C_6алкенила, C_1-C_6тиоалкила, -JC_3-C_7циклоалкила, -$JC(O)NR^9R^{23}$ и -$JC(O)OR^{23}$;

R^{35} представляет собой бициклический гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и содержащий от 4- до 7- кольцевых атомов в каждом кольце;

R^{36} независимо выбран из тетразолила, (фенил)C_0-C_2алкила, (фенил)C_1-C_2алкокси, фенокси и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных

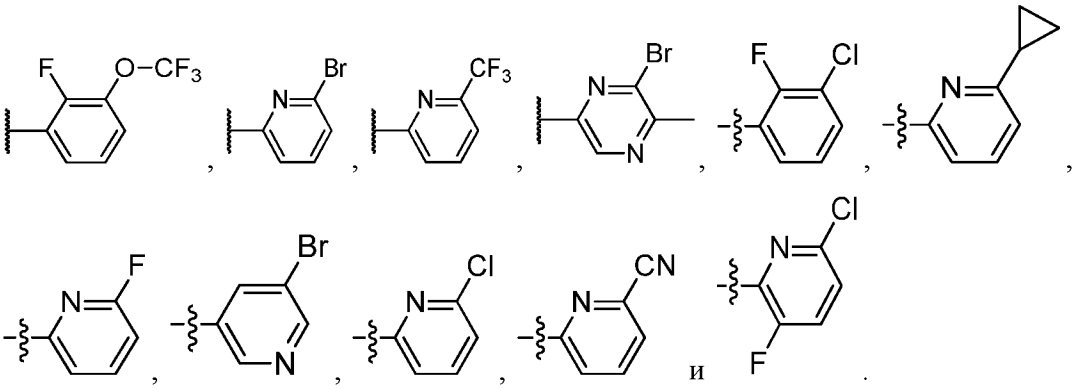
из N, O и S, при этом каждый R^{36} незамещен или замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и $–S(O)_2R^{21}$;

R^{21} выбран в каждом случае из амино и C_1-C_6алкила;

R^{23} представляет собой C_1-C_6алкил; и

J представляет собой ковалентную связь.

2. Соединение по п. 1, где B выбран из:



3. Соединение по п. 1 или 2, где R^{14} представляет собой метил.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, где B представляет собой фенил.

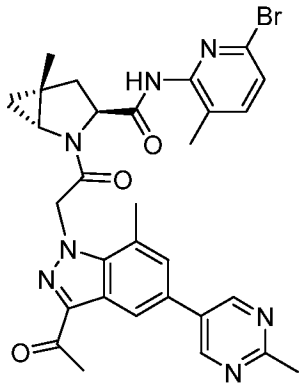
5. Соединение по п. 1, где B представляет собой 6-членную гетероарильную группу, содержащую 1, 2 или 3 атома N, замещенную двумя заместителями, независимо выбранными из R^{33} и R^{34}.

6. Соединение по п. 5, где гетероарильная группа представляет собой 2-пиридин.

7. Соединение по п. 6, которое содержит, по меньшей мере, один галогенный заместитель на 2-пиридине.

8. Соединение по п. 7, которое содержит два R^{33} заместителя на 2-пиридине, и один представляет собой галоген, а другой представляет собой C_1-C_6алкил.

9. Соединение структуры:

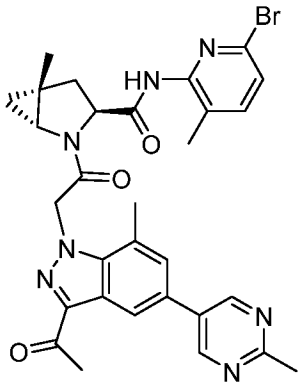


или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Фармацевтическая композиция для лечения расстройства, опосредованного фактором D комплемента, содержащая соединение по любому из п.п. 1-9 и фармацевтически приемлемый носитель.

11. Способ лечения расстройства, опосредованного фактором D комплемента, включающий введение хозяину, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, выбранного из любого из п.п. 1-9, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 10.

12. Способ лечения расстройства, опосредованного фактором D комплемента, включающий введение хозяину, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения структуры



или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции.

13. Способ по п. 11 или 12, в котором расстройство представляет собой возрастную макулодистрофию (AMD).

14. Способ по п. 11 или 12, в котором расстройство представляет собой дегенерацию сетчатки, офтальмологическое заболевание, рассеянный склероз, артрит или хроническую обструктивную болезнь легких (COPD).

15. Способ по п. 11 или 12, в котором расстройство представляет собой офтальмологическое заболевание.

16. Способ по п. 11 или 12, в котором расстройство представляет собой пароксизмальную ночную гемоглобинурию (PNH).

17. Способ по п. 11 или 12, в котором расстройство представляет собой респираторное заболевание.

18. Способ по п. 11 или 12, в котором расстройство представляет собой сердечно-сосудистое заболевание.

19. Способ по п. 11 или 12, в котором расстройство представляет собой атипичный или типичный гемолитический уремический синдром.

20. Способ по п. 11 или 12, в котором расстройство представляет собой ревматоидный артрит.

21. Способ по п. 11 или 12, в котором расстройство представляет собой C3 гломерулонефрит.

22. Способ по п. 11 или 12, в котором расстройство представляет собой глаукому.

23. Способ по п. 11 или 12 в котором расстройство представляет собой болезнь плотного осадка.

24. Способ по любому из п.п. 11 - 23, в котором хозяин представляет собой человека.