

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202090256 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.05.22(22) Дата подачи заявки
2018.07.11

(51) Int.Cl. C07D 403/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 231/20 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
C07D 231/22 (2006.01) A61K 31/427 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/4375 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) A61K 31/4365 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01) A61K 31/416 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01) A61K 31/4155 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01) A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01) A61K 31/436 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) A61K 31/4178 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) A61K 31/4406 (2006.01)

(54) 5-ЧЛЕННЫЕ И БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ АМИДЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ROCK

(31) 62/531,563

(32) 2017.07.12

(33) US

(86) PCT/US2018/041573

(87) WO 2019/014308 2019.01.17

(71) Заявитель:

БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)

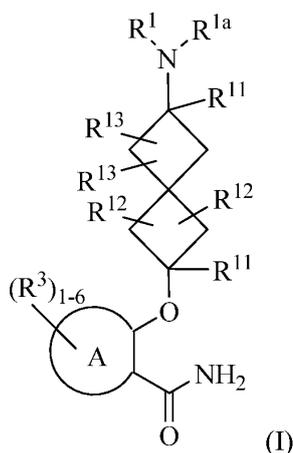
(72) Изобретатель:

Глуниц Петер В., Ладзиата Владимир,
Де Лукка Индавати, Тора Джордж О.
(US), Майшал Тарун Кумар,
Тангирала Рагхурам, Тийагараджан
Камалрадх (IN)

(74) Представитель:

Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М.,
Глухарёва А.О. (RU)

(57) Настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы (I)



или их стереоизомеры, таутомеры или фармацевтически приемлемые соли, где все переменные являются таковыми, как определено в данном описании. Данные соединения представляют собой селективные ROCK ингибиторы. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим данные соединения, и к способам лечения сердечно-сосудистых, гладкой мускулатуры, онкологических, невропатологических, аутоиммунных, фиброзных и/или воспалительных заболеваний с их применением.

A1

202090256

202090256

A1

5-ЧЛЕННЫЕ И БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ АМИДЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ROCK

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка имеет право на приоритет в соответствии с 35 U.S.C. §119(e) по предварительной заявке на патент США № 62/531,563, поданной 12 июля 2017 г., которая полностью включена в настоящее описание.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится, в общем, к новым 5-членным и бициклическим гетероциклическим амидам и их аналогам, которые являются ингибиторами Rho-киназ, композициям, содержащим данные соединения, и способам их применения, например, для лечения или профилактики расстройств, связанных с aberrантной активностью Rho-киназы.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Rho-киназа (ROCK) является членом семейства серин-треониновых протеинкиназ. ROCK существует в двух изоформах, ROCK1 и ROCK2 (Ishizaki, T. et al., *EMBO J.*, 15: 1885-1893 (1996)). ROCK была идентифицирована в качестве эффекторной молекулы RhoA, небольшого GTP-связывающего белка (G-белка), который играет ключевую роль в многочисленных клеточных сигнальных путях. ROCK и RhoA повсеместно экспрессируются в тканях. Сигнальный путь RhoA/ROCK вовлечен в ряд клеточных функций, таких как формирование ACTIN®, клеточная адгезия, миграция клеток и цитокинез (Riento, K. et al., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 4:446-456 (2003)). Он также непосредственно участвует в регуляции сокращения гладких мышц (Somlyo, A.P., *Nature*, 389:908-911 (1997)). В результате активации его рецептора активируется RhoA и, в свою очередь, активирует ROCK. Активированная ROCK фосфорилирует миозин-связывающую субъединицу фосфатазы легкой цепи миозина, которая ингибирует активность фосфатазы и приводит к сокращению. Сокращение гладкой мускулатуры в сосудистой системе повышает кровяное давление, что приводит к гипертензии.

Существует немало фактов в литературе о том, что сигнальный путь Rho A/ROCK играет важную роль в передаче сигналов, инициируемой некоторыми вазоактивными факторами, например, ангиотензином II (Yamakawa, T. et al., *Hypertension*, 35:313-318 (2000)), уротензином II (Sauzeau, V. et al., *Circ. Res.*, 88:1102-1104 (2001)), эндотелином-

1 (Tangkijvanich, P. et al., *Hepatology*, 33: 74-80 (2001)), серотонином (Shimokawa, H., *Jpn. Circ. J.*, 64: 1-12 (2000)), норэпинефрином (Martinez, MC et al., *Am. J. Physiol.*, 279: H1228-H1238 (2000)) и фактором роста тромбоцитов (PDGF) (Kishi, H. et al., *J. Biochem.*, 128: 719-722 (2000)). Многие из данных факторов участвуют в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Дополнительные исследования в литературе, использующие известные ингибиторы ROCK фазудил (Asano, T. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 241: 1033-1040 (1987)) или Y-27632 (Uehata, M. et al., *Nature*, 389: 990-994 (1997)), также иллюстрируют связь между ROCK и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Например, было показано, что экспрессия и активность ROCK повышается у спонтанно гипертензивных крыс, предполагая связь с развитием гипертонии у таких животных (Mukai, Y. et al., *FASEB J.*, 15: 1062-1064 (2001)). Было показано, что ингибитор ROCK Y-27632 (Uehata, M. et al., *Nature, ibid.*) существенно снижает артериальное давление в трех моделях гипертонии у крыс, в том числе, на моделях у спонтанно гипертензивных крыс, ренально гипертензивных крыс и у крыс с соль-индуцированной (ацетат дезоксикортизона) гипертонией, вместе с тем оказывая лишь незначительное влияние на кровяное давление у контрольных крыс. Это подтверждает связь между ROCK и гипертонией.

Другие исследования свидетельствуют о связи между ROCK и атеросклерозом. Например, перенос генов доминантно-негативной формы ROCK подавлял образование неоинтимы после повреждения баллона в бедренных артериях свиньи (Eto, Y. et al., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 278: H1744-H1750 (2000)). В аналогичной модели ингибитор ROCK Y-27632 также подавлял образование неоинтимы у крыс (Sawada, N. et al., *Circulation*, 101: 2030-2033 (2000)). На модели IL-1 р-индуцированного коронарного стеноза у свиньи было показано, что длительное применение ингибитора ROCK фазудила постепенно уменьшает коронарный стеноз, а также способствует регрессии коронарного стенозирующего ремоделирования (Shimokawa, H. et al., *Cardiovasc. Res.*, 51: 169-177 (2001)).

Дополнительные исследования показывают, что ингибитор ROCK был бы полезен при лечении других сердечно-сосудистых заболеваний. Например, было показано, что в модели инсульта у крыс фазудил уменьшает и размер инфаркта, и неврологический дефицит (Toshima, Y., *Stroke*, 31: 2245-2250 (2000)). Было показано, что ингибитор ROCK Y-27632 снижает гипертрофию желудочка, фиброз и функции в модели застойной сердечной недостаточности у крыс линии Dahl, чувствительных к солевой диете (Kobayashi, N. et al., *Cardiovasc. Res.*, 55: 757-767 (2002)).

Другие исследования на животных или клинические исследования связывают ROCK с дополнительными заболеваниями, включая коронарный вазоспазм (Shimokawa, H. et al., *Cardiovasc. Res.*, 43: 1029-1039 (1999)), спазм сосудов головного мозга (Sato, M. et al., *Circ Res.*, 87: 195-200 (2000)), ишемию/реперфузионное повреждение (Yada, T. et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, 45: 599-607 (2005)), легочную гипертензию (Fukumoto, Y. et al., *Heart*, 91: 391-392 (2005)), стенокардию (Shimokawa, H. et al., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 39: 319-327 (2002)), почечную недостаточность (Satoh, S. et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 455:169-174 (2002)) и эректильную дисфункцию (Gonzalez-Cadavid, N.F. et al., *Endocrine*, 23:167-176 (2004)).

В другом исследовании было продемонстрировано, что ингибирование сигнального пути RhoA/ROCK позволяет формировать множество конкурирующих ламеллиподий, что нарушает продуктивную миграцию моноцитов (Worthylake, R.A. et al., *J. Biol. Chem.*, 278:13578-13584 (2003)). Также сообщалось, что низкомолекулярные ингибиторы Rho-киназы способны ингибировать опосредованный MCP-1 хемотаксис *in vitro* (Iijima, H., *Bioorg. Med. Chem.*, 15: 1022-1033 (2007)). Вследствие зависимости миграции иммунных клеток от сигнального пути RhoA/ROCK можно ожидать, что ингибирование Rho-киназы также должно принести пользу при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит, псориаз и воспалительное заболевание кишечника.

Вышеуказанные исследования свидетельствуют о связи между ROCK и сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая гипертонию, атеросклероз, рестеноз, инсульт, сердечную недостаточность, коронарный вазоспазм, церебральный вазоспазм, ишемию/реперфузионное повреждение, легочную гипертензию и стенокардию, а также заболевание почек и эректильную дисфункцию. Принимая во внимание доказанное воздействие ROCK на гладкие мышцы, ингибиторы ROCK также могут применяться при других заболеваниях, связанных с гиперреактивностью гладкой мускулатуры, включая астму и глаукому (Shimokawa, H. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 25: 1767-1775 (2005)). Кроме того, Rho-киназа была указана в качестве мишени лекарственного средства для лечения других различных заболеваний, включая воспаление верхних дыхательных путей и гиперчувствительность (Henry, PJ et al., *Pulm. Pharmacol Ther.*, 18: 67-74 (2005)), рак (Rattan R. et al., *J. Neurosci. Res.*, 83: 243-255 (2006); Lepley D. et al., *Cancer Res.*, 65: 3788-3795 (2005)), фиброзные заболевания (Jiang, C. et al., *Int. J. Mol. Sci.*, 13: 8293-8307 (2012); Zhou, L. et al., *Am. J. Nephrol.*, 34: 468-475 (2011)), а также неврологические расстройства, такие как травмы спинного мозга, болезнь Альцгеймера,

рассеянный склероз, инсульт и невропатическая боль (Mueller, BK et al., *Nat. Rev. Drug Disc.*, 4: 387-398 (2005); Sun X. et al., *J. Neuroimmunol.*, 180: 126-134 (2006)).

Сохраняется нереализованная медицинская потребность в новых лекарственных препаратах для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. В 2012 обновлялись статистические данные по заболеваниям сердечно-сосудистой системы и инсульту Американской ассоциации кардиологов (*Circulation*, 125: e2-e220 (2012)) сообщалось, что сердечно-сосудистые заболевания являются причиной 32,8% от всех смертей в США, ишемическая болезнь сердца вызывает ~1 из 6 смертей в целом в США. В дополнение к данным цифрам, было установлено, что ~ 33,5% от взрослого населения США являлось гипертониками, и было подсчитано, что в 2010 году ~ 6,6 млн. взрослых американцев будут иметь сердечную недостаточность. Поэтому, несмотря на количество лекарственных препаратов, доступных для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (CVD), включая диуретики, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы ангиотензина и блокаторы кальциевых каналов, CVD остаются для многих пациентов недостаточно контролируемыми или резистентными к современным лекарственным средствам.

Хотя существует множество сообщений о ингибиторах ROCK в стадии исследования (см., например, US 2012/0122842 A1, US 2010/0041645 A1, US 2008/0161297 A1 и Ну, Е. et al., *Exp. Opin. Ther. Targets*, 9: 715-736 (2005), и WO2014/113620, WO 2014/134388, WO 2014/134391, WO2015/002915, WO2015/002926, WO2016/010950, WO2016/028971, WO2016/112236 и WO2016/144936, из которых последние девять ссылок относятся к настоящему заявителю), фазудил является единственным ингибитором ROCK на рынке в настоящее время. Лекарственная форма для внутривенного введения одобрена в Японии для лечения церебрального вазоспазма. Сохраняется потребность в новых терапевтических средствах, включая ингибиторы ROCK, для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, рака, неврологических заболеваний, почечных заболеваний, фиброзных заболеваний, бронхиальной астмы, эректильной дисфункции и глаукомы.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым 5-членным и бициклическим гетероциклическим амидам, их аналогам, включая их стереоизомеры, энантиомеры, диастереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или сольваты, которые применимы в качестве селективных ингибиторов Rho-киназ.

Настоящее изобретение также относится к способам и промежуточным соединениям для изготовления соединений по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеры, энантиомеры, диастереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

Соединения по изобретению могут быть использованы при лечении и/или профилактике состояний, связанных с аберрантной активностью ROCK.

Соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в терапии.

Соединения по настоящему изобретению могут быть использованы для изготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики состояния, связанного с аберрантной активностью ROCK.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения сердечно-сосудистого или связанного с ним заболевания, способу, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения по настоящему изобретению, как описано выше. Примеры таких заболеваний, которые можно лечить, включают, например, гипертонию, атеросклероз, рестеноз, инсульт, сердечную недостаточность, почечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца, заболевание периферических артерий, коронарный вазоспазм, спазм сосудов головного мозга, ишемию/реперфузионное повреждение, легочную гипертензию, стенокардию, эректильную дисфункцию и заболевание почек.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболеваний, связанных с повышенной реактивностью гладкой мускулатуры, включая астму, эректильную дисфункцию и глаукому, способу, который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения по настоящему изобретению, как описано выше.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболеваний, опосредованных, по меньшей мере частично, Rho-киназой, включая фиброзные заболевания, онкологию, повреждение спинного мозга, болезнь Альцгеймера, множественный рассеянный склероз, инсульт, невропатическую боль, ревматоидный артрит, псориаз и воспалительное заболевание кишечника, причем указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения по настоящему изобретению, как описано выше.

В еще дополнительных аспектах настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим вышеуказанные соединения, способам получения вышеуказанных соединений и промежуточных продуктов, используемых в данных способах.

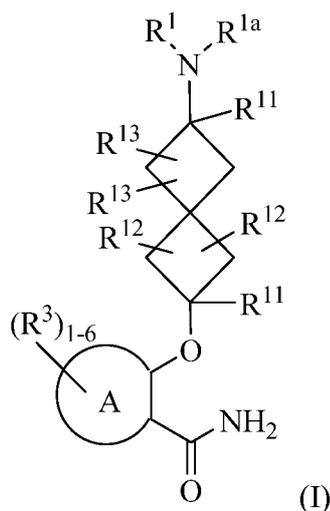
Соединения по изобретению могут быть использованы отдельно, в комбинации с другими соединениями по настоящему изобретению, или в комбинации с одним или более, предпочтительно, от одного до двух, другим веществом(веществами).

Данные и другие признаки изобретения будут изложены в развернутом виде, как продолжение раскрытия.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

I. СОЕДИНЕНИЯ ПО ИЗОБРЕТЕНИЮ

В одном аспекте настоящее изобретение относится, *inter alia*, к соединениям формулы (I):

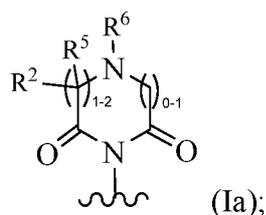


или их стереоизомерам, энантиомерам, диастереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где:

Кольцо A выбрано из 5-членного гетероарила, содержащего атомы углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S, и бициклического гетероцикла;

R¹ выбран из H и C₁₋₄-алкила;

R^{1a} представляет собой C(O)R⁴; или R¹ и R^{1a} взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием кольца формулы (Ia);



R^2 выбран из H, C_{1-7} -алкила, C_{2-7} -алкенила, C_{2-7} -алкинила, $-(CR^{10}R^{10})_n C_{3-10}$ -карбоцикла и $-(CR^{10}R^{10})_{n-4}$ - до 15-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, NR^8 , O и $S(O)_p$, где указанные алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл и гетероцикл замещены от 1 до 4 R^7 ;

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

R^4 выбран из $-(CR^{10}R^{10})_n C_{3-10}$ -карбоцикла и $-(CR^{10}R^{10})_{n-4}$ - до 15-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, NR^8 , O и $S(O)_p$; где указанные карбоцикл и гетероцикл замещены от 1 до 4 R^7 ;

R^5 представляет собой H; или R^2 и R^5 взяты совместно с образованием $=O$; или R^2 и R^5 взяты совместно с атомом углерода, к которому они оба присоединены, с образованием карбоцикла или гетероцикла, где указанные гетероцикл и карбоцикл замещены от 1 до 4 R^7 ;

R^6 выбран из H, C_{1-4} -алкила, $-(CR^{10}R^{10})_n C_{3-10}$ -карбоцикла и $-(CR^{10}R^{10})_{n-4}$ - до 15-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, NR^8 , O и $S(O)_p$; где указанные алкил, алкенил, карбоцикл и гетероцикл замещены от 1 до 4 R^7 ; при условии, что R^2 , R^5 и R^6 не все представляют собой H;

R^7 , в каждом случае, независимо выбран из H, $=O$, NO_2 , галогена, C_{1-7} -алкила, C_{2-4} -алкенила, C_{2-4} -алкинила, C_{1-4} -алкокси, CN, OH, CHF_2 , CF_3 , $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2(C_{1-4}$ -алкила), $--(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCOH$, $-NHCO(C_{1-4}$ -алкила), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ -алкила), $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$ -алкила), $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$ -алкила), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$ -алкила) $_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$ -алкила), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2(C_{1-4}$ -алкила), $-S(O)_p(C_{1-4}$ -алкила), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ -алкила), $-SO_2N(C_{1-4}$ -алкила) $_2$, -

SO₂NH(CH₂)₂OH, -SO₂NH(CH₂)₂O(C₁₋₄-алкила), -(CH₂)_n-CONR⁸R⁸, -O(CH₂)_n-карбоцикла, -O(CH₂)_n-гетероцикла, -NHCO-карбоцикла, -NHCO-гетероцикла, -(CH₂)_n-карбоцикла и -(CH₂)_n-гетероцикла, содержащего атомы углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, NR⁸, O и S(O)_p, где указанные алкил, алкенил, алкинил, алкокси, карбоцикл и гетероцикл замещены от 0 до 4 R⁹;

R⁸, в каждом случае, независимо выбран из H, C₁₋₆-алкила, C₂₋₄-алкенила, C₂₋₄-алкинила, -(CH₂)_n-C(O)C₁₋₄-алкила, -(CH₂)_n-C(O)карбоцикла, -(CH₂)_n-C(O)гетероцикла, -(CH₂)_n-C(O)NR^aR^a, -(CH₂)_n-NR^aC(O)C₁₋₄-алкила, -(CH₂)_n-C(O)OC₁₋₄-алкила, -(CH₂)_n-C(O)O-карбоцикла, -(CH₂)_n-C(O)O-гетероцикла, -(CH₂)_n-SO₂-алкила, -(CH₂)_n-SO₂-карбоцикла, -(CH₂)_n-SO₂-гетероцикла, -(CH₂)_n-SO₂NR^aR^a, -(CH₂)_n-карбоцикла и -(CH₂)_n-гетероцикла, где указанные алкил, карбоцикл и гетероцикл замещены от 0 до 4 R⁹;

в качестве альтернативы, R⁸ и R⁸ взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием от 4- до 10-членного гетероцикла, замещенного от 0 до 4 R⁹;

R⁹, в каждом случае, независимо выбран из галогена, OH, =O, CN, NO₂, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкокси, CO(C₁₋₄-алкила), CO₂H, CO₂(C₁₋₄-алкила), -(CHR¹⁰)_nNR^aR^a, S(O)_p(C₁₋₄-алкила), -(CHR¹⁰)_nCONR^aR^a, -(CHR¹⁰)_nNR^aCO(C₁₋₄-алкила), -(CHR¹⁰)_nOCNR^a(CH₂)_nCO₂R^a, S(O)_pC₁₋₄-алкила, S(O)_pNR^aR^a, -O(CHR¹⁰)_nкарбоцикла, -O(CHR¹⁰)_nгетероцикла, -O(CHR¹⁰)_nNR^aR^a и -(CR¹⁰R¹⁰)_n-4- до 10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкокси, карбоцикл и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^b;

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

R¹¹ независимо выбран из H и C₁₋₃-алкила, необязательно замещенного галогеном, C₁₋₄-алкокси, OH, CN, -CO₂H, -CO₂(C₁₋₄-алкила), -CO(C₁₋₄-алкила), -CONH₂, -CONH(C₁₋₄-алкила) и -CON(C₁₋₄-алкила)₂;

R¹² и R¹³ независимо друг от друга выбраны из H, OH, -OC₁₋₃-алкила, замещенного от 0 до 4 R^d, C₁₋₃-алкила, замещенного от 0 до 4 R^d;

R^a, в каждом случае, независимо выбран из H, C₁₋₄-алкила, -(CH₂)_nOH, CO(C₁₋₄-алкила), COCF₃, CO₂(C₁₋₄-алкила), -CONH₂, -CONH-C₁₋₄-алкилен-CO₂(C₁₋₄-алкила), C₁₋₄-алкилен-CO₂(C₁₋₄-алкила), R^c, CO₂R^c и CONHR^c; в качестве альтернативы, R^a и R^a взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием от 4- до 10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкилен и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^b;

R^b , в каждом случае, независимо выбран из =O, OH, галогена, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, OCF_3 , $OC(O)C_{1-4}$ -алкила, NH_2 , NO_2 , $N(C_{1-4}$ -алкила) $_2$, $CO(C_{1-4}$ -алкила), $CO(C_{1-4}$ -галогеналкила), CO_2H , $CO_2(C_{1-4}$ -алкила), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ -алкила), $-CON(C_{1-4}$ -алкила) $_2$, $-CONH-C_{1-4}$ -алкилен- $O(C_{1-4}$ -алкила), $-CONH-C_{1-4}$ -алкилен- $NH(C_{1-4}$ -алкила), $-CONH-C_{1-4}$ -алкилен- $N(C_{1-4}$ -алкила) $_2$, $-C_{1-4}$ -алкилен- $O-P(O)(OH)_2$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ -алкила), $-R^c$, COR^c , CO_2R^c и $CONHR^c$, где указанные алкил и алкокси замещены R^d ,

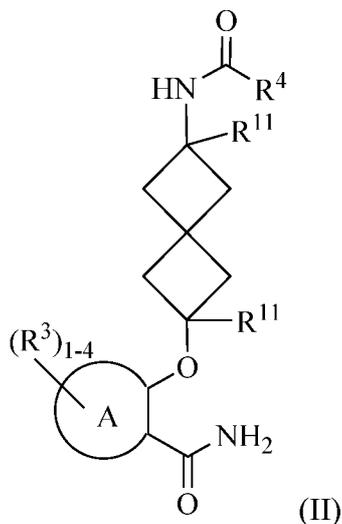
R^c , в каждом случае, независимо выбран из $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ -циклоалкила, $-(CH_2)_n$ -фенила и $-(CH_2)_n$ -5- до 6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из: N, NH, $N(C_{1-4}$ -алкила), O и $S(O)_p$; где каждый кольцевой фрагмент замещен от 0 до 2 R^d ,

R^d , в каждом случае, независимо выбран из =O, галогена, OH, C_{1-4} -алкила, NH_2 , $NH(C_{1-4}$ -алкила), $N(C_{1-4}$ -алкила) $_2$, C_{1-4} -алкокси и $-NHCO(C_{1-4}$ -алкила);

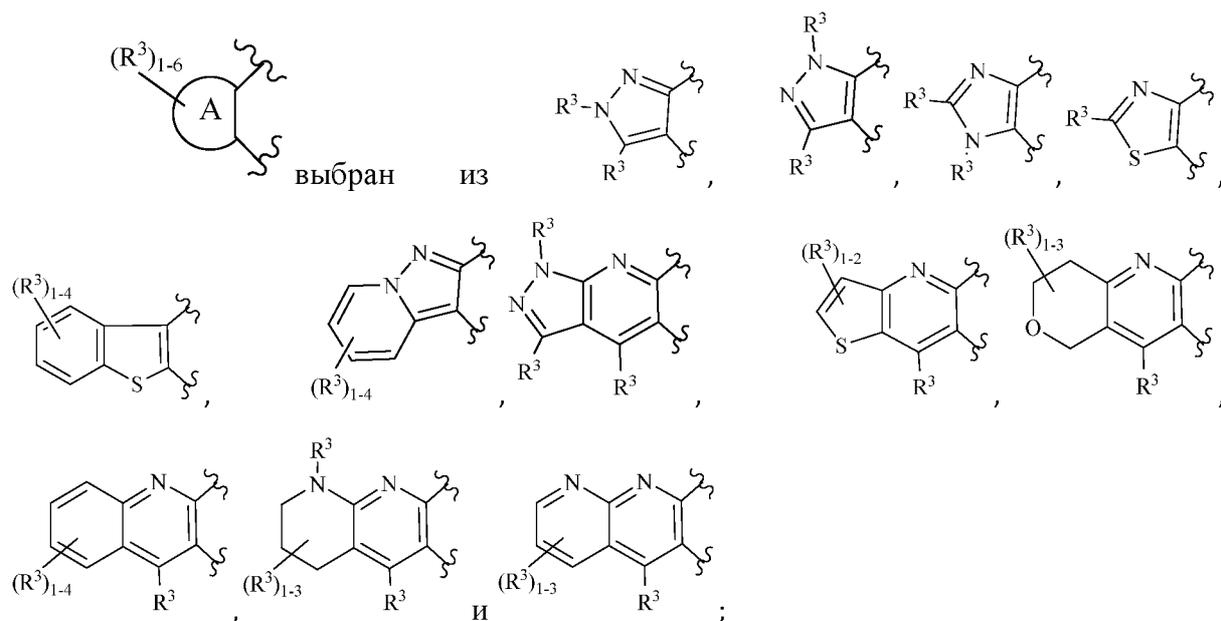
n, в каждом случае, независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4; и

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

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



или их стереоизомерам, энантиомерам, диастереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где:



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

R^4 выбран из C_{3-10} -карбоцикла и от 4- до 15-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, NR^8 , O и $S(O)_p$; где указанные карбоцикл и гетероцикл замещены от 1 до 4 R^7 ;

R^7 , в каждом случае, независимо выбран из H, =O, NO_2 , галогена, C_{1-7} -алкила, C_{2-4} -алкенила, C_{2-4} -алкинила, C_{1-4} -алкокси, CN, OH, CHF_2 , CF_3 , $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2(C_{1-4}$ -алкила), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCOH$, $-NHCO(C_{1-4}$ -алкила), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ -алкила), $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$ -алкила), $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$ -алкила), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$ -алкила) $_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$ -алкила), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSO_2(C_{1-4}$ -алкила), $-S(O)_p(C_{1-4}$ -алкила), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ -алкила), $-SO_2N(C_{1-4}$ -алкила) $_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$ -алкила), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$ -карбоцикла, $-O(CH_2)_n$ -гетероцикла, $-NHCO$ -карбоцикла, $-NHCO$ -гетероцикла, $-(CH_2)_n$ -карбоцикла и $-(CH_2)_n$ -гетероцикла, содержащего атомы углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, NR^8 , O и $S(O)_p$, где указанные алкил, алкенил, алкинил, алкокси, карбоцикл и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^9 ;

R^8 , в каждом случае, независимо выбран из H, C_{1-6} -алкила, C_{2-4} -алкенила, C_{2-4} -алкинила, $-(CH_2)_n-C(O)C_{1-4}$ -алкила, $-(CH_2)_n-C(O)$ карбоцикла, $-(CH_2)_n-C(O)$ гетероцикла, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)C_{1-4}$ -алкила, $-(CH_2)_n-C(O)OC_{1-4}$ -алкила, $-(CH_2)_n-C(O)C_{1-4}$ -алкила, $-(CH_2)_n-C(O)O$ -карбоцикла, $-(CH_2)_n-SO_2$ -гетероцикла, $-(CH_2)_n-SO_2$ -алкила, $-(CH_2)_nSO_2$ -карбоцикла, $-(CH_2)_n-SO_2$ -гетероцикла, $-(CH_2)_n-SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$ -карбоцикла и $-(CH_2)_n$ -гетероцикла, где указанные алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^9 ;

в качестве альтернативы, R^8 и R^8 взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием от 4- до 10-членного гетероцикла, замещенного от 0 до 4 R^9 ;

R^9 , в каждом случае, независимо выбран из галогена, OH, =O, CN, NO₂, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, CO(C_{1-4} -алкила), CO₂H, CO₂(C_{1-4} -алкила), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, S(O)_p(C_{1-4} -алкила), $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO(C_{1-4}$ -алкила), $-(CHR^{10})_nOCONR^a$, $(CH_2)_nCO_2R^a$, S(O)_p C_{1-4} -алкила, S(O)_pNR^aR^a, $-O(CHR^{10})_n$ карбоцикла, $-O(CHR^{10})_n$ гетероцикла, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$ и $-(CR^{10}R^{10})_n$ -4- до 10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкокси, карбоцикл и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^b ;

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

R^{11} независимо выбран из H и C_{1-3} -алкила, необязательно замещенного галогеном, C_{1-4} -алкокси, OH и CN;

R^a , в каждом случае, независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила, $-(CH_2)_nOH$, CO(C_{1-4} -алкила), COCF₃, CO₂(C_{1-4} -алкила), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ -алкилен-CO₂(C_{1-4} -алкила), C_{1-4} -алкилен-CO₂(C_{1-4} -алкила), R^c , CO₂R^c и CONHR^c; в качестве альтернативы, R^a и R^a взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием от 4- до 10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкилен и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^b ;

R^b , в каждом случае, независимо выбран из =O, OH, галогена, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, OCF₃, OC(O) C_{1-4} -алкила, NH₂, NO₂, N(C_{1-4} -алкила)₂, CO(C_{1-4} -алкила), CO(C_{1-4} -галогеналкила), CO₂H, CO₂(C_{1-4} -алкила), CONH₂, $-CONH(C_{1-4}$ -алкила), $-CON(C_{1-4}$ -алкила)₂, $-CONH-C_{1-4}$ -алкилен-O(C_{1-4} -алкила), $-CONH-C_{1-4}$ -алкилен-N(C_{1-4} -алкила), $-NHCO_2(C_{1-4}$ -алкила), $-R^c$, COR^c, CO₂R^c и CONHR^c, где указанные алкил и алкокси замещены R^d ;

R^c , в каждом случае, независимо выбран из $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ -циклоалкила, $-(CH_2)_n$ -фенила и $-(CH_2)_n$ -5- до 6-членного гетероцикла, содержащего

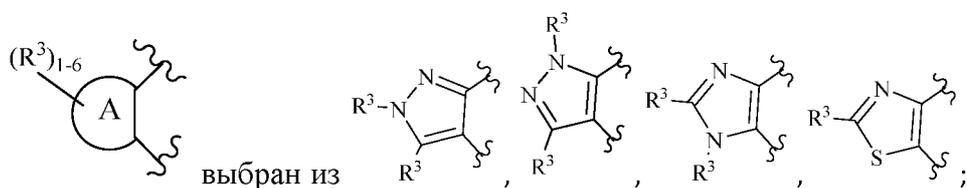
атомы углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из: N, NH, N(C₁₋₄-алкила), O и S(O)_p; где каждый кольцевой фрагмент замещен от 0 до 2 R^d;

R^d, в каждом случае, независимо выбран из =O, галогена, OH, C₁₋₄-алкила, NH₂, NH(C₁₋₄-алкила), N(C₁₋₄-алкила)₂, C₁₋₄-алкокси и -NHCO(C₁₋₄-алкила);

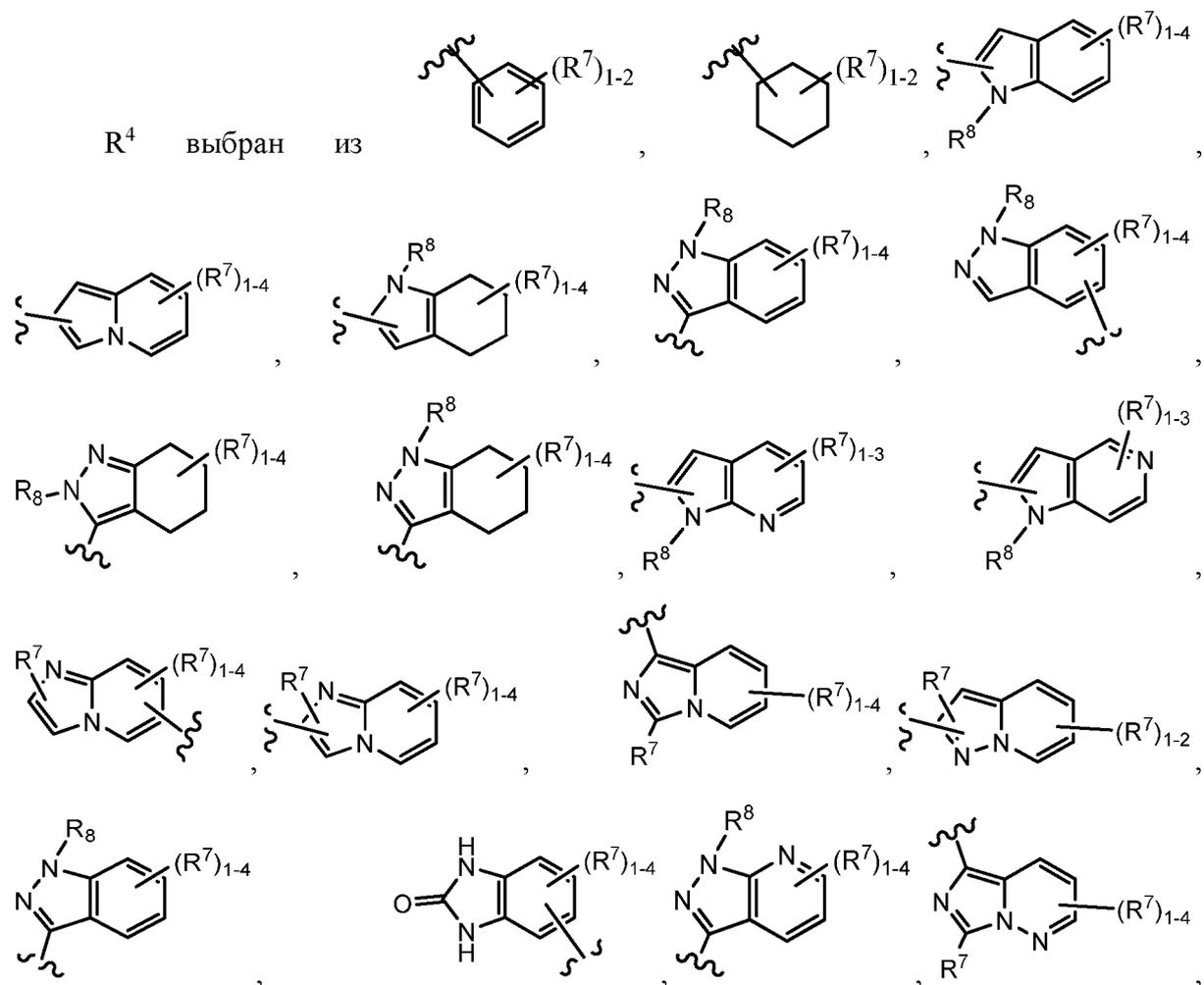
p, в каждом случае, независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4; и

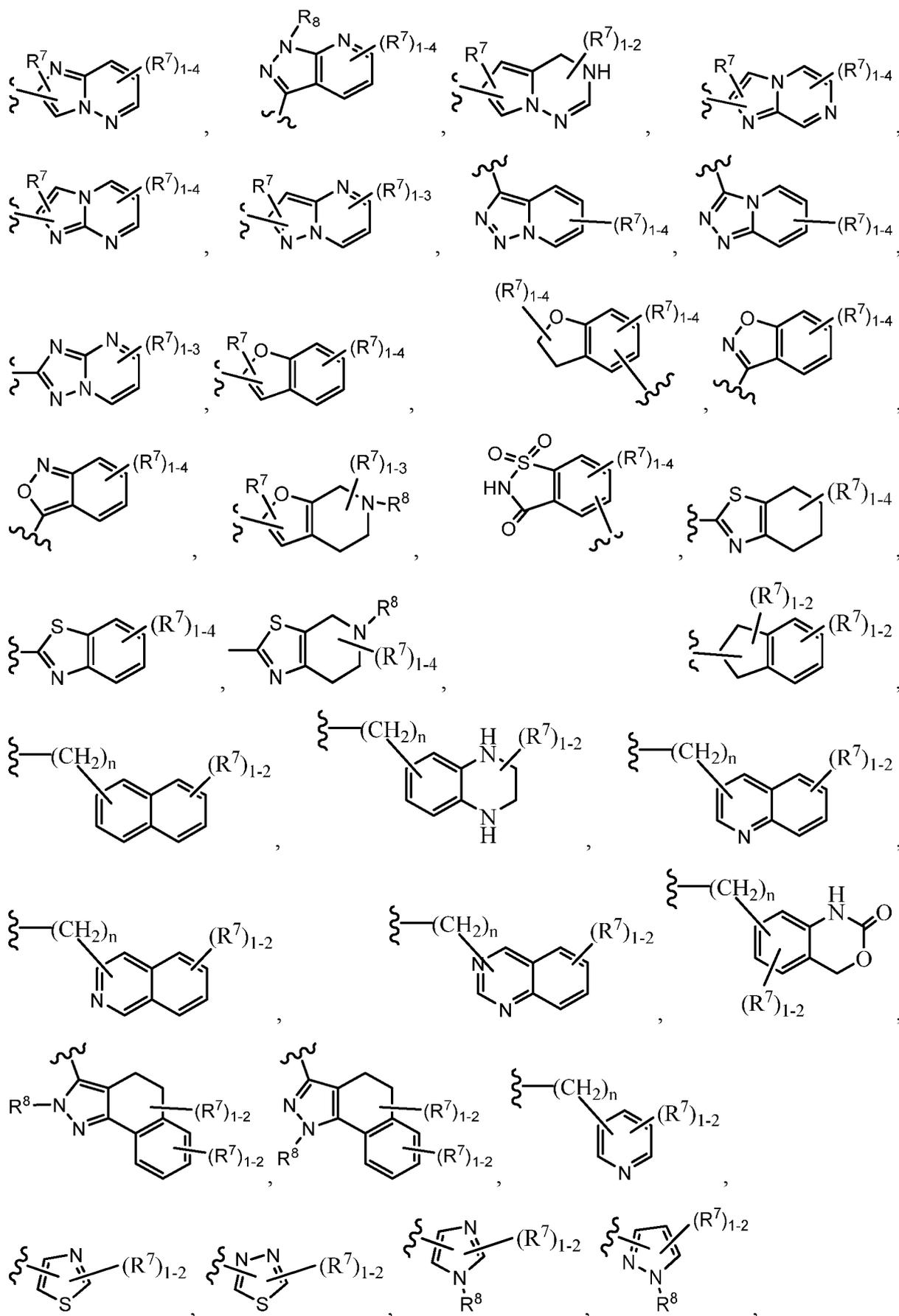
r, в каждом случае, независимо выбран из 0, 1 и 2.

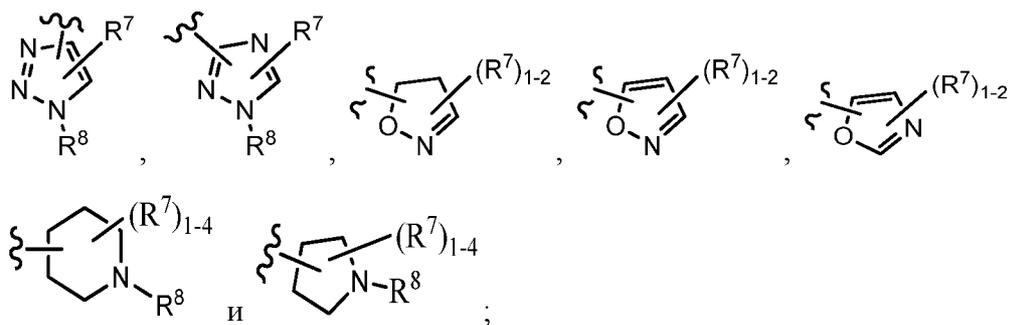
В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (II) или их стереоизомерам, энантиомерам, диастереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где:



R³, в каждом случае, независимо выбран из H, C₁₋₄-алкила, карбоцикла и гетероцикла, где указанные алкил, карбоцикл и гетероцикл замещены от 0 до 4 R⁹;







R^7 , в каждом случае, независимо выбран из H, =O, NO_2 , галогена, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, CN, OH, CF_3 , $-(\text{CH}_2)_n\text{-CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CO}_2(\text{C}_{1-4}$ -алкила), $-(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^8\text{R}^8$, $-\text{NHCO}(\text{C}_{1-4}$ -алкила), $-\text{NHCOCF}_3$, $-\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-4}$ -алкила), $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{C}_{1-4}$ -алкила), $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{C}_{1-4}$ -алкила), $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_{1-4}$ -алкила) $_2$, $-\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-4}$ -алкила), $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-4}$ -алкила), $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}$ -алкила), $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ -алкила), $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-4}$ -алкила) $_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{C}_{1-4}$ -алкила), $-(\text{CH}_2)_n\text{-CONR}^8\text{R}^8$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n$ -карбоцикла, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n$ -гетероцикла, $-\text{NHCO}$ -карбоцикла, $-\text{NHCO}$ -гетероцикла, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-4}$ -алкил) $_2$ -карбоцикла, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-4}$ -алкил)-гетероцикла, содержащего атомы углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, NR^8 , O и $\text{S}(\text{O})_p$, $-(\text{CH}_2)_n$ -карбоцикла и $-(\text{CH}_2)_n$ -гетероцикла, содержащего атомы углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, NR^8 , O и $\text{S}(\text{O})_p$, где указанные алкил, алкокси, карбоцикл и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^9 ;

R^8 , в каждом случае, независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила, $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ -алкила, $\text{C}(\text{O})$ карбоцикла, $\text{C}(\text{O})$ гетероцикла, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ -алкила, $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -карбоцикла, $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -гетероцикла, SO_2 -алкила, SO_2 -карбоцикла, SO_2 -гетероцикла, $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n$ -карбоцикла и $-(\text{CH}_2)_n$ -гетероцикла, где указанные алкил, карбоцикл и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^9 ;

в качестве альтернативы, R^8 и R^8 взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием от 4- до 10-членного гетероцикла, замещенного от 0 до 4 R^9 ;

R^9 , в каждом случае, независимо выбран из галогена, OH, =O, CN, NO_2 , CHF_2 , CF_3 , C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, CH_2OH , CO_2H , $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ -алкила), CONH_2 , $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NHCO}(\text{C}_{1-4}$ -алкила), $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}$ -алкила), $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}$ -алкила), $-\text{O}(\text{CH}_2)_n$ гетероцикла, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NR}^a\text{R}^a$ и $-(\text{CH}_2)_n$ -4-до 10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкокси, карбоцикл и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^b ;

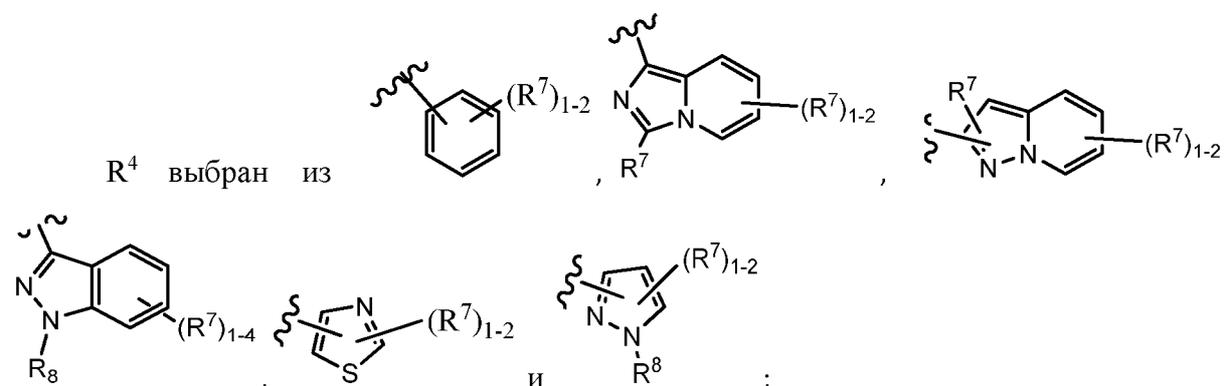
R^a , в каждом случае, независимо выбран из H и C_{1-4} -алкила; в качестве альтернативы, R^a и R^a взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием от 4- до 10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкилен и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^b ; и

R^b , в каждом случае, независимо выбран из =O, галогена, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, OCF_3 , NH_2 , NO_2 , $N(C_{1-4}\text{-алкила})_2$, $CO(C_{1-4}\text{-алкила})$, $CO(C_{1-4}\text{-галогеналкила})$, $CO_2(C_{1-4}\text{-алкила})$, $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-CON(C_{1-4}\text{-алкила})_2$, $-CONH-C_{1-4}$ -алкилен- $O(C_{1-4}\text{-алкила})$, $-CONH-C_{1-4}$ -алкилен- $N(C_{1-4}\text{-алкила})_2$ и $-NHCO_2(C_{1-4}\text{-алкила})$;

другие переменные являются таковыми, как определено в формуле (II) выше.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (II) или их стереоизомерам, энантиомерам, диастереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где:

R^3 , в каждом случае, независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила, фенила, C_{3-6} -циклоалкила и гетероцикла, где указанные алкил, фенил, циклоалкил и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^9 ;



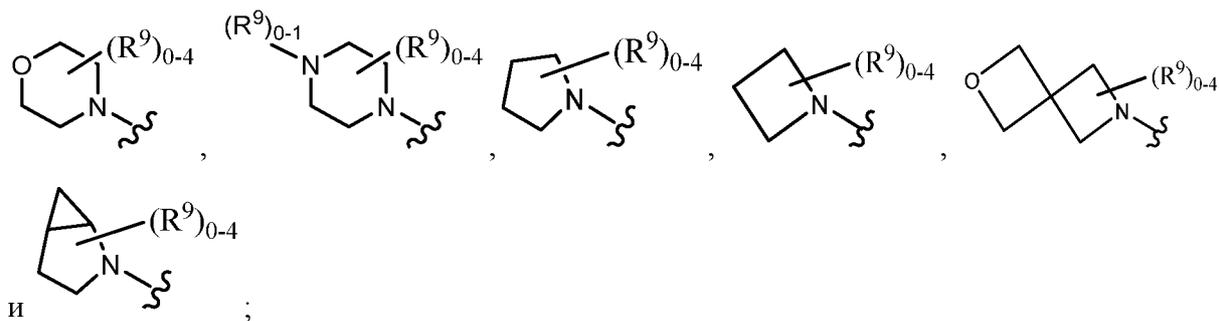
R^7 , в каждом случае, независимо выбран из H, галогена, C_{1-7} -алкила, C_{1-7} -алкокси, $-NR^8R^8$, C_{3-6} -циклоалкила, фенила и $-(CH_2)_n$ -гетероцикла, содержащего атомы углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, NR^8 , O и $S(O)_p$, где указанные алкил, алкокси, циклоалкил, фенил и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

R^8 , в каждом случае, независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} -циклоалкила, $-(CH_2)_n$ -фенила и $-(CH_2)_n$ -гетероцикла, где указанные алкил, циклоалкил, фенил и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^9 ;

в качестве альтернативы, R^8 и R^8 взяты совместно с атомом азота, к которому они



присоединены, с образованием гетероцикла, выбранного из



R^9 , в каждом случае, независимо выбран из F, Cl, OH, =O, CN, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, C_{3-6} -циклоалкила и от 4- до 10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкокси, циклоалкил и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^b ;

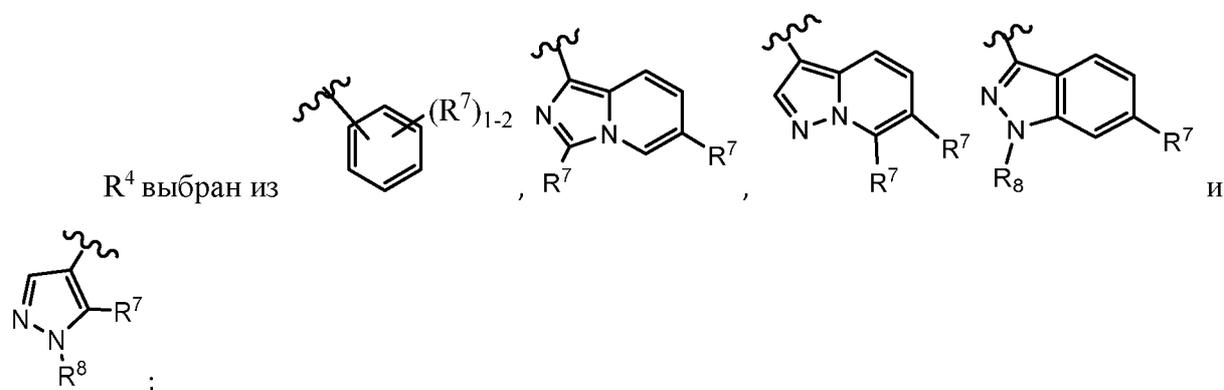
R^a , в каждом случае, независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ -алкила), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ -алкила), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ -алкилен- $CO_2(C_{1-4}$ -алкила) и C_{1-4} -алкилен- $CO_2(C_{1-4}$ -алкила); и

R^b , в каждом случае, независимо выбран из галогена, OH, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, OCF_3 , NH_2 , NO_2 , $N(C_{1-4}$ -алкила) $_2$, $CO(C_{1-4}$ -алкила), $CO(C_{1-4}$ -галогеналкила), $CO_2(C_{1-4}$ -алкила), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ -алкила), $-CON(C_{1-4}$ -алкила) $_2$, $-CONH-C_{1-4}$ -алкилен- $O(C_{1-4}$ -алкила), $-CONH-C_{1-4}$ -алкилен- $N(C_{1-4}$ -алкила) $_2$ и $-NHCO_2(C_{1-4}$ -алкила);

другие переменные являются таковыми, как определено в формуле (II) выше.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (II) или их стереоизомерам, энантиомерам, диастереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где:

R^3 , в каждом случае, независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила, фенила, C_{3-6} -циклоалкила и гетероцикла, где указанные алкил, фенил, циклоалкил и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^9 ;

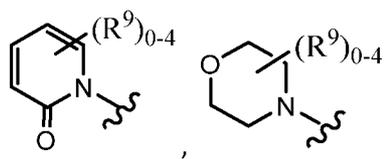


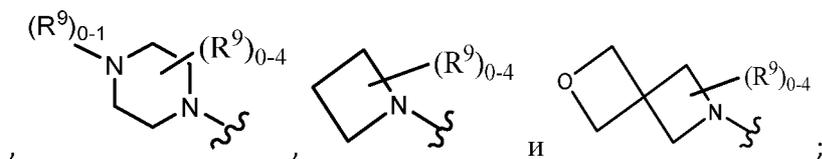
R^7 , в каждом случае, независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-7} -алкила, C_{1-7} -алкокси, $-NR^8R^8$, C_{3-6} -циклоалкила, фенила и $-(CH_2)_n$ -гетероцикла, содержащего атомы

углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, NR⁸, O и S(O)_p, где указанные алкил, алкокси, циклоалкил, фенил и гетероцикл замещены от 0 до 4 R⁹;

R⁸, в каждом случае, независимо выбран из H, C₁₋₄-алкила, -(CH₂)_n-C₃₋₆-циклоалкила, -(CH₂)_n-фенила и -(CH₂)_n-гетероцикла, где указанные алкил, циклоалкил, фенил и гетероцикл замещены от 0 до 4 R⁹;

в качестве альтернативы, R⁸ и R⁸ взяты совместно с атомом азота, к которому они

присоединены, с образованием гетероцикла, выбранного из 

, 

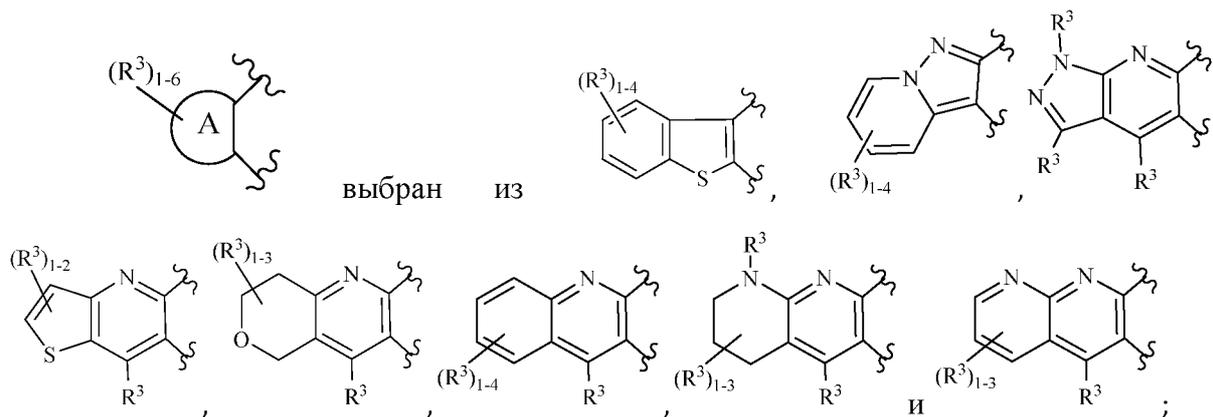
R⁹, в каждом случае, независимо выбран из F, Cl, OH, =O, CN, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкокси, -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCONR^aR^a, C₃₋₆-циклоалкила и от 4- до 10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкокси, карбоцикл и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^b;

R^a, в каждом случае, независимо выбран из H, C₁₋₄-алкила, -(CH₂)_nOH, CO(C₁₋₄-алкила), COCF₃, CO₂(C₁₋₄-алкила), -CONH₂, -CONH-C₁₋₄-алкилен-CO₂(C₁₋₄-алкила) и C₁₋₄-алкилен-CO₂(C₁₋₄-алкила); и

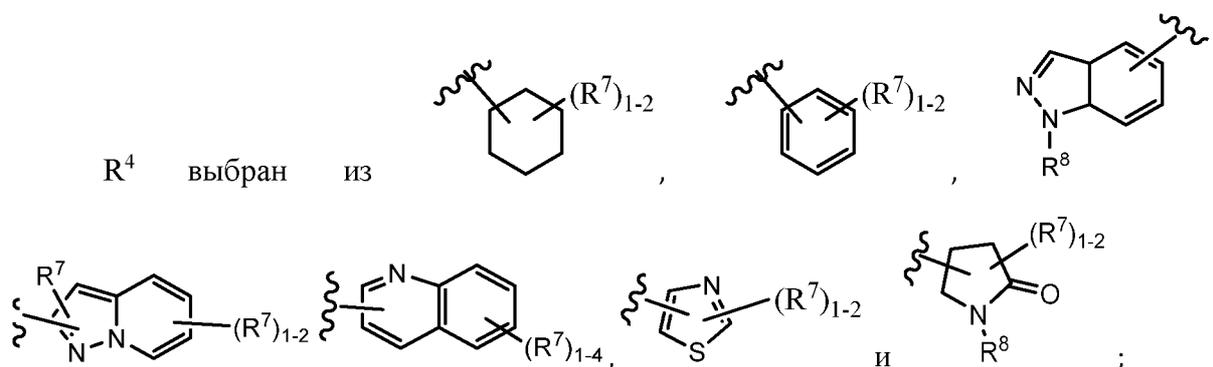
R^b, в каждом случае, независимо выбран из галогена, OH, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкокси, OCF₃, NH₂, NO₂, N(C₁₋₄-алкила)₂, CO(C₁₋₄-алкила), CO(C₁₋₄-галогеналкила), CO₂(C₁₋₄-алкила), CONH₂, -CONH(C₁₋₄-алкила), -CON(C₁₋₄-алкила)₂, -CONH-C₁₋₄-алкилен-O(C₁₋₄-алкила), -CONH-C₁₋₄-алкилен-N(C₁₋₄-алкила)₂ и -NHCO₂(C₁₋₄-алкила);

другие переменные являются таковыми, как определено в формуле (II) выше.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (II) или их стереоизомерам, энантиомерам, диастереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где:



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



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

R^8 , в каждом случае, независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила, $-(CH_2)_n$ -фенила и $-(CH_2)_n$ -гетероцикла, где указанные алкил, фенил и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^9 ;

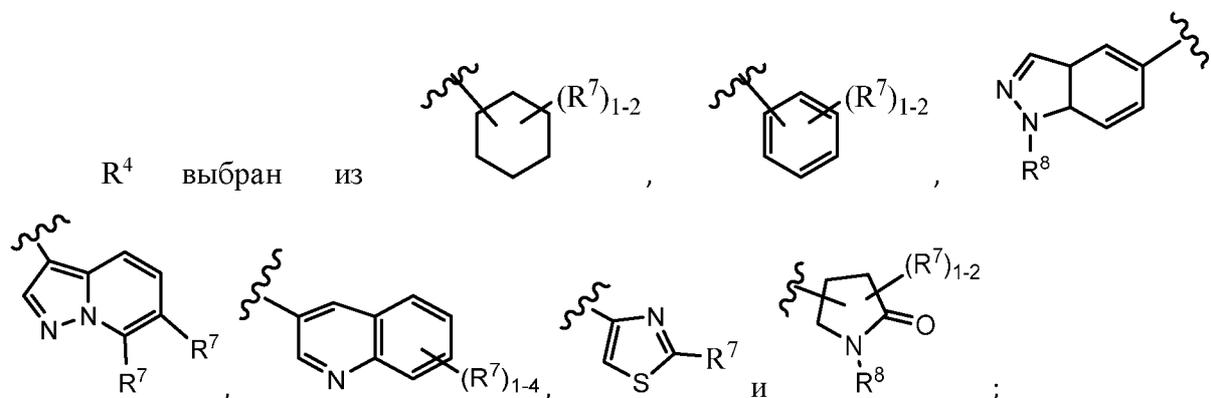
R^9 , в каждом случае, независимо выбран из F, Cl, OH, =O, CN, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, C_{3-6} -циклоалкила и от 4- до 10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкокси, циклоалкил и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^b ;

R^a , в каждом случае, независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ -алкила), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ -алкила), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ -алкилен- $CO_2(C_{1-4}$ -алкила) и C_{1-4} -алкилен- $CO_2(C_{1-4}$ -алкила); и

R^b , в каждом случае, независимо выбран из галогена, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, OCF_3 , NH_2 , NO_2 и $N(C_{1-4}$ -алкила) $_2$;

другие переменные являются таковыми, как определено в формуле (II) выше.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (II) или их стереоизомерам, энантиомерам, диастереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где:



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

R^8 , в каждом случае, независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} -циклоалкила, $-(CH_2)_n$ -фенила и $-(CH_2)_n$ -гетероцикла, где указанные алкил, циклоалкил, фенил и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^9 ;

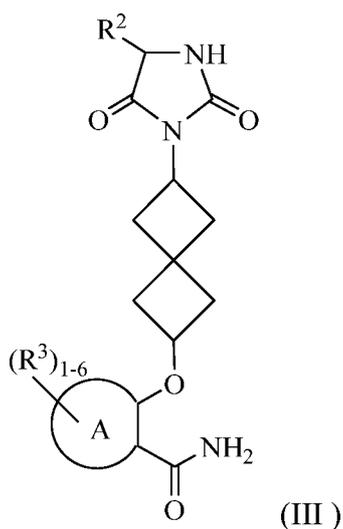
R^9 , в каждом случае, независимо выбран из F, Cl, OH, =O, CN, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, C_{3-6} -циклоалкила и от 4- до 10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкокси, циклоалкил и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^b ;

R^a , в каждом случае, независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ -алкила), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ -алкила), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ -алкилен- $CO_2(C_{1-4}$ -алкила) и C_{1-4} -алкилен- $CO_2(C_{1-4}$ -алкила); и

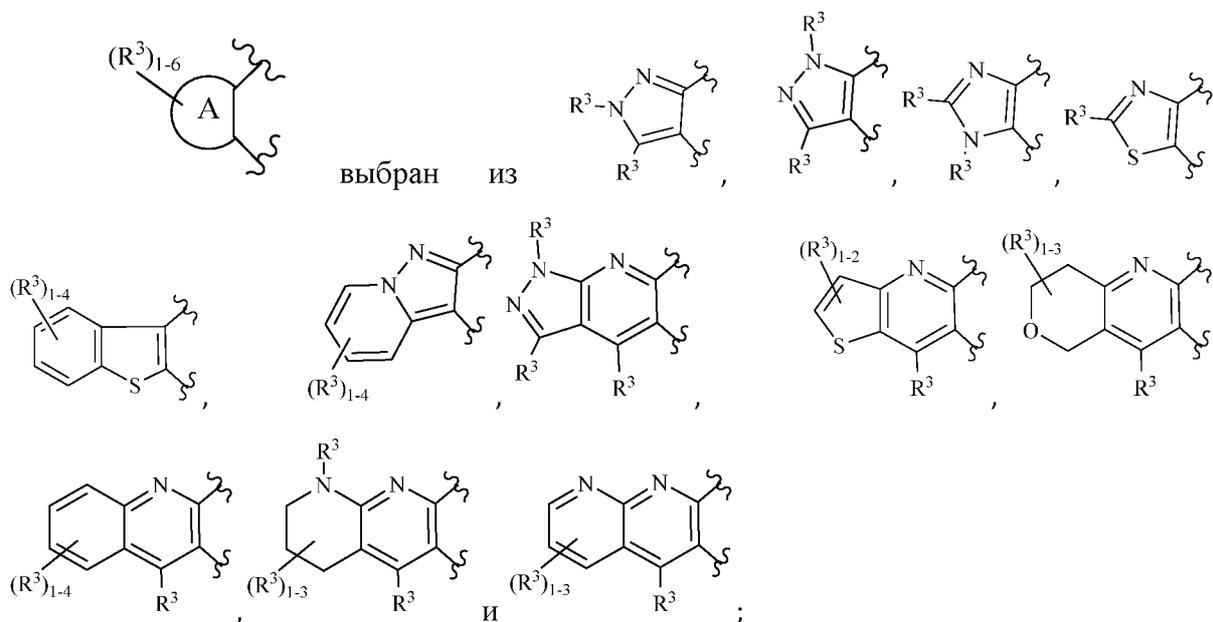
R^b , в каждом случае, независимо выбран из галогена, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, OCF_3 , NH_2 , NO_2 , $N(C_{1-4}$ -алкила) $_2$, $CO(C_{1-4}$ -алкила), $CO(C_{1-4}$ -галогеналкила), $CO_2(C_{1-4}$ -алкила), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ -алкила), $-CON(C_{1-4}$ -алкила) $_2$, $-CONH-C_{1-4}$ -алкилен- $O(C_{1-4}$ -алкила), $-CONH-C_{1-4}$ -алкилен- $N(C_{1-4}$ -алкила) $_2$ и $-NHCO_2(C_{1-4}$ -алкила);

другие переменные являются таковыми, как определено в формуле (II) выше.

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



или их стереоизомерам, энантиомерам, диастереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где:

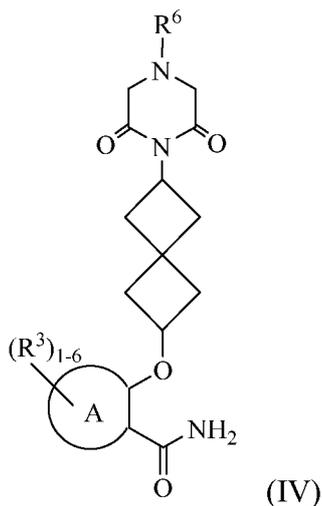


R^2 выбран из C_{1-4} -алкила, $-(CH_2)_{0-1}$ -фенила и $-(CH_2)_{4-}$ до 6-членного гетероарила, содержащего атомы углерода и от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S(O)_p, где указанные алкил, фенил и гетероарил замещены от 1 до 4 R^7 ;

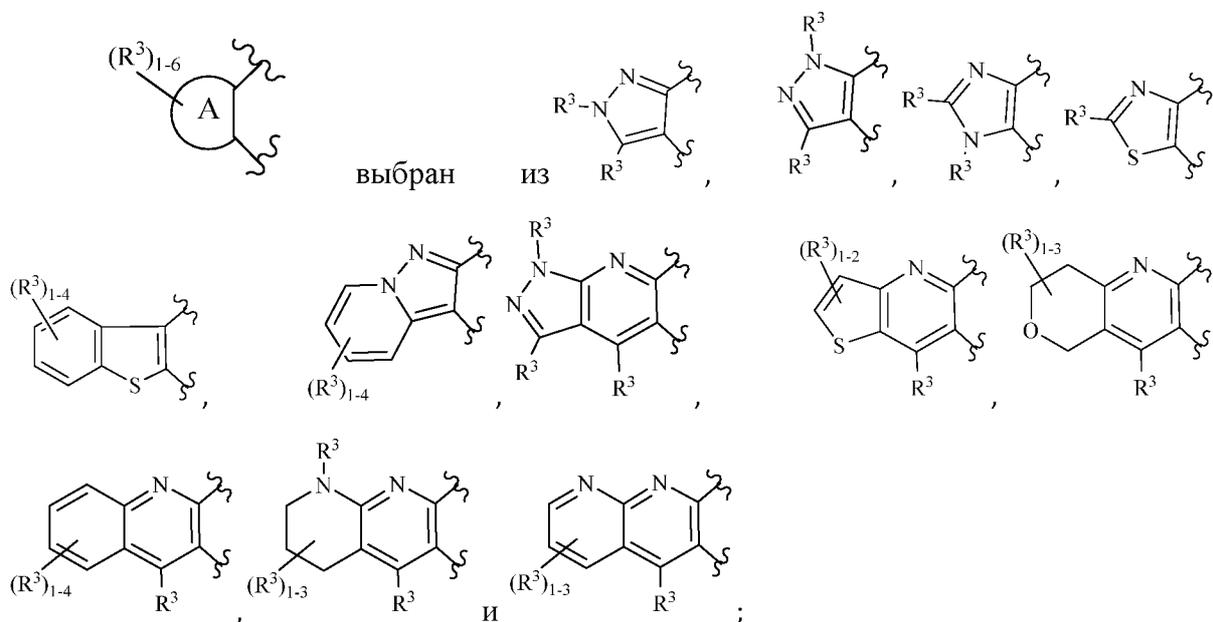
R^3 , в каждом случае, независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила, и циклопропила; и

R^7 , в каждом случае, независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, CN, OH, CHF_2 и CF_3 .

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



или их стереоизомерам, энантиомерам, диастереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где:



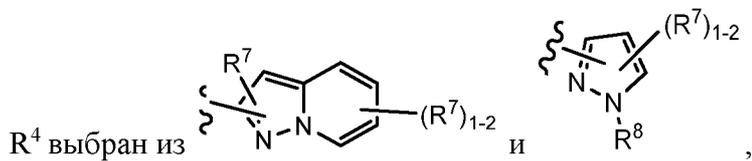
R^3 , в каждом случае, независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила и циклопропила; и R^6 выбран из C_{1-4} -алкила, $-(CH_2)_{0-1}$ -фенила и $-(CH_2)_{1-4}$ - до 6-членного гетероарила, содержащего атомы углерода и от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S(O)_p.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из любой подгруппы соединений, приведенных в качестве примеров в настоящей заявке.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (II) или их стереоизомерам, энантиомерам, диастереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где:



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

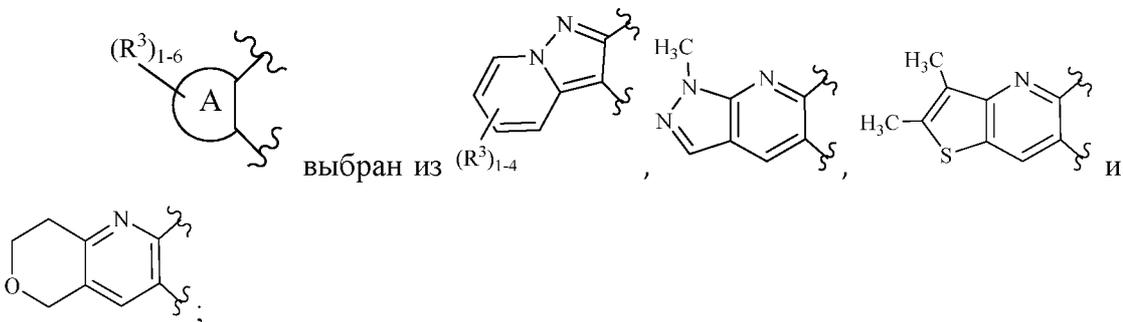


R^7 , в каждом случае, независимо выбран из H, галогена, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, CN и OH, где указанные алкил и алкокси замещены от 0 до 4 R^9 ;

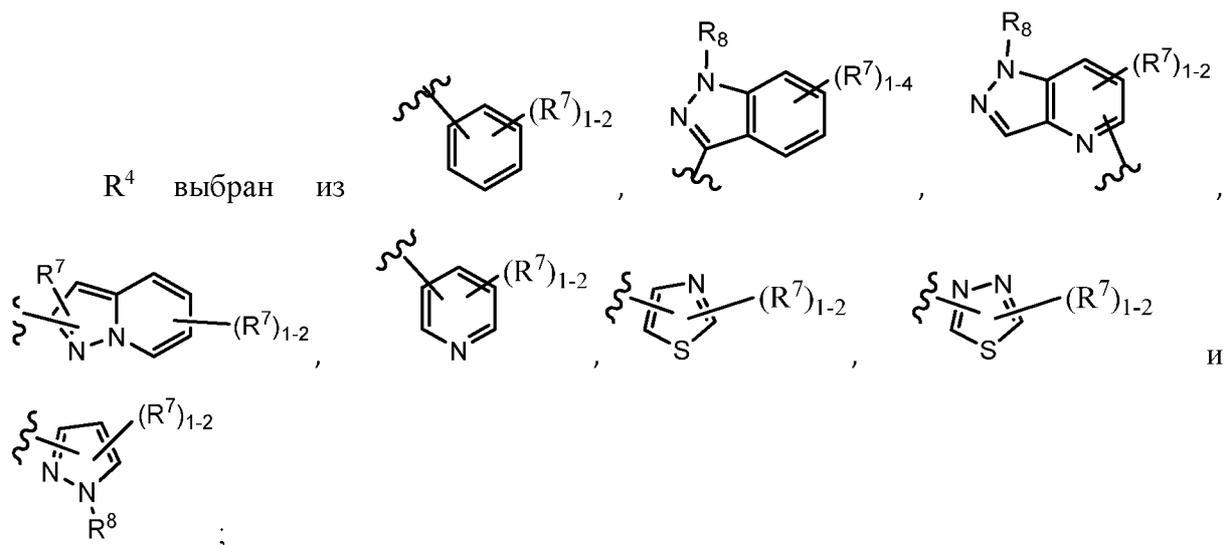
R^8 выбран из 6-членного арила и 6-членного гетероцикла, где указанные арил и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^9 ;

R^9 , в каждом случае, независимо выбран из галогена, OH, CN, CHF_2 и CF_3 .

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (II) или их стереоизомерам, энантиомерам, диастереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где:



R^3 , в каждом случае, независимо выбран из H, галогена, C_{1-6} -алкила, C_{1-4} -алкокси, карбоцикла и гетероцикла, где указанные алкил, алкокси, карбоцикл и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^9 ;



R^7 , в каждом случае, независимо выбран из H, C_{1-3} -алкила, C_{1-4} -алкокси, NHR^8 и карбоцикла, где указанные алкил, алкокси и карбоцикл замещены от 0 до 4 R^9 ;

R^8 , в каждом случае, независимо выбран из H, C_{1-6} -алкила, карбоцикла и гетероцикла, где указанные алкил, карбоцикл и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^9 ;

R^9 , в каждом случае, независимо выбран из галогена, OH, CN, C_{1-4} -алкила, $S(O)_p$ C_{1-4} -алкила, от 4- до 10-членного гетероцикла, где указанные алкил и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^b ;

R^a , в каждом случае, независимо выбран из H и C_{1-4} -алкила, замещенного от 0 до 4 R^b ;

R^b , в каждом случае, независимо выбран из галогена и C_{1-4} -алкила, замещенного от 0 до 2 R^d ;

R^d представляет собой галоген; и

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

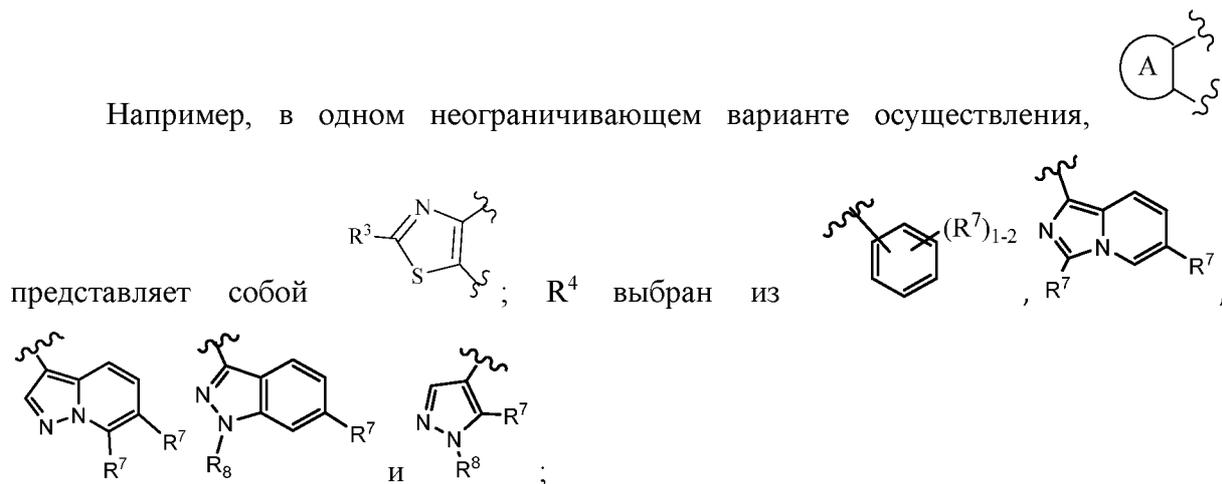
В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (III) или стереоизомерам, энантиомерам, диастереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где:



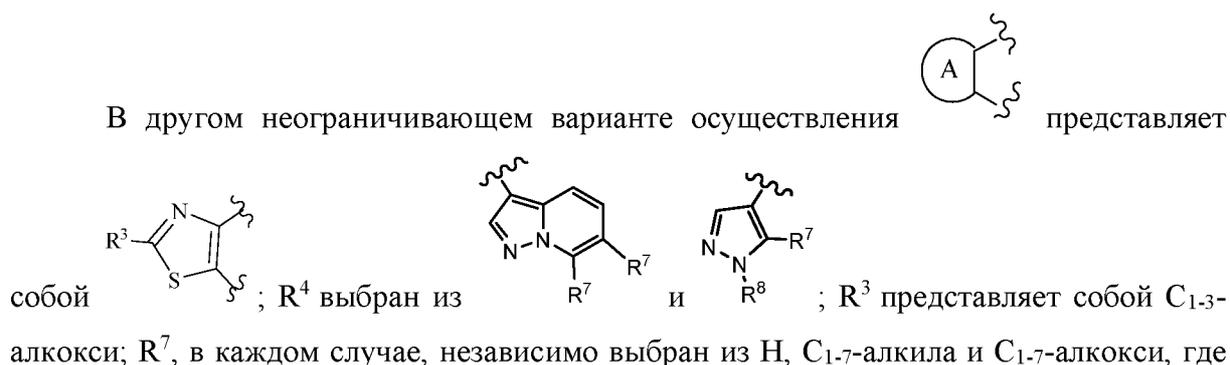
R^2 представляет собой C_{1-4} -алкил, замещенный от 0 до 4 R^7 ;

R^7 , в каждом случае, независимо выбран из H, OH, CHF_2 и CF_3 .

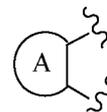
Изобретение может быть воплощено в других конкретных формах без отклонения от сущности или его существенных признаков. Данное изобретение также охватывает все комбинации альтернативных аспектов изобретения, отмеченных в данном описании. Понятно, что любые и все варианты осуществления настоящего изобретения могут быть приняты в сочетании с любым другим вариантом осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления настоящего изобретения, как показано в формуле (I), (II), (III) или (IV).



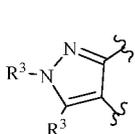
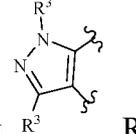
R³ выбран из H, C₁₋₄-алкила, циклопропила и фенила; R⁷, в каждом случае, независимо выбран из H, галогена, CN, C₁₋₇-алкила, C₁₋₇-алкокси, -NR⁸R⁸, C₃₋₆-циклоалкила, фенила и -(CH₂)_n-гетероцикла, содержащего атомы углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, NR⁸, O и S(O)_p, где указанные алкил, алкокси, циклоалкил, фенил и гетероцикл замещены от 0 до 4 R⁹; R⁸, в каждом случае, независимо выбран из H, C₁₋₄-алкила -(CH₂)_n-C₃₋₆-циклоалкила, -(CH₂)_n-фенила и -(CH₂)_n-гетероцикла, где указанные алкил, циклоалкил, фенил и гетероцикл замещены от 0 до 4 R⁹; R⁹, в каждом случае, независимо выбран из F, Cl, OH, =O, CN, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкокси, -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCONR^aR^a, C₃₋₆-циклоалкила и от 4- до 10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкокси, циклоалкил и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^b.

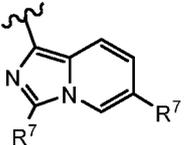
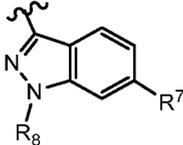


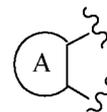
указанные алкил и алкокси замещены от 0 до 4 R⁹; R⁸ выбран из H, фенила и пиридила, где указанные фенил и пиридил замещены от 0 до 4 R⁹; R⁹, в каждом случае, независимо выбран из F, Cl, OH и C₁₋₄-алкила, замещенного от 0 до 2 R^b, и R^b представляет собой галоген.



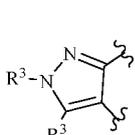
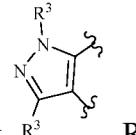
В другом неограничивающем варианте осуществления изобретения

выбран из  и , R³ выбран из H, C₁₋₄-алкила (необязательно замещенного F, алкокси, NR^aR^a), циклопропила, фенила (необязательно замещенного CN); -(CH₂)₀₋₁-

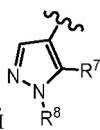
гетероцикла; R⁴ выбран из  и ; R³ выбран из H, C₁₋₄-алкила (необязательно замещенного F, алкокси, NR^aR^a), CH₂NR и циклопропила, фенила (необязательно замещенного CN); R⁷, в каждом случае, независимо выбран из H, галогена, CN, C₁₋₇-алкила, C₁₋₇-алкокси, -NR⁸R⁸, C₃₋₆-циклоалкила, фенила и -(CH₂)_n-гетероцикла, содержащего атомы углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, NR⁸, O и S(O)_p, где указанные алкил, алкокси, циклоалкил, фенил и гетероцикл замещены от 0 до 4 R⁹; R⁸, в каждом случае, независимо выбран из H, C₁₋₄-алкила, -(CH₂)_n-C₃₋₆-циклоалкила, -(CH₂)_n-фенила и -(CH₂)_n-гетероцикла, где указанные алкил, циклоалкил, фенил и гетероцикл замещены от 0 до 4 R⁹; R⁹, в каждом случае, независимо выбран из F, Cl, OH, =O, CN, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкокси, -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCONR^aR^a, C₃₋₆-циклоалкила и от 4- до 10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкокси, циклоалкил и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^b;



В другом неограничивающем варианте осуществления изобретения

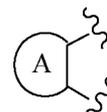
выбран из  и , R³ выбран из H, C₁₋₄-алкила (необязательно замещенного

F, алкокси, NR^aR^a), циклопропила, фенила (необязательно замещенного CN); $-(\text{CH}_2)_{0-1}$ -

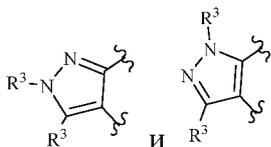


гетероцикла; R^4 представляет собой

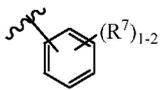
R^7 выбран из H и C_{1-7} -алкила; R^8 выбран из фенила и пиридила, каждый из них необязательно замещен F, Cl, OH, CN, C_{1-4} -алкилом и C_{1-4} -алкокси.

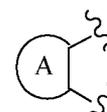


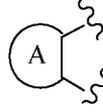
В другом неограничивающем варианте осуществления изобретения

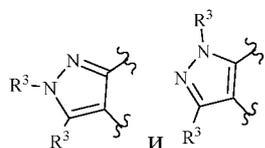


выбран из R^3 и R^3 , R^3 выбран из H, C_{1-4} -алкила, циклопропила, фенила, -

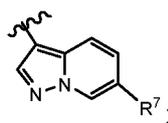
$(\text{CH}_2)_{0-1}$ -гетероцикла; R^4 представляет собой  ;



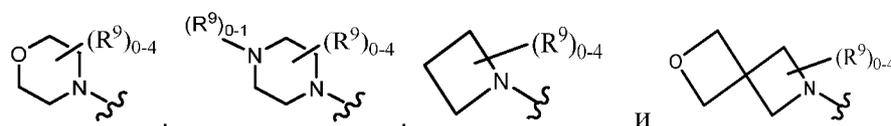
В другом неограничивающем варианте осуществления  выбран из



R^3 и R^3 ; R^3 выбран из H, C_{1-4} алкила (необязательно замещенного F, алкокси, NR^aR^a), циклопропила, фенила (необязательно замещенного CN); $-(\text{CH}_2)_{0-1}$ -гетероцикла;

R^4 представляет собой; 

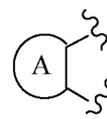
R^7 представляет собой $-\text{NR}^8\text{R}^8$, где R^8 и R^8 взяты совместно с образованием



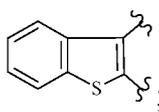
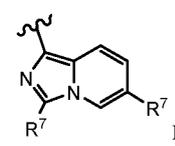
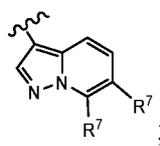
; R^9 , в каждом случае, независимо выбран из F, Cl, OH, =O, CN, C_{1-4} -алкила, необязательно замещенного F, Cl

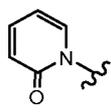
и OH.

В другом неограничивающем варианте осуществления

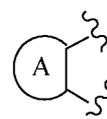


представляет

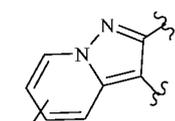
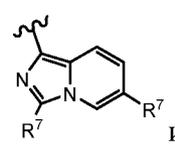
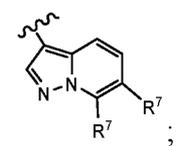
собой ; R^4 выбран из  и ; R^7 , в каждом случае, независимо выбран из H, F, Cl, Br, C₁₋₇-алкила (необязательно замещенного F), C₁₋₇-алкокси (необязательно замещенного OH), -NR⁸R⁸, где R⁸ и R⁸ взяты совместно с

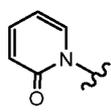
образованием .

В другом неограничивающем варианте осуществления

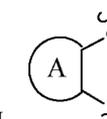


представляет

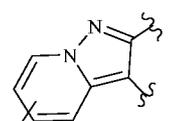
собой ; R^4 выбран из  и ; R^7 , в каждом случае, независимо выбран из H, F, Cl, Br, C₁₋₇-алкила (необязательно замещенного F), C₁₋₇-алкокси (необязательно замещенного OH), -NR⁸R⁸, где R⁸ и R⁸ взяты совместно с

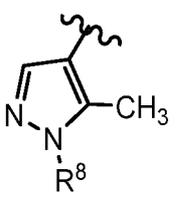
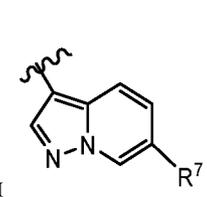
образованием .

В другом неограничивающем варианте осуществления

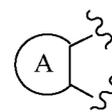


представляет

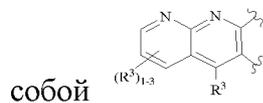
собой ; R^3 выбран из H, F, C₁₋₂-алкила (необязательно замещенного от 1 до 3 F), C₁₋₂-алкокси, фенила и пиридила, необязательно замещенного F; R^4 выбран из

,  и ; R^7 , в каждом случае, независимо выбран из H, C₁₋₇-алкила и C₁₋₇-алкокси, где указанные алкил и алкокси замещены от 0 до 4 R⁹; R⁸ выбран из H, фенила и пиридила, где указанные фенил и пиридил замещены от 0 до 4 R⁹; R⁹, в каждом случае, независимо выбран из F, Cl, OH, и C₁₋₄-алкила, замещенного от 0 до 4 R^b, и R^b представляет собой галоген.

В другом неограничивающем варианте осуществления



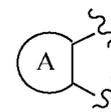
представляет



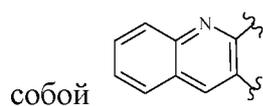
собой ; R^4 выбран из и ; R^7 , в каждом случае, независимо выбран из H, F, Cl, Br, C₁₋₇-алкила (необязательно замещенного F), C₁₋₇-алкокси (необязательно замещенного OH), -NR⁸R⁸, где R⁸ и R⁸ взяты совместно с



В другом неограничивающем варианте осуществления

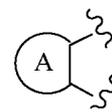


представляет

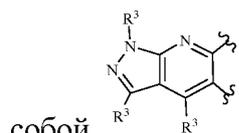


собой ; R^4 выбран из и ; R^7 , в каждом случае, независимо выбран из H, F, Cl, Br, C₁₋₇-алкила (необязательно замещенного F), C₁₋₇-алкокси (необязательно замещенного OH).

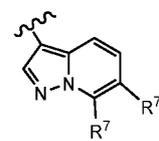
В другом неограничивающем варианте осуществления



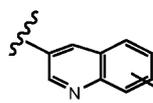
представляет



собой ; R^3 выбран из H и C₁₋₄-алкила; R^4 выбран из

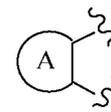


и

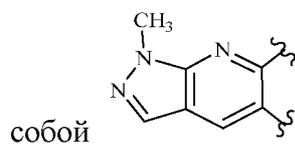


; R^7 , в каждом случае, независимо выбран из H, CN, C₁₋₇-алкокси (необязательно замещенного OH) и пиридила.

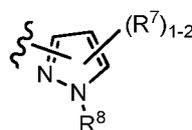
В другом неограничивающем варианте осуществления



представляет



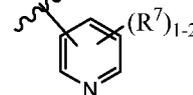
собой ; R^4 выбран из



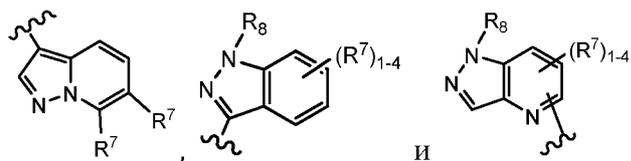
,



,

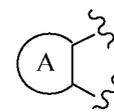


,



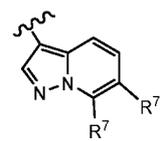
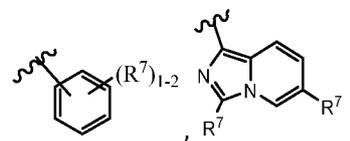
; R^7 , в каждом случае, независимо выбран из H, CN, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси (необязательно замещенного OH), C_{3-6} -циклоалкила, фенила (необязательно замещенного F, Cl, CF_3 , SO_2C_{1-4} -алкилом) и пиридила (необязательно замещенного CH_2OH); R^8 выбран из H, CHF_2 , CH_2CHF_2 , фенила (необязательно замещенного CN, SO_2C_{1-2} -алкилом, пиразолом, необязательно замещенным метилом, этилом и CHF_2).

В другом неограничивающем варианте осуществления

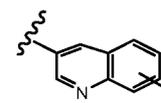


представляет

собой ; R^3 выбран из H и C_{1-4} -алкила; R^4 выбран из

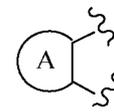


и



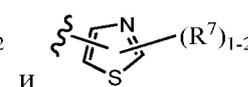
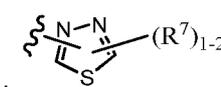
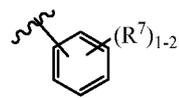
; R^7 , в каждом случае, независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, C_{1-7} -алкила (необязательно замещенного F и CN), C_{1-7} -алкокси (необязательно замещенного OH).

В другом неограничивающем варианте осуществления



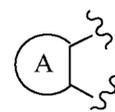
представляет

собой ; R^4 выбран из



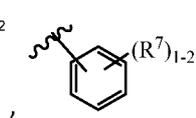
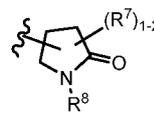
; R^7 , в каждом случае, независимо выбран из H, NHR^8 , C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -алкокси, необязательно замещенного F; R^8 независимо выбран из H и C_{1-3} -алкила, необязательно замещенного F и OH;

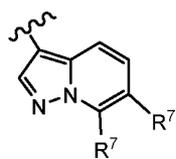
В другом неограничивающем варианте осуществления



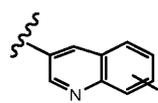
представляет

собой ; R^3 выбран из H и C_{1-4} -алкила; R^4 выбран из



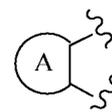


и



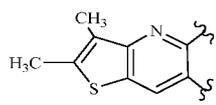
R^7 , в каждом случае, независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, C_{1-7} -алкила (необязательно замещенного F) и C_{1-7} -алкокси (необязательно замещенного OH); и R^8 представляет собой $-(CH_2)_{0-1}$ -фенил.

В другом неограничивающем варианте осуществления

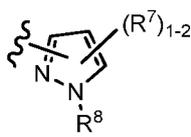


представляет

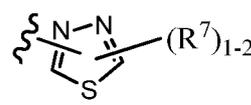
собой



; R^4 выбран из



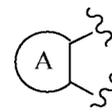
и



; R^7 выбран из H, C_{1-3} -алкила и NHR^8 ; и R^8 выбран из H, C_{1-4} -алкила и фенила, необязательно замещенного от 1 до 2 F.

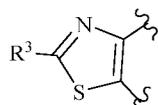
от 1 до 2 F.

В другом неограничивающем варианте осуществления

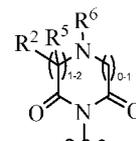


представляет

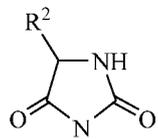
собой



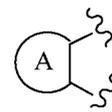
; R^3 выбран из H, C_{1-4} -алкила и циклопропила;



представляет

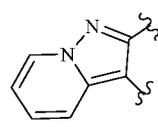
собой  ; R^2 выбран из $-(CH_2)_{1-2}$ - C_{3-6} -циклоалкила (необязательно замещенного F), $-(CH_2)_{1-2}$ -фенила, $-(CH_2)_{1-2}$ -гетероцикла (необязательно замещенного C_{1-4} -алкилом), C_{1-6} -алкила (необязательно замещенного F, OH, C_{1-4} -алкокси (необязательно замещенного F), $NHCO_2$ (C_{1-4} -алкилом), SC_{1-4} -алкилом, $S(O)_2NH_2$, OCH_2 -фенилом), C_{2-4} -алкенила и C_{2-4} -алкинила.

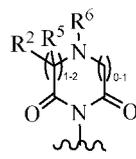
В другом неограничивающем варианте осуществления

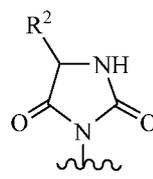


представляет

собой



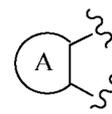
;  представляет собой



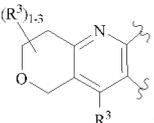
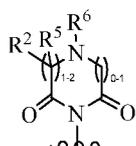
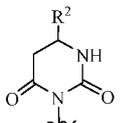
; R^2 выбран из C_{1-6} -алкила, необязательно замещенного от 1 до 3 F.

необязательно замещенного от 1 до 3 F.

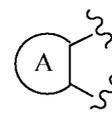
В другом неограничивающем варианте осуществления



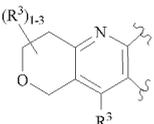
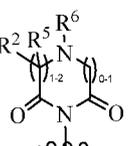
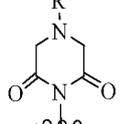
представляет

собой  ;  представляет собой  ; R² выбран из $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ -C₃₋₆-циклоалкила (необязательно замещенного F), $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ -фенила, $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ -гетероцикла (необязательно замещенного C₁₋₄-алкилом), C₁₋₆-алкила (необязательно замещенного F, OH, C₁₋₄-алкокси (необязательно замещенного F), NHCO₂(C₁₋₄-алкилом), SC₁₋₄-алкилом, S(O)₂NH₂, OCH₂-фенилом), C₂₋₄-алкенила и C₂₋₄-алкинила.

В другом неограничивающем варианте осуществления



представляет

собой  ;  представляет собой  ; R⁶ выбран из $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ -C₃₋₆-циклоалкила и $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ -фенила.

В другом варианте осуществления изобретения соединения по настоящему изобретению имеют значения ROCK IC₅₀ ≤ 10 мкм.

В другом варианте осуществления изобретения соединения по настоящему изобретению имеют значения ROCK IC₅₀ ≤ 1 мкМ.

В другом варианте осуществления изобретения соединения по настоящему изобретению имеют значения ROCK IC₅₀ ≤ 0,1 мкм.

В другом варианте осуществления изобретения соединения по настоящему изобретению имеют значения ROCK IC₅₀ ≤ 0,05 мкм.

В другом варианте осуществления изобретения соединения по настоящему изобретению имеют значения ROCK IC₅₀ ≤ 0,01 мкм.

II. ДРУГИЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению, или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предлагает фармацевтическую композицию, содержащую фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению, или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую: фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению, или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения по настоящему изобретению.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к промежуточному соединению для получения соединения по настоящему изобретению.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, дополнительно содержащей дополнительное терапевтическое вещество(вещества).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики состояния, связанного с aberrантной активностью ROCK, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении и/или профилактике, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению, или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Использованный здесь термин "пациент" включает все виды млекопитающих.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям согласно настоящему изобретению для применения в качестве лекарственного средства.

Использованные в данном описании термины "лечение" или "терапия" охватывают лечение болезненного состояния у млекопитающего, прежде всего у человека, и включают: (а) ингибирование болезненного состояния, то есть остановку его развития; и/или (b) облегчение болезненного состояния, то есть регрессию болезненного состояния.

Используемый в данном описании термин «профилактика» обозначает профилактическое лечение болезненного состояния для снижения и/или сведения к минимуму риска и/или снижения риска рецидива болезненного состояния путем

введения пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединения по настоящему изобретению, или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Пациенты могут быть выбраны для профилактической терапии на основании факторов, известных тем, что они увеличивают риск возникновения клинического болезненного состояния по сравнению с населением в целом. При осуществлении профилактического лечения признаки клинически болезненного состояния могут как наблюдаться, так и не наблюдаться. «Профилактическое» лечение можно разделить на (а) первичную профилактику и (b) вторичную профилактику. Первичная профилактика определяется как лечение, направленное на уменьшение или сведение к минимуму риска болезненного состояния у пациента, у которого еще не обнаружено клиническое болезненное состояние, тогда как вторичная профилактика определяется как сведение к минимуму или уменьшение риска рецидива или повторного возникновения такого же или подобного клинического болезненного состояния.

Используемый в данном описании термин «предупреждение» охватывает профилактическое лечение субклинического болезненного состояния у млекопитающего, в частности, у человека, направленное на снижение вероятности возникновения клинического болезненного состояния. Пациенты выбираются для превентивной терапии на основании факторов, которые, как известно, увеличивают риск возникновения клинического болезненного состояния по сравнению с населением в целом.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинированному препарату соединения по настоящему изобретению и дополнительного терапевтического вещества(веществ) для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии.

Настоящее изобретение может быть осуществлено в других конкретных формах без отступления от его сущности или существенных признаков. Данное изобретение охватывает все комбинации предпочтительных аспектов изобретения, упомянутых в данном описании. Понятно, что любые и все варианты осуществления настоящего изобретения могут быть приняты в сочетании с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления. Следует также иметь в виду, что каждый отдельный элемент вариантов осуществления является своим собственным независимым вариантом осуществления. Кроме того, любой элемент варианта осуществления предусмотрен для объединения с

любым и всеми другими элементами из любого варианта осуществления для описания дополнительного варианта осуществления.

III. ХИМИЯ

Во всей спецификации и прилагаемой формуле изобретения данная химическая формула или наименование охватывают все их стерео и оптические изомеры и рацематы, где соответственно такие изомеры существуют. Если не указано иное, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы соединений по настоящему изобретению включены в объем настоящего изобретения. Многие геометрические изомеры по двойным связям C=C, по двойным связям C=N, кольцевым системам и тому подобное также могут присутствовать в данных соединениях, и все такие стабильные изомеры предусматриваются в настоящем изобретении. *Цис*- и *транс*- (или *E*- и *Z*-) геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или как отдельные изомерные формы. Соединения по настоящему изобретению могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Оптически активные формы могут быть получены посредством разделения рацемических форм или путем синтеза из оптически активных исходных материалов. Все способы, используемые для получения соединений по настоящему изобретению и промежуточных продуктов, разработанных здесь, рассматриваются как часть настоящего изобретения. При получении энантиомерных или диастереомерных продуктов, они могут быть разделены обычными способами, например, посредством хроматографии или фракционной кристаллизации. В зависимости от условий способа, конечные продукты по настоящему изобретению получают либо в свободной (нейтральной) форме, либо в форме соли. И свободная форма, и соли данных конечных продуктов находятся в пределах объема настоящего изобретения. При желании одна форма соединения может быть преобразована в другую форму. Свободное основание или кислота может быть превращена в соль; соль может быть преобразована в свободное соединение или другую соль; смесь изомерных соединений по настоящему изобретению может быть разделена на отдельные изомеры. Соединения по настоящему изобретению, свободная форма и их соли могут существовать в нескольких таутомерных формах, в которых водородные атомы переносятся в другие части молекул, и, следовательно, химические связи между атомами молекул перегруппировываются. Следует понимать, что все таутомерные формы, постольку поскольку они могут существовать, включены в изобретение.

Термин "стереоизомер" относится к изомерам идентичного строения, которые отличаются по расположению атомов в пространстве. Энантиомеры и диастереомеры являются примерами стереоизомеров. Термин "энантиомер" относится к одной из пары молекул, которые являются зеркальным отображением друг друга и которые не совмещаются. Термин "диастереомер" относится к стереоизомерам, которые не являются зеркальным отображением. Термин "рацемат" или "рацемическая смесь" относится к композиции, состоящей из эквимольных количеств двух энантиомерных видов, где композиция лишена оптической активности.

Символы «R» и «S» представляют конфигурацию заместителей вокруг хирального атома(ов) углерода. Символы «aR» и «aS» представляют конфигурацию компонентов вокруг молекулы, которая содержит ось хиральности. Изомерные дескрипторы «R», «S», «aR» и «aS» используются, как описано в данном описании, для указания конфигурации(конфигураций) атомов относительно основной молекулы и предназначены для использования, как определено в литературе (IUPAC Recommendations 1996, *Pure and Applied Chemistry*, 68:2193-2222 (1996)).

Термин "хиральный" относится к структурной характеристике молекулы, что делает невозможным наложение ее на ее зеркальное отражение. Термин "гомохиральный" относится к состоянию энантиомерной чистоты. Термин "оптическая активность" относится к степени, в которой гомохиральная молекула или нерацемическая смесь хиральных молекул вращает плоскость поляризованного света.

Используемый в данном описании термин «алкил» или «алкилен» предназначен для включения групп как разветвленных, так и неразветвленных цепей насыщенных алифатических углеводородов, имеющих определенное количество атомов углерода. Например, «от C₁ до C₁₀ алкил» или «C₁₋₁₀-алкил» (или алкилен) предназначен для включения C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ и C₁₀ алкильных групп. Кроме того, например, «от C₁ до C₆ алкил» или «C₁₋₄-алкил» обозначает алкил, имеющий от 1 до 6 атомов углерода. Алкильная группа может быть незамещенной или замещенной, по меньшей мере так, что один атом водорода является замещенным другой химической группой. Примеры алкильные группы включают, но не ограничиваются ими, метил (Me), этил (Et), пропил (например, n-пропил и изопропил), бутил (например, n-бутил, изобутил, *трет*-бутил) и пентил (например, n-пентил, изопентил, неопентил). Когда используется термин «C₀ алкил» или «C₀ алкилен», он предназначен для обозначения прямой связи.

Термин «алкенил» или «алкенилен» предназначен для включения углеводородных цепей или прямой, или разветвленной конфигурации, имеющих указанное число атомов углерода и одну или более, предпочтительно, от одной до двух

углерод-углеродных двойных связей, которые могут находиться в любой стабильной точке цепи. Например, «от C₂ до C₆ алкенил» или «C₂₋₆-алкенил» (или алкенилен) предназначен для включения C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкенильных групп. Примеры алкенила включают, но не ограничиваются ими, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 2-метил-2-пропенил и 4-метил-3-пентенил.

«Алкинил» или «алкинилен» предназначен для включения углеводородных цепей или прямой, или разветвленной конфигурации и имеющих одну или более, предпочтительно, от одной до трех углерод-углеродных тройных связей, которые могут находиться в любой стабильной точке цепи. Например, «от C₂ до C₆ алкинил» или «C₂₋₆-алкинил» (или алкинилен), как предполагается, включают C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкинильные группы; такие как этинил, пропинил, бутинил, пентинил и гексинил.

Термин «алкокси» или «алкилокси» относится к -О-алкильной группе. Предполагается, что «от C₁ до C₆ алкокси» или «C₁₋₆-алкокси» (или алкилокси) включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкоксигруппы. Пример алкоксигруппы включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, пропокси (например, n-пропокси и изопропокси), и *трет*-бутокси. Аналогично, «алкилтио» или «тиоалкокси» представляет собой алкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенную через серный мостик; для примера метил-S- и этил-S-.

«Гало» или «галоген» включает фтор (F), хлор (Cl), бром (Br) и иод (I). «Галогеналкил» предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп как с разветвленной, так и с прямой цепью, имеющих конкретное число атомов углерода, замещенных 1 или более атомами галогенов. Примеры галогеналкила включают, но не ограничиваются ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, трихлорметил, пентафторэтил, пентахлорэтил, 2,2,2-трифторэтил, гептафторпропил и гептахлорпропил. Примеры галогеналкила также включают «фторалкил», который предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп как с разветвленной, так и с прямой цепью, имеющих конкретное число атомов углерода, замещенных 1 или более атомами фтора.

«Галогеналкокси» или «галогеналкилокси» представляет собой галогеналкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенных через кислородный мостик. Например, термин «от C₁ до C₆ галогеналкокси» или «C₁₋₆-галогеналкокси» предназначен для включения C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ галогеналкоксигрупп. Примеры галогеналкокси включают, но не ограничиваются

ими, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси и пентафтортокси. Подобным образом, «галогеналкилтио» или «тиогалогеналкокси» представляет собой галогеналкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенных через серный мостик; для например, трифторметил-S- и пентафторэтил-S-.

Термин «циклоалкил» относится к циклическим алкильным группам, включая моно-, би- или полициклические кольцевые системы. Термин «от C₃ до C₇ циклоалкил» или «C₃₋₇-циклоалкил» предназначен для включения C₃, C₄, C₅, C₆ и C₇ циклоалкильных групп. Примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и норборнил. Разветвленные циклоалкильные группы, такие как 1-метилциклопропил и 2-метилциклопропил, включены в определение «циклоалкил».

Используемый в данном описании термин «карбоцикл» или «карбоциклический остаток» означает любое стабильное 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членное моноциклическое или бициклическое или 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12- или 13-членное бициклическое или трициклическое углеводородное кольцо, любое из которых может быть насыщенным, частично ненасыщенным, ненасыщенным или ароматическим. Примеры таких карбоциклов включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогептенил, циклогептил, циклогептенил, адамантил, циклооктил, циклооктенил, циклооктаденил, [3.3.0]бициклооктан, [4.3.0]бициклононан, [4.4.0]бициклодекан (декалин), [2.2.2]бициклооктан, флуоренил, фенил, нафтил, инданил, адамантил, антраценил и тетрагидронафтил (тетралин). Как показано выше, связанные мостиком кольца также включены в определение карбоцикла (например, [2,2,2]бициклооктан). Предпочтительными карбоциклами, если не указано иное, являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, фенил и инданил. Когда используется термин "карбоцикл", имеется в виду, что он включает в себя "арил". Связанное мостиком кольцо встречается, когда один или более атомов углерода связывают два не смежных атома углерода. Предпочтительные мостики представляют собой один или два атома углерода. Следует отметить, что мостик всегда преобразует моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Когда кольцо соединяется мостиком, заместители, перечисленные для кольца, могут также присутствовать на мостике.

Используемый в данном описании термин «бициклический карбоцикл» или «бициклическая карбоциклическая группа» предназначен для обозначения стабильной 9- или 10-членной карбоциклической кольцевой системы, которая содержит два

конденсированных кольца и состоит из атомов углерода. Из данных двух конденсированных колец одно кольцо представляет собой бензольное кольцо, конденсированное со вторым кольцом; и второе кольцо представляет собой 5- или 6-членное углеродное кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным. Данная бициклическая карбоциклическая группа может быть присоединена к его боковой группой при любом атоме углерода, что приводит в результате к стабильной структуре. Бициклическая карбоциклическая группа, описанная здесь, может быть замещена по любому атому углерода, если полученное соединение является стабильным. Примеры бициклической карбоциклической группы представляют собой, но не ограничиваются ими, нафтил, 1,2-дигидронафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил и инданил.

Используемый в данном описании термин «бициклический спирокарбоцикл» относится к от 5 до 20-членной полициклической углеводородной группе с кольцами, соединенными через один общий атом углерода (называемый спироатомом), где одно или несколько колец могут содержать одну или несколько двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной системы пи-электронов. Предпочтительно бициклический спирокарбоцикл имеет от 6 до 14-членный характер, более предпочтительно от 7 до 14-членный. Бициклический спирокарбоцикл может быть 4-членным/4-членным, 4-членным/5-членным, 4-членным/6-членным, 5-членным/5-членным или 5-членным/6-членным спирокольцом.

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

Используемый в данном описании термин «бензил» относится к метильной группе, в которой один из атомов водорода заменен на фенильную группу, где указанная фенильная группа необязательно может быть замещена от 1 до 5 группами, предпочтительно от 1 до 3 группами OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H,

$N(CH_3)_2$, CF_3 , OCF_3 , $C(=O)CH_3$, SCH_3 , $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, CH_3 , CH_2CH_3 , CO_2H и CO_2CH_3 .

Используемый в данном описании термин «гетероцикл» или «гетероциклическая группа» предназначен для обозначения стабильного 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членного моноциклического или бициклического или 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13- или 14-членного полициклического гетероциклического кольца, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным, и которое содержит атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S; и включающее любую полициклическую группу, в которой любое из вышеопределенных гетероциклических колец сконденсировано с бензольным кольцом. Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены (то есть, $N \rightarrow O$ и $S(O)_p$, где p равно 0, 1 или 2). Атом азота может быть замещенным или незамещенным (то есть, N или NR, где R представляет собой H или другой заместитель, если определено). Гетероциклическое кольцо может быть присоединено его боковой группой при любом гетероатоме или атоме углерода, что приводит к образованию устойчивой структуры. Гетероциклические кольца, описанные в данном документе, могут быть замещены на атоме углерода или азота, если полученное соединение устойчиво. Азот в гетероцикле необязательно может быть кватернизированным. Предпочтительным является, когда общее число S и O атомов в гетероцикле превышает 1, при том, что данные гетероатомы не являются смежными относительно друг друга. Предпочтительно общее число S и O атомов в гетероцикле составляет не более чем 1. Когда используется термин «гетероцикл», предполагается, что он включает гетероарил.

Примеры гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, акридинил, азетидинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4a-H-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2H,6H-1,5,2-дитиазинил, дигидрофуоро[2,3-b]тетрагидрофуран, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, имидазоллопиридинил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изатиноил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изотиазоллопиридинил, изоксазолил, изоксазоллопиридинил, метилендиоксифенил, морфолинил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-

оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазоллопиридинил, оксазолидинилперимидинил, оксиндолил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатиинил, феноксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, 4-пиперидонил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолопиридинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазолил, пиридоимидазолил, пиридотиазолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, 2-пирролидонил, 2Н-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4Н-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетразолил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, 6Н-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил. Также включены соединения, имеющие конденсированные кольца и спиро-соединения, содержащие, например, выше приведенные гетероциклы..

Примеры от 5- до 10-членных гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, пиридинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, пиразинил, пиперазинил, пиперидинил, имидазолил, имидазолидинил, индолил, тетразолил, изоксазолил, морфолинил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тетрагидрофуранил, тиадиазинил, тиадиазолил, тиазолил, триазинил, триазолил, бензимидазолил, 1Н-индазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензтетразолил, бензотриазолил, бензизоксазолил, бензоксазолил, оксиндолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензизотиазолил, изатиноил, изохинолинил, октагидроизохинолинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, изоксазоллопиридинил, хиназолинил, хинолинил, изотиазолопиридинил, тиазоллопиридинил, оксазоллопиридинил, имидазоллопиридинил и пиразолопиридинил.

Примеры от 5- до 6-членных гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, пиридинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, пиразинил, пиперазинил, пиперидинил, имидазолил, имидазолидинил, индолил, тетразолил, изоксазолил, морфолинил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тетрагидрофуранил, тиадиазинил, тиадиазолил, тиазолил, триазинил и триазолил. Также включены соединения, имеющие конденсированные кольца и спиросоединения, содержащие, например, выше приведенные гетероциклы.

Используемый в данном описании термин «бициклический гетероцикл» или «бициклическая гетероциклическая группа» предназначен для обозначения стабильной 9- или 10-членной гетероциклической кольцевой системы, которая содержит два конденсированных кольца и состоит из атомов углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S. Из данных двух конденсированных колец одно кольцо представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее 5-членное гетероарильное кольцо, 6-членное гетероарильное кольцо или бензольное кольцо, каждое из которых конденсировано со вторым кольцом. Второе кольцо представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным, и содержит 5-членный гетероцикл, 6-членный гетероцикл или карбоцикл (при условии, что первое кольцо не является бензольным, когда второе кольцо представляет собой карбоцикл).

Бициклическая гетероциклическая группа может быть присоединена боковой группой посредством любого гетероатома или атома углерода, что приводит к образованию стабильной структуры. Бициклическая гетероциклическая группа, описанная здесь, может быть замещена на атоме углерода или азота, если полученное соединение является стабильным. Является предпочтительным, что, когда общее число атомов S и O в гетероцикле превышает 1, то данные гетероатомы не являются смежными друг с другом. Предпочтительно, чтобы общее количество атомов S и O в гетероцикле было не более 1.

Примеры бициклической гетероциклической группы представляют собой, но не ограничиваются ими, хинолинил, изохинолинил, фталазинил, хиназолинил, индолил, изоиндолил, индолинил, 1H-индазолил, бензимидазолил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил, 2,3-дигидробензофуранил, хроманил, 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинил и 1,2,3,4-тетрагидрохиназолинил.

Используемый в данном описании термин «ароматическая гетероциклическая группа» или «гетероарил» предназначен для обозначения стабильных моноциклических и полициклических ароматических углеводородов, которые включают по меньшей мере один гетероатомный кольцевой член, такой как сера, кислород или азот. Гетероарильные группы включают, без ограничения, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, фурил, хинолил, изохинолил, тиенил, имидазолил, тиазолил, индолил, пирроила, оксазолил, бензофурил, бензотиенил, бензтиазолил, изоксазолил, пиразолил,

триазолил, тетразолил, индазолил, 1,2,4-тиадиазолил, изотиазолил, пуринил, карбазолил, бензимидазолил, индолинил, бензодиоксоланил и бензодиоксан. Гетероарильные группы являются замещенными или незамещенными. Атом азота является замещенным или незамещенным (то есть N или NR, где R представляет собой H или другой заместитель, если он определен). Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены (то есть N→O и S(O)_p, где p равно 0, 1 или 2).

Мостиковые кольца также включены в определение гетероцикла. Мостиковое кольцо образуется, когда один или более атомов (то есть, C, O, N или S) связывают два несмежных атома углерода или азота. Примеры мостиковых колец включают, но не ограничиваются ими, один атом углерода, два атома углерода, один атом азота, два атома азота и группу углерод-азот. Следует отметить, что мостик всегда преобразует моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Когда кольцо связано мостиковой связью, заместители, перечисленные для данного кольца, также могут присутствовать на мостике.

Термин «противоион» используется для обозначения отрицательно заряженных частиц, таких как хлорид, бромид, гидроксид, ацетат и сульфат.

Когда пунктирное кольцо используется в кольцевой структуре, это означает, что кольцевая структура может быть насыщенной, частично насыщенной или ненасыщенной.

Как указано в данном описании, термин «замещенный» означает, что по меньшей мере один атом водорода заменен неводородной группой, при условии, что сохраняются нормальные валентности и что замещение приводит к получению устойчивого соединения. Когда заместитель представляет собой кето (то есть, =O), тогда на атоме замещаются 2 водорода. Кето заместители не присутствуют на ароматических фрагментах. Когда говорят, что кольцевая система (например, карбоциклическая или гетероциклическая) является замещенной карбонильной группой или двойной связью, имеется в виду, что карбонильная группа или двойная связь является частью (то есть, находится в пределах) кольца. Кольцевые двойные связи, так как использовано здесь, представляют собой двойные связи, которые образуются между двумя смежными кольцевыми атомами (например, C=C, C=N или N=N).

В тех случаях, когда присутствуют атомы азота (например, амины) в соединениях по настоящему изобретению, они могут быть преобразованы в N-оксиды посредством обработки окисляющим средством (например, mCPBA и/или пероксидами водорода) с получением других соединений по настоящему изобретению. Таким образом,

показанные и заявленные атомы азота, как здесь предусматривается, охватывают как представленный азот, так и его производное N-оксид (N→O).

Когда любая переменная встречается более одного раза в любом компоненте или Формуле соединения, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в любом другом случае. Так, например, если группа, как показано, является замещенной от 0 до 3 R группами, то указанная группа необязательно может быть замещена вплоть до трех R группами, и R в каждом случае выбирается независимо от определения R. Кроме того, комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к устойчивым соединениям.

Когда связь с заместителем показана пересекающей связью, соединяющую два атома в кольце, то такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Когда заместитель приведен без указания атома, через который такой заместитель присоединен к остальной части соединения данной формулы, то такой заместитель может быть связан через любой атом в таком заместителе. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

Фраза "фармацевтически приемлемый" используется в данном описании для обозначения таких соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые, в рамках медицинской точки зрения, подходят для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и/или других проблем или осложнений с соразмерным соотношением польза/риск.

Используемая в данном описании фраза "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным раскрытых соединений, где исходное соединение модифицировано путем получения их кислых или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, минеральные или органические кислые соли основных групп, таких как амины; и щелочные или органические соли кислотных групп, таких как карбоновые кислоты. Фармацевтически приемлемые соли включают обычно применяемые нетоксичные соли или соли четвертичного аммония исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие обычно применяемые нетоксичные соли включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как соляная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная и азотная; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая,

памоевая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метан-сульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая и изэтиновая.

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены путем взаимодействия свободных кислотных или основных форм данных соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в их смеси; обычно, предпочтительными являются неводные среды, такие как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечни подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), описание которых включено в настоящую заявку посредством ссылки.

В дополнение, соединения формулы I могут иметь пролекарственные формы. Любое соединение, которое будет преобразовано *in vivo* с получением биологически активного вещества (например, соединение формулы I) является пролекарством в пределах объема и сущности настоящего изобретения. Различные формы пролекарств хорошо известны в данной области техники. Примеры таких пролекарственных производных смотри:

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

Соединения, содержащие карбокси группу, могут образовывать физиологически гидролизуемые сложные эфиры, которые служат в качестве пролекарств, будучи гидролизованными в организме с образованием соединений формулы I в чистом виде. Такие пролекарства предпочтительно вводить перорально, так как гидролиз во многих случаях происходит преимущественно под действием пищеварительных ферментов. Парентеральное введение может быть использовано, где сложный эфир сам по себе

активен, или в тех случаях, когда гидролиз происходит в крови. Примеры физиологически гидролизуемых сложных эфиров соединений формулы I включают C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкилбензил, 4-метоксибензил, инданил, фталил, метоксиметил, C₁₋₆-алканоилокси-C₁₋₆-алкил (например, ацетоксиметил, пивалоилоксиметил или пропионилоксиметил), C₁₋₆-алкоксикарбонилокси-C₁₋₆-алкил (например, метоксикарбонилоксиметил или этокси-карбонилоксиметил, глицилоксиметил, фенилглицилоксиметил, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)-метил) и другие хорошо известные физиологически гидролизуемые сложные эфиры, которые используются, например, в области пенициллина и цефалоспорины. Такие сложные эфиры могут быть получены обычными способами, известными в данной области техники.

Получение пролекарств хорошо известно в данной области техники и описано, например, в King, F.D., ed., *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994); Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G., ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, San Diego, CA (1999).

Настоящее изобретение предназначено для включения всех изотопов атомов, присутствующих в настоящих соединениях. Изотопы включают такие атомы, которые имеют одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения, изотопы водорода включают дейтерий и тритий. Дейтерий имеет один протон и один нейтрон в ядре и массу, в два раза больше по сравнению с обычным водородом. Дейтерий может быть представлен символами, такими как ²H» или «D». Термин «дейтерированный» в данном описании сам по себе или использованный для модификации соединения или группы, относится к замене одного или более атома(ов) водорода, который прикреплен к атому(мам) углерода, атомом дейтерия. Изотопы углерода включают ¹³C и ¹⁴C.

Изотопно-меченные соединения по изобретению, в общем случае, могут быть получены обычными способами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными тем, которые описаны в данном документе, с помощью соответствующего изотопно-меченого реагента вместо немеченого реагента, используемого в противном случае. Такие соединения имеют множество потенциальных применений, например, как стандарты и реагенты для определения способности потенциального фармацевтического соединения связываться с белками-мишенями или

рецепторами, или для визуализации соединений по настоящему изобретению, связанных с биологическими рецепторами *in vivo* или *in vitro*.

«Стабильное соединение» и «стабильная структура» предназначены для обозначения соединения, которое в достаточной степени устойчиво, чтобы сохранить свойства при выделении в пригодной степени чистоты из реакционной смеси, и технологию приготовления в эффективное терапевтическое вещество. Предпочтительно, что соединения по настоящему изобретению не содержат групп N-гало, S(O)₂H или S(O)H.

Термин «сольват» означает физическую ассоциацию соединения по данному изобретению с одной или более молекулами растворителя, как органического, так и неорганического. Данная физическая ассоциация включает водородное связывание. В определенных случаях сольват будет возможно выделить, например, когда одна или более молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Молекулы растворителя в сольвате могут присутствовать в регулярном расположении и/или неупорядоченном расположении. Сольват может содержать либо стехиометрическое, либо нестехиометрическое количество молекул растворителя. "Сольват" охватывает и жидкофазные, и отделяемые сольваты. Примерные варианты сольватов включают, но не ограничиваются ими, гидраты, этанолаты, метанолаты и изопропанолаты. Способы сольватации, как правило, известны в данной области техники.

Сокращения в данном контексте определяются следующим образом: "1x" для однократно, "2x" для дважды, "3x" для трижды, "°C" для градусов по Цельсию, "eq" для эквивалента или эквивалентов, "г" для грамма или граммов, "мг" для миллиграмма или миллиграммов, "л" для литра или литров, "мл" для миллилитра или миллилитров, «мкл» для микролитра или микролитров, «N» для нормальности, «M» для молярности, «ммоль» для миллимоль или миллимоль, «мин» для мины или мин, «ч» для часа или часов, «rt» для комнатной температуры, «RT» для времени удерживания, «atm» для атмосферы, «psi» для фунтов на квадратный дюйм, "конц." для концентрата: «насыщ.» или «насыщенный» для насыщенности, «MW» для молекулярной массы, «mp» для точки плавления, «ee» для энантиомерного избытка, «MS» или «Mass Spec» для масс-спектрометрии, «ESI» для масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением, «HR» для высокого разрешения, «HRMS» для масс-спектрометрии высокого разрешения, «LCMS» для жидкостной хромато-масс-спектрометрии, «HPLC» для высокоэффективной жидкостной хроматографии, «RP HPLC» для обращенно-фазовой

ВЭЖХ, «TLC» или «tlc» для тонкослойной хроматографии, «ЯМР» для ядерной магнитно-резонансной спектроскопии," nOe "для спектроскопии ядерного эффекта Оверхаузера, «¹H» для протона, «δ» для дельты, «s» для синглета, «d» для дублета, «t» для триплета, «q» для квартета, «m» для мультиплета, «br» для уширенного, «Гц» для герц и «α», «β», «R», «S», «E» и «Z» представляют собой стереохимические обозначения, известные специалисту в данной области техники.

Me	Метил
Et	Этил
Pr	Пропил
<i>i</i> -Pr	Изопропил
Bu	Бутил
<i>i</i> -Bu	Изобутил
<i>t</i> -Bu	<i>трет</i> -бутил
Ph	Фенил
Bn	Бензил
Boc	<i>трет</i> -бутилоксикарбонил
AcOH или HOAc	уксусная кислота
AlCl ₃	хлорид алюминия
AIBN	азобисизобутиронитрил
BBr ₃	трибромид бора
BCl ₃	трихлорид бора
BEPP	2- <i>трет</i> -бутилимино-2-диэтиламино-1,3- диметилпергидро-1,3,2-диазафосфорин
BOP реагент	бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино) фосфоний гексафторфосфат
Реагент Бургесса	1-метокси- <i>M</i> -триэтиламмониосульфонил-метанимидат

CBz	Карбобензилокси
CH ₂ Cl ₂	Дихлорметан
CH ₃ CN или ACN	Ацетонитрил
CDCl ₃	дейтерированный хлороформ
CHCl ₃	Хлороформ
mCPBA или m-CPBA	<i>Мета</i> -хлорпербензойная кислота
Cs ₂ CO ₃	карбонат цезия
Cu(OAc) ₂	ацетат меди (II)
Cy ₂ NMe	N-циклогексил-N-метилциклогексанами́н
DBU	1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундек-7-ен
DCE	1,2-дихлорэтан
DCM	Дихлорметан
DEA	Диэтиламин
DEAD	Диэтилазодикарбоксилат
Десс-Мартин	1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бензиодоксол-3-(1H)-он
DIAD	диизопропилазодикарбоксилат
DIC или DIPCDI	Диизопропилкарбодиимид
DI EA, DIPEA или основание Хунига	Диизопропилэтиламин
DMAP	4-диметиламинопиридин
DME	1,2-диметоксиэтан
DMF	диметилформа́мид
DMSO	диметилсульфо́ксид
cDNA	комплиментарная ДНК

Dppp	(<i>R</i>)-(+)-1,2-бис(дифенилфосфино)пропан
DuPhos	(+)-1,2-бис((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-диэтилфосфолано)бензол
EDC	<i>N</i> -(3-диметиламинопропил)- <i>N</i> -этилкарбодиимид
EDCI	<i>N</i> -(3-диметиламинопропил)- <i>N</i> -этилкарбодиимид гидрохлорид
EDTA	этилендиаминтетрауксусная кислота
(<i>S,S</i>)-EtDuPhosRh(I)	(+)-1,2-бис((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-диэтилфосфолано)бензол(1,5- циклооктадиен)родий(I) трифторметансульфонат
Et ₃ N или TEA	триэтиламин
EtOAc	этилацетат
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOH	Этанол
GMF	стеклянный микроволоконный фильтр
Граббс (II)	(1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-2- имидазолидинилиден)дихлор (фенилметилен)(трициклогексилфосфин)рутений
HCl	соляная кислота
HATU	О-(7-азабензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилуроний гексафторфосфат
HEPES	4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-этансульфоновая кислота
Hex	Гексан
HOBT или HOBT	1-гидроксибензотриазол
H ₂ SO ₄	серная кислота
K ₂ CO ₃	карбонат калия
KOAc	ацетат калия
K ₃ PO ₄	фосфат калия
LAH	алюмогидрид лития

LG	замещаемая группа
LiOH	гидроксид лития
MeOH	метанол
MgSO ₄	сульфат магния
MsOH или MSA	метилсульфоновая кислота
NaCl	хлорид натрия
NaNH	гидрид натрия
NaHCO ₃	бикарбонат натрия
Na ₂ CO ₃	карбонат натрия
NaOH	гидроксид натрия
Na ₂ SO ₃	сульфит натрия
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
NBS	N-бромсукцинимид
NCS	N-хлорсукцинимид
NH ₃	аммиак
NH ₄ Cl	хлорид аммония
NH ₄ OH	гидроксид аммония
OTf	трифлат или трифторметансульфонат
Pd ₂ (dba) ₃	трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)
Pd(OAc) ₂	ацетат палладия(II)
Pd/C	палладий на угле
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)
Ph ₃ PCl ₂	трифенилфосфин дихлорид
PG	защитная группа

POCl ₃	оксихлорид фосфора
i-PrOH или IPA	Изопропанол
PS	Полистирол
SEM-Cl	2-(триметисилил)этоксиметил хлорид
SiO ₂	оксид кремния
SnCl ₂	хлорид олова (II)
TBAI	тетра- <i>n</i> -бутиламмоний иодид
TMA	триметиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	Тетрагидрофуран
TMSCHN ₂	триметилсилилдиазометан
T3P®	ангидрид пропанфосфокислоты
TRIS	трис(гидроксиметил) аминометан

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены с помощью ряда способов, известных специалисту в области органического синтеза.

IV. БИОЛОГИЯ

Анализы *in vitro*

Эффективность соединений по настоящему изобретению в качестве ингибиторов ROCK может быть определена с помощью 30 мкл пробы, содержащей 20 mM HEPES, pH 7,5, 20 mM MgCl₂, 0,015% Brij-35, 4 mM DTT, 5 мкМ АТФ и 1,5 мкМ пептидного субстрата (FITC-АНА-AKRRRLSSLRA-OH) (SEQ ID NO: 1). Соединения растворяли в DMSO таким образом, чтобы конечная концентрация DMSO составляла < 2%, и реакцию инициировали вариантами Rho-киназы. После инкубации реакцию останавливали добавлением EDTA, и фосфорилированные и нефосфорилированные пептиды разделяли, используя LABCHIP® 3000 Reader (Caliper Life Sciences). Контрольные образцы состояли из проб, которые не содержали соединение, и опытные образцы состояли из проб, которые содержали фермент и субстрат, но имели в составе EDTA с

начала реакции для ингибирования активности киназы. Соединения тестировали в формате «доза-ответ», и ингибирование активности киназы рассчитывали при каждой концентрации соединения. Данные ингибирования вычисляли с использованием программы построения кривых для определения IC₅₀; т.е. концентрацию соединения, необходимую для ингибирования 50% активности киназы.

Типичные примеры были протестированы с помощью анализа ROCK2, описанного выше, и были обнаружены обладающие ROCK2 ингибиторной активностью. ROCK2 ингибиторная активность (значения IC₅₀) ≤ 3 мкМ (3000 нМ) наблюдалась и приведена в таблице А ниже.

Таблица А

Пример №	ROCK2 Активность IC ₅₀
1	42,7
2	20,0
3	68,8
4	20,1
5	52,6
6	25,6
7	4,8
8	5,4
9	349,0
10	27,4
11	23,3
12	40,1
13	575,8
14	14,1

15	12,5
16	136,7
17	18,5
18	13,4
19	10,5
20	6,8
21	18,9
22	7,0
23	77,7
24	1479,4
25	6,4
26	25,4
27	13,8
28	551,1
29	254,0
30	7,7
31	73,3
32	29,9
33	347,4
34	17,2
35	202,0
36	22,4
37	259,3
38	426,1

39	2404,7
40	136,5
41	55,6
42	13,7
43	119,0
44	25,2
45	25,0
46	359,4
47	113,1
48	685,3
49	449,9
50	322,2
51	44,8
52	33,9
53	22,0
54	253,0
55	78,3
56	53,2
57	15,9
58	203,8
59	5,3
60	35,5
61	55,5
62	11,6

63	6,1
64	11,4
65	141,4
66	225,2
67	142,0
68	108,0
69	4,5
70	45,4
71	8,7
73	1157,8
75	26,7
76	6,8
77	633,9
78	3100,9
79	22,2
80	2340,0
81	323,2
82	20
83	9,7
84	2,2
85	144,3
86	85,9
87	156,2
88	35,0

89	716,4
90	114,3
91	330,5
92	190,7
93	1457,1
94	39
95	79,0
96	125,6
97	12
98	25,7
99	67,1
100	36,6
101	6
102	8
103	5
104	2041,4
105	132,5
106	587,2
107	1832,9
108	1869,4
109	329,9
110	12,2
111	105,9
112	205,1

113	53,1
114	115,0
115	31,2
116	71,6
117	58,7
118	639,0
119	351,4
120	804,7
121	18,3
122	116,8
123	241,3
124	90,4
125	316,3
126	46,4
127	112,8
128	83,2
129	702,3
130	611,1
131	1171,0
132	222,6
133	20,2
134	143,1
135	390,3
136	112,4

137	150,2
138	22,0
139	207,7
140	62,1
141	203,5
142	60,3
143	108,7
144	366,6
145	111,0
146	5,2
147	2,9
148	52,7
149	14,5
150	7,1
151	13,6
152	6,3
153	0,8
154	2,3
155	2,7
156	4,3
157	10,9
158	4,6
159	1,1
160	1,6

161	223,4
162	162,0

V. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, РЕЦЕПТУРЫ И КОМБИНАЦИИ

Соединения по настоящему изобретению могут быть введены в виде таких лекарственных форм для перорального применения, как таблетки, капсулы (каждая из которых включает лекарственную форму с замедленным высвобождением или определенным по времени высвобождением), пилюли, порошки, гранулы, эликсиры, настойки, суспензии, сиропы и эмульсии. Они также могут быть введены внутривенно (болюсное введение или инфузия), внутривентриально, подкожно или внутримышечно, все с использованием лекарственных форм, хорошо известных специалистам в области фармации. Они могут быть введены в чистом виде, но обычно вводятся с фармацевтическим носителем, выбранным на основе избранного способа введения и стандартной фармацевтической практики.

Термин «фармацевтическая композиция» означает композицию, содержащую соединение по изобретению в комбинации, по меньшей мере, с одним дополнительным фармацевтически приемлемым носителем. «Фармацевтически приемлемый носитель» относится к средам, обычно принятым в данной области для доставки биологически активных веществ животным, в частности, млекопитающим, включающим, например, адьювант, вспомогательное вещество или носитель, таким как разбавители, консерванты, наполнители, агенты, регулирующие текучесть, вещества для улучшения распадаемости таблеток, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты, суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые агенты, ароматизирующие агенты, антибактериальные агенты, противогрибковые агенты, смазывающие агенты и диспергирующие агенты, в зависимости от особенности способа введения и лекарственных форм. Фармацевтически приемлемые носители имеют состав в соответствии с рядом факторов в пределах компетенции специалистов в данной области техники. Они включают, без ограничения: тип и природу активного вещества, входящего в состав рецептуры; субъекта, которому композиция, содержащая данное вещество, должна быть введена; предполагаемый способ введения композиции и целевое показание к применению. Фармацевтически приемлемые носители включают как водные, так и неводные жидкие среды, а также разнообразные твердые и полутвердые лекарственные формы. Такие носители могут включать несколько различных

ингредиентов и добавок в дополнение к активному агенту, причем такие дополнительные ингредиенты включаются в композицию по множеству причин, например, для стабилизации активного агента, связующих и других агентов, хорошо известных специалистам в данной области. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, участвующих в их выборе, можно найти в различных доступных источниках, таких как, например, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition(1990).

Режим дозирования для соединений по настоящему изобретению будет, конечно, варьироваться в зависимости от известных факторов, таких как фармакодинамические характеристики конкретного агента и его вида и способа введения; от вида, возраста, пола, состояния здоровья, характера заболевания и массы тела реципиента; от природы и степени симптомов; от вида сопутствующего лечения; частоты лечебных процедур; способа введения лекарственного средства, функции почек и печени пациента и от желаемого эффекта. Врач или ветеринар может определить и прописать эффективное количество лекарственного средства, необходимого для предотвращения, противодействия или остановки прогрессирования осложнения.

В качестве общего руководства, суточная пероральная доза каждого активного ингредиента, используемого для достижения указанных эффектов, будет варьироваться в диапазоне от около 0,001 до около 1000 мг/кг массы тела, предпочтительно, от около 0,01 до около 100 мг/кг массы тела в сутки и, наиболее предпочтительно, от около 0,1 до около 20 мг/кг/сутки. При внутривенном введении наиболее предпочтительные дозы будут находиться в диапазоне от около 0,001 до около 10 мг/кг/мин в течение инфузии с постоянной скоростью. Соединения по настоящему изобретению могут быть введены в виде одноразовой суточной дозы, или общая суточная доза может быть введена в виде разделенных доз два, три или четыре раза в сутки.

Соединения по настоящему изобретению также могут быть введены парентерально (например, внутривенно, внутриартериально, внутримышечно или подкожно). При внутривенном или внутриартериальном введении дозирование может осуществляться непрерывно или с перерывами. Кроме того, лекарственная форма может быть разработана для внутримышечного и подкожного введения, которое обеспечивает постепенное высвобождение активного фармацевтического ингредиента.

Соединения по настоящему изобретению могут вводиться в интраназальной форме посредством местного применения подходящих интраназальных носителей или трансдермально с использованием трансдермальных пластырей. При введении в форме

трансдермальной системы доставки, введение дозы, конечно, будет происходить непрерывно в течение всего времени приема в отличие от прерывистого приема лекарственного средства.

Соединения обычно вводятся в смеси с подходящими фармацевтическими разбавителями, вспомогательными веществами или носителями (собираательно упоминаются здесь как фармацевтические носители), выбранными в соответствии с предполагаемой формой введения, например, пероральные таблетки, капсулы, эликсиры и сиропы, и в соответствии с обычной фармацевтической практикой.

Например, для перорального введения в виде таблетки или капсулы активный лекарственный компонент может быть объединен с пероральным нетоксичным фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как лактоза, крахмал, сахароза, глюкоза, метилцеллюлоза, стеарат магния, дикальцийфосфат, сульфат кальция, маннит, сорбит и тому подобное; для перорального введения в жидкой форме пероральные лекарственные компоненты могут быть объединены с любым пероральным нетоксичным фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как этанол, глицерин, вода и тому подобное. Более того, когда желательно или необходимо, подходящие связующие вещества, смазывающие вещества, разрыхляющие средства и окрашивающие вещества также могут быть включены в смесь. Подходящие связующие вещества включают крахмал, желатин, природные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, натуральные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, трагакант или альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, воски и тому подобное. Смазывающие вещества, используемые в данных лекарственных формах, включают олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и тому подобное. Разрыхлители включают, без ограничения, крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь и тому подобное.

Соединения по настоящему изобретению также можно вводить в форме липосомных систем доставки, таких как маленькие моноламеллярные везикулы, большие моноламеллярные везикулы и мультисламеллярные везикулы. Липосомы могут быть сформированы из различных фосфолипидов, таких как холестерин, стеариламин или фосфатидилхолины.

Соединения по настоящему изобретению также могут быть объединены с растворимыми полимерами, такими как носители лекарственных средств направленного действия. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, сополимер пирана,

полигидроксипропилметакриламидфенол, полигидроксиэтиласпартамидфенол или полиэтиленоксид-полилизин, замещенный остатками пальмитоила. Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут быть объединены с соединениями, относящимися к классу биоразлагаемых полимеров, используемых для достижения контролируемого высвобождения лекарственного средства, например, с полимолочной кислотой, полигликолевой кислотой, сополимерами полимолочной и полигликолевой кислот, полиэпсилонкапролактоном, полигидроксимасляной кислотой, сложными полиортоэфирами, полиацеталями, полидигидропиранами, полицианоацилатами и сшитыми или амфипатическими блок-сополимерами гидрогелей.

Лекарственные формы (фармацевтические композиции), пригодные для введения, могут содержать от около 1 мг до около 1000 мг активного ингредиента на дозированную единицу. В данных фармацевтических композициях активный ингредиент обычно присутствует в количестве около от 0,1 до 95 мас.% из расчета на общую массу композиции.

Желатиновые капсулы могут содержать активный ингредиент и порошкообразные носители, такие как лактоза, крахмал, производные целлюлозы, стеарат магния, стеариновая кислота и тому подобное. Подобные разбавители могут быть использованы при получении прессованных таблеток. Как таблетки, так и капсулы могут быть изготовлены как продукты с замедленным высвобождением, чтобы обеспечить непрерывное высвобождение лекарственного средства в течение периода до нескольких часов. Прессованные таблетки могут быть покрыты сахаром или пленкой, чтобы замаскировать неприятный вкус и защитить таблетку от влияния атмосферы, или энтеросолюбильным покрытием для избирательного разрушения таблетки в желудочно-кишечном тракте.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения могут содержать краситель и вкусовой агент для создания положительного отношения к ним пациентов.

В общем, вода, подходящее масло, солевой раствор, водный раствор декстрозы (глюкозы) и соответствующие растворы сахаров и гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоли, являются подходящими носителями для парентеральных растворов. Растворы для парентерального введения, предпочтительно, содержат водорастворимую соль активного ингредиента, подходящие стабилизирующие вещества и, если необходимо, буферные вещества. Противоокислительные вещества, такие как бисульфит натрия, сульфит натрия или аскорбиновая кислота, либо по отдельности, либо в сочетании, являются подходящими стабилизирующими агентами. Используют также

лимонную кислоту и ее соли и натриевую соль EDTA (этилендиаминтетрауксусной кислоты). Кроме того, парентеральные растворы могут содержать консерванты, такие как бензалкония хлорид, метил- или пропилпарабен и хлорбутанол.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. Под «вводить в комбинации» или «комбинированное лечение» подразумевается, что соединение по настоящему изобретению и одно или несколько дополнительных терапевтических средств вводятся совместно млекопитающему, которое подвергается лечению. При введении в комбинации каждый компонент может быть введен в то же самое время или последовательно в любом порядке в различные моменты времени. Таким образом, каждый компонент может быть введен отдельно, но достаточно близко по времени, с тем, чтобы обеспечить желаемый терапевтический эффект.

Соединения по настоящему изобретению также используются в качестве стандартных или референсных соединений, например, как стандарт качества или контроля, в тестах или анализах, включающих ингибирование ROCK. Такие соединения могут быть представлены в коммерческом наборе, например, для использования в фармацевтических изысканиях, включающих ROCK. Например, соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в качестве референсных в сравнительном анализе, чтобы сравнить их известную активность с соединением с неизвестной активностью. Это позволит экспериментатору убедиться, что анализ выполнен должным образом и обеспечит основу для сравнения, особенно если испытуемое соединение представляло собой производное от референсного соединения. При разработке новых анализов или протоколов, соединения по настоящему изобретению могут быть использованы для проверки их эффективности.

Настоящее изобретение также охватывает готовое изделие. Термин "готовое изделие", используемый здесь, предназначен для включения, но не ограничивается этим, наборов и упаковок. Готовое изделие по настоящему изобретению содержит: (а) первый контейнер, (b) фармацевтическую композицию, расположенную внутри первого контейнера, где композиция содержит: первое терапевтическое средство, содержащее: соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль; и (с) листок-вкладыш в упаковке, указывающий, что фармацевтическая композиция может быть использована для лечения сердечно-сосудистого и/или воспалительного заболевания (как определено ранее). В другом варианте осуществления изобретения листок-вкладыш в упаковке указывает, что фармацевтическая композиция может быть

использована в комбинации (как определено выше) со вторым терапевтическим средством для лечения сердечно-сосудистого и/или воспалительного заболевания. Готовое изделие может дополнительно содержать: (d) второй контейнер, где компоненты (a) и (b) расположены во втором контейнере, и компонент (c) находится внутри или вне второго контейнера. Выражение «расположенный в первом и во втором контейнерах» означает, что соответствующий контейнер содержит предмет в пределах его границ.

Первый контейнер представляет собой емкость, используемую для хранения фармацевтической композиции. Данный контейнер может быть использован для изготовления, хранения, перевозки и/или индивидуальной/массовой продажи. Первый контейнер предназначен для содержания бутылки, банки, Сосуда, колбы, шприца, пробирки (например, для приготовления крема) или любой другой емкости, используемой для приготовления, содержания, хранения или распространения фармацевтического продукта.

Второй контейнер используется для хранения первого контейнера и, необязательно, листка-вкладыша в упаковке. Примеры второго контейнера включают, но не ограничиваются ими, коробки (например, из картона или пластика), ящики, коробка, пакеты (например, бумажные и пластиковые пакеты), сумки и мешки. Листок-вкладыш в упаковке может быть физически прикреплен к наружной поверхности первого контейнера с помощью ленты, клея, скобки, или другим способом крепления, или он может остаться внутри второго контейнера без каких-либо физических средств крепления к первому контейнеру. В качестве альтернативы, листок-вкладыш в упаковке помещается на внешней стороне второго контейнера. Если он расположен на внешней стороне второго контейнера, предпочтительно, чтобы листок-вкладыш в упаковке был физически прикреплен с помощью ленты, клея, скобы или другого способа крепления. В качестве альтернативы, он может быть рядом или находиться на внешней поверхности второго контейнера без физического прикрепления.

Листок-вкладыш в упаковке представляет собой этикетку, ярлык, маркер и т.д., которая содержит информацию, относящуюся к фармацевтической композиции, расположенной внутри первого контейнера. Содержание информации, как правило, определяется регулирующим органом, определяющим область, в которой готовое изделие должно быть продано (например, управление США по надзору в сфере пищевых продуктов и лекарственных средств). Предпочтительно, листок-вкладыш в упаковке конкретно излагает показания, для которых фармацевтическая композиция была одобрена. Листок-вкладыш может быть изготовлен из любого материала, на котором

человек может прочитать информацию, содержащуюся в нем или на нем. Предпочтительно, листок-вкладыш в упаковке представляет собой пригодный для печатания материал (например, бумагу, пластик, картон, фольгу, клейкую бумагу или пластик и т.д.), на котором формируют нужную информацию (например, напечатанная или нанесенная).

Другие признаки изобретения станут очевидными в ходе следующих описаний примерных вариантов осуществления, которые даны для иллюстрации изобретения и не предназначены для его ограничения. Следующие примеры были получены, выделены и охарактеризованы с помощью способов, раскрытых в данном описании.

VI. ОБЩИЙ СИНТЕЗ, ВКЛЮЧАЯ СХЕМЫ

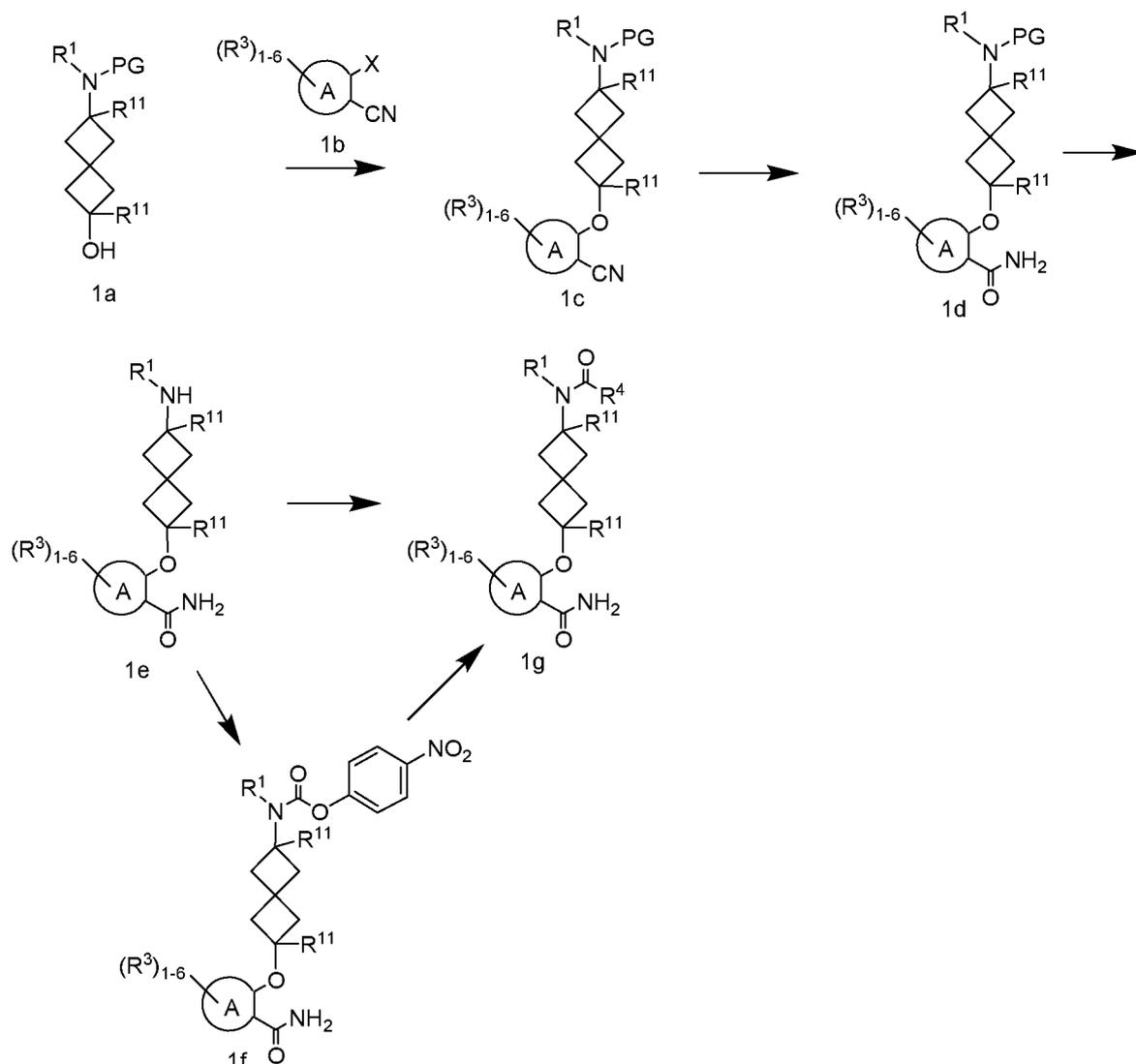
Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с помощью способов, доступных специалистам в области органической химии (Maffrand, J.P. et al., *Heterocycles*, 16(1):35-37 (1981)). Общие схемы синтеза для получения соединений по настоящему изобретению описаны ниже. Данные схемы являются иллюстративными и не предназначены для ограничения возможных методик, которые специалисты в данной области техники могут использовать для получения соединений, описанных здесь. Различные способы получения соединений по настоящему изобретению будут очевидны таким специалистам в данной области техники. Кроме того, различные стадии синтеза могут быть выполнены в В качестве альтернативной последовательности для получения целевого соединения или соединений.

Примеры соединений по настоящему изобретению, полученные с помощью способов, описанных в общих схемах, приведены в разделе промежуточные соединения и примеры, изложенном ниже. Получение гомохиральных примеров может быть выполнено с помощью способов, известных специалисту в данной области техники. Например, гомохиральные соединения могут быть получены путем разделения рацемических продуктов с помощью хиральной фазовой препаративной HPLC. В качестве альтернативы, соединения в примерах могут быть получены способами, известными для получения энантиомерно обогащенных продуктов. Данные способы включают, но не ограничиваются ими, включение хиральных вспомогательных функциональных групп в рацемические промежуточные соединения, которые служат для управления диастереоселективностью преобразований, с получением энантио-обогащенных продуктов при расщеплении хирального вспомогательного вещества.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены несколькими способами, известными специалисту в области органического синтеза. Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с использованием способов, описанных ниже, совместно со способами синтеза, известными в области синтетической органической химии, или их вариантами, как ясно специалистам в данной области. Предпочтительные способы включают, но не ограничиваются ими, способы, которые описаны ниже. Реакции проводят в растворителе или смеси растворителей, соответствующих применяемым реагентам и материалам, и подходящих для осуществляемых преобразований. Специалистам в области органического синтеза будет понятно, что функциональные группы, присутствующие в молекуле, должны соответствовать предполагаемым преобразованиям. В некоторых случаях потребуются изменить порядок стадий синтеза или выбрать одну схему конкретного процесса по отношению к другой, с тем, чтобы получить целевое соединение по изобретению.

Также является общепризнанным, что еще одним важным фактором при планировании любого пути синтеза в данной области является рациональный выбор защитной группы, используемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в настоящем изобретении. Авторитетным источником, описывающим множество альтернатив для квалифицированного практикующего специалиста, является Greene et al., (*Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, Wiley-Interscience (2006)).

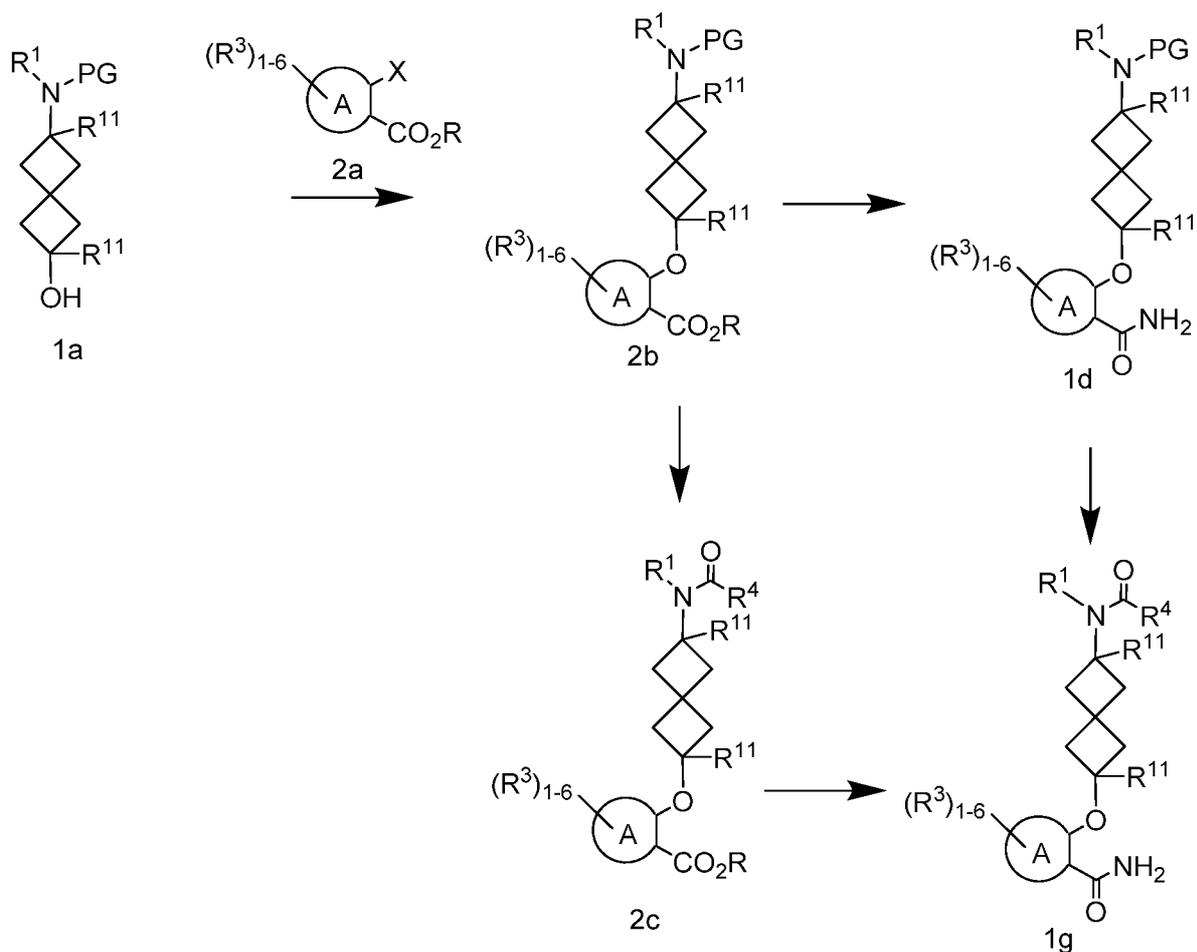
Схема 1



На схеме 1 показан синтез соединения 1g из спирогептанового спирта 1a и гетероарилнитрила 1b. Спирогептановый спирт 1a и гетероарилнитрил 1b либо имеются в продаже, либо могут быть получены известными способами. Обработка спирта 1a основанием, таким как NaH, с последующим добавлением к гетероарилнитрилу 1b, где X представляет собой уходящую группу, такую как F, Cl, BR или мезилат. В качестве альтернативы, сочетание между 1a и 1b (когда X = OH) может быть осуществлено посредством реакции Мицунобу с использованием таких реагентов, как трифенилфосфин и DIAD. Когда R₆ = H, реакция с электрофильным реагентом в присутствии основания дает продукт 1c, где R₆ представляет собой алкильную или замещенную алкильную группу. R₆ может быть далее дериватизирован после установки в 1c или в последующих соединениях. Нитрильное промежуточное соединение 1c может быть преобразовано в первичный амид 1d путем обработки K₂CO₃/MgO и H₂O₂. Удаление защитной группы (англ. protecting group (PG)) на 1d посредством

соответствующего способа, базирующегося на природе конкретной защитной группы, дает амин 1e. Когда $R_6 = H$, восстановительное аминирование подходящим кетоном или альдегидом с использованием реагента, такого как $NaBH_3CN$ или $Na(OAc)_3BH$, дает продукт 1e, где R_6 представляет собой алкильную или замещенную алкильную группу. R_6 может быть дополнительно дериватизирован после установки в 1e или в последующих соединениях. Амин 1e преобразуется непосредственно в 1g (амид, карбамат или мочевины) путем обработки соответствующими реагентами. Амиды могут быть получены путем реакции сочетания карбоновых кислот, с использованием реагента реакции сочетания, такого как BOP, T3P или HATU, или посредством реакции с хлорангидридом кислоты. Карбаматы могут быть получены путем взаимодействия с хлорформатным реагентом и основанием, таким как TEA или DIEA. Мочевина может быть образована обработкой изоцианатом. В качестве альтернативы, реакция амина 1e с 4-нитрофенилхлорформатом дает карбамат 1f. Обработка 1f спиртом в присутствии основания дает карбаматный продукт 1g. Обработка 1f амином в присутствии основания дает мочевиный продукт 1g.

Схема 2



На схеме 2 показан синтез соединения 1g из спирогептанового спирта 1a и гетероарилового эфира 2a. Спирогептановый спирт 1a и гетероарильный эфир 2a либо коммерчески доступны, либо могут быть получены известными способами. Обработка спирта 1a основанием, таким как NaH, с последующим добавлением к гетероарильному эфиру 2a, где X представляет собой уходящую группу, такую как F, Cl, BR или мезилат. В качестве альтернативы, сочетание между 1a и 2a (когда X = OH) может быть осуществлено посредством реакции Мицунобу с использованием таких реагентов, как трифенилфосфин и DIAD. Затем сложный эфир 2b может быть преобразован в амид 1d либо непосредственно обработкой аммиаком, либо ступенчато путем омыления с помощью LiOH и последующего образования амида с помощью аммиака и связующего реагента, такого как BOP. 1d преобразуется в 1g, как показано на схеме 1. В качестве альтернативы, удаление защитной группы (PG) на 1d посредством соответствующего способа, базирующегося на природе конкретной защитной группы, дает амин, который преобразуется в 2c (амид, карбамат или мочевины) путем обработки соответствующими

реагентами, как показано на схеме 1. Сложный эфир 2с может быть преобразован в амид 1g, как описано выше, для преобразования 2b в 1d.

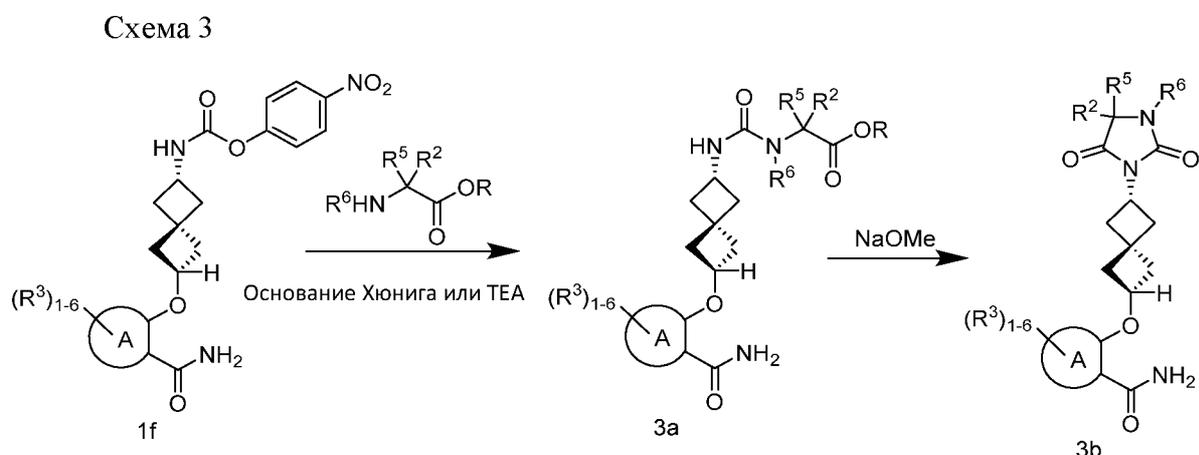


Схема 1 показывает синтез гидантоина 3b из карбамата 1f. Карбамат 1f может быть обработан сложными эфирами аминокислот (где R = Me, Et и R₃ = H, алкил, арил; либо коммерчески доступны, либо получены известными способами) с получением мочевины 3a. Затем мочевины 3a можно циклизовать до гидантоина 3b путем обработки NaOMe.

Очистку промежуточных и конечных продуктов осуществляли с помощью нормальной или обращенно-фазовой хроматографии. Нормально-фазовую хроматографию проводили с использованием предварительно заполненных картриджей SiO₂, элюируя градиентами гексанов и EtOAc, DCM и MeOH, если не указано иное. Обращенно-фазовую препаративную HPLC проводили с использованием колонок C18, элюируя градиентами растворителя А (90% вода, 10% MeOH, 0,1% TFA) и растворителя В (10% вода, 90% MeOH, 0,1% TFA, УФ 220 нм) или градиентами растворителя А (90% вода, 10% CH₃CN, 0,1% TFA) и растворителя В (10% вода, 90% CH₃CN, 0,1% TFA, УФ 220 нм) или градиентами растворителя А (98% вода, 2% CH₃CN, 0,05% TFA) и растворителя В (98% CH₃CN, 2% вода, 0,05% TFA, УФ 220 нм) (или) Sunfire Prep C18 OBD 5 мкм 30x100 мм, градиент 25 мин от 0-100% В. А = H₂O/CH₃CN/TFA 90:10:0,1. В = CH₃CN/H₂O/TFA 90:10:0,1

Если не указано иное, анализ конечных продуктов проводили с помощью обращенно-фазовой аналитической HPLC.

Метод А: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, частицы 1,7 мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; Температура: 50 °C; Градиент: 0-100%

В в течение 3 мин, затем 0,75 минное выдерживание при 100% В; Скорость потока: 1,11 мл/мин.

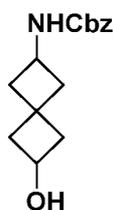
Метод В: Waters Acquity UPLC ВЕН C18, 2,1 x 50 мм, частицы 1,7 мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; Температура: 50 °С; Градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем 0,75 минное выдерживание при 100% В; Скорость потока: 1,11 мл/мин.

Метод С: колонка SunFire C18 (3,5 мкм, 3,0 × 150 мм). Градиентное элюирование (1,0 мл/мин) от 10-100% растворителем В в течение 10 мин и затем 100% растворителя В в течение 5 мин. Растворитель А представляет собой (95% вода, 5% ацетонитрил, 0,05% TFA) и растворитель В представляет собой (5% вода, 95% ацетонитрил, 0,05% TFA, УФ 220 нм).

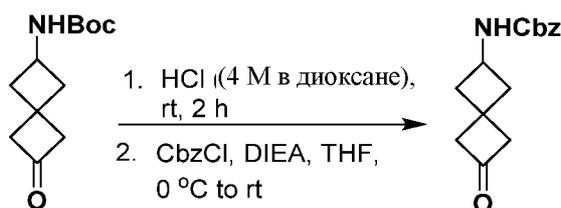
Метод D: колонка XBridge Phenyl (3,5 мкм, 3,0 × 150 мм). Градиентное элюирование (1,0 мл/мин) от 10-100% растворителем В в течение 10 мин и затем 100% растворителя В в течение 5 мин. Растворитель А представляет собой (95% вода, 5% ацетонитрил, 0,05% TFA) и растворитель В представляет собой (5% вода, 95% ацетонитрил, 0,05% TFA, УФ 220 нм).

Метод E. Phenomenex Luna C18 (2 мкм 2,0x30 мм). Градиентное элюирование (1,0 мл/мин) от 10-100% растворителем В в течение 2 мин и затем 100% растворителя В в течение 1 мин. Растворитель А (90% вода, 10% MeOH, 0,1% TFA) и растворитель В (10% вода, 90% MeOH, 0,1% TFA, УФ 220 нм).

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

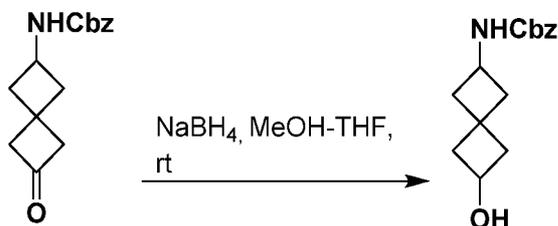


Промежуточное соединение 1А. Получение бензил(6-оксоспиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата.



Коммерчески доступный *трет*-бутил(6-оксоспиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат (0,150 г, 0,666 ммоль) растворяли в HCl (4 М в диоксане) (5,0 мл, 20 ммоль). После перемешивания в течение 2 часов реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и выпаривали совместно с Et₂O (4 × 10 мл) и дополнительно сушили в высоком вакууме. Аминопирокетон, соль HCl, со снятой защитой, суспендировали в безводном THF (5 мл) и охлаждали до 0 °С. Затем по каплям добавляли Cbz-Cl (0,105 мл, 0,732 ммоль) с последующим немедленным добавлением DIEA (0,291 мл, 1,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, затем ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при *rt*. Через 1 ч реакционную смесь гасили добавлением MeOH (0,5 мл), концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией в нормальной фазе с получением бензил(6-оксоспиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата (0,15 г, выход 89%) в виде бесцветного сиропа. MS (ESI) *m/z*: 260,1 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,36 (с, 5H), 5,10 (s, 2H), 4,95 (br s, 1H), 4,31 - 4,15 (m, 1H), 3,14 (br d, J = 2,9 Гц, 2H), 3,09 - 3,04 (m, 2H), 2,71 - 2,50 (m, 2H), 2,27 - 2,13 (m, 2H).

Промежуточное соединение 1.

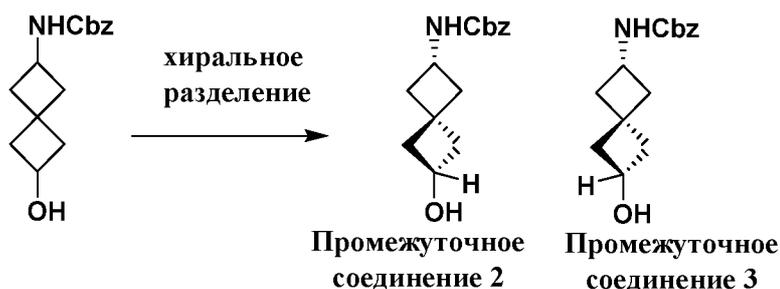


Бензил(6-оксоспиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат (0,153 г, 0,590 ммоль) растворяли в безводном THF (3 мл)/MeOH (3 мл) и охлаждали до 0 °С. NaBH₄ (0,033 г, 0,89 ммоль) добавляли одной порцией и перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, прежде чем дать реакционной смеси нагреться до комнатной температуры. Еще через 30 мин реакционную смесь гасили добавлением насыщенного NH₄Cl (1 мл). Органические растворители удаляли концентрированием при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и обрабатывали насыщенным NH₄Cl (25 мл). Через 5 мин органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором (25 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая бензил(6-гидроксиспиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат (0,154 г, 0,589 ммоль, 100%-ный выход) в виде белого твердого вещества. Материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI) *m/z*: 262,1 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д.

7,27 (с, 5H), 5,10 - 4,95 (m, 2H), 4,08 - 3,95 (m, 1H), 3,74 (br s, 3H), 2,47 - 2,13 (m, 4H), 1,94 - 1,70 (m, 4H).

Промежуточное соединение 2. Получение бензил((*aR*)-6-гидроксиспиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата.

Промежуточное соединение 3. Получение бензил((*aS*)-6-гидроксиспиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата.

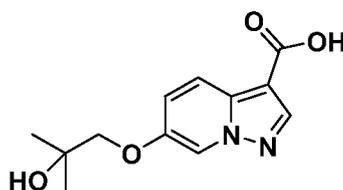


Промежуточное соединение 1 (100 мг, 0,383 ммоль) подвергли хиральной препаративной HPLC (прибор: PIC Solution Prep SFC; колонка: Chiralpak IF, 30 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15% MeOH + 0,1% DEA / 85% CO₂. Условия потока: 85 мл/мин, 150 бар, 40 °С; длина волны детектора: 220 нм), что дает промежуточное соединение 2 (48 мг, выход 48%) и затем промежуточное соединение 3 (47 мг, выход 47%), оба в виде не совсем белых твердых веществ.

Промежуточное соединение 2: MS (ESI) m/z : 262,0 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,35 (с, 5H), 5,08 (br s, 2H), 4,82 (br s, 1H), 4,20 (quin, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,10 (br d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 2,47 (br d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 2,44 - 2,33 (m, 2H), 2,31 - 2,24 (m, 1H), 1,99 - 1,80 (m, 4H).

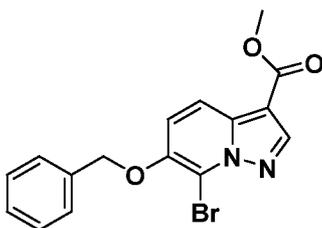
Промежуточное соединение 3: MS (ESI) m/z : 262,0 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,35 (с, 5H), 5,08 (br s, 2H), 4,81 (br s, 1H), 4,20 (quin, $J = 7,1$ Гц, 1H), 4,10 (br d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 2,53 - 2,44 (m, 1H), 2,43 - 2,32 (m, 2H), 2,29 (дт, $J = 11,6, 6,1$ Гц, 1H), 1,99 - 1,79 (m, 4H)

Промежуточное соединение 4. Получение 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло-[1,5-*a*]пиридин-3-карбоновой кислоты.



Этил-6-гидроксипиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилат (0,250 г, 1,21 ммоль) суспендировали в MeCN (10 мл), затем добавляли 2,2-диметилоксиран (1,62 мл, 18,2 ммоль), K₂CO₃ (0,67 г, 4,9 ммоль) и воду (0,667 мл). Реакционную смесь перемешивали при микроволновом облучении при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в MeOH (4,5 мл)/THF (4,5 мл) и добавляли LiOH (1 М водн.) (3,64 мл, 3,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при микроволновом облучении при 120°C в течение 15 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали обращенно-фазовой HPLC, получая промежуточное соединение 4 (0,19 г, выход 61%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) m/z: 251,0 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,55 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,96 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,38 (dd, J = 9,6, 2,2 Гц, 1H), 3,82 (с, 2H), 1,22 (с, 6H).

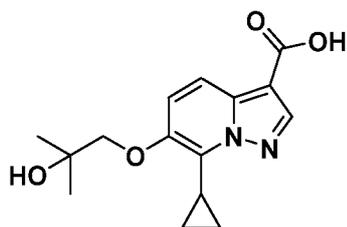
Промежуточное соединение 5. Получение метил-6-(бензилокси)-7-бромпиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилата.



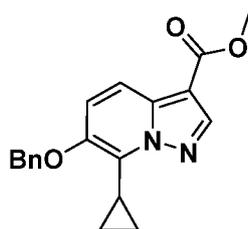
TFA (30 мл) помещали в круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, и реакционную смесь охлаждали до 0°C в атмосфере Ar. *трет*-Бутил(меситилсульфонил)оксикарбамат (6,34 г, 20,0 ммоль) добавляли порциями в течение 5 мин, и реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь затем гасили добавлением воды со льдом (100 мл) с образованием белого осадка. Реакционную смесь разбавляли холодной водой (150 мл), твердое вещество отфильтровывали и промывали холодной водой до pH ~ 7,0. Полученное твердое вещество растворяли в DCM (75 мл) и перемешивали с Na₂SO₄ при 0°C в течение 15 мин для удаления остаточной воды. Na₂SO₄ удаляли фильтрацией и раствор DCM добавляли к охлажденному (ледяная баня) раствору 3-(бензилокси)-2-бромпиридина (4,41 г, 16,1 ммоль) в DCM (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Ледяную баню удаляли и реакционной смеси давали достичь комнатной температуры и перемешивали при данной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMF (100 мл), затем последовательно добавляли метилпропионат (2,86 мл, 32,1 ммоль) и K₂CO₃ (6,66 г,

48,2 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при rt в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (500 мл), промывали водой (3 × 250 мл), насыщенным соевым раствором (250 мл), сушили (Na₂SO₄) и фильтровали. Остаток очищали флэш-хроматографией, получая промежуточное соединение 5 (0,88 г, 15% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. MS (ESI) *m/z* : 360,8 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,45 (s, 1H), 8,15 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7,48 - 7,16 (m, 6H), 5,24 (s, 2H), 3,91 (c, 3H).

Промежуточное соединение 6. Получение 7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло-[1,5-*a*]пиридин-3-карбоновой кислоты.

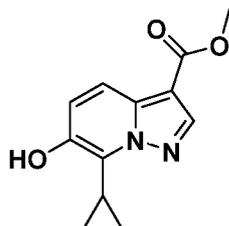


Промежуточное соединение 6А. Получение метил-6-(бензилокси)-7-циклопропил-пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилата



Промежуточное соединение 5 (350 мг, 0,969 ммоль), циклопропилбороновую кислоту (333 мг, 3,88 ммоль), палладий(II) ацетат (11,0 мг, 0,0480 ммоль), трициклогексилфосфоний тетрафторборат (35,7 мг, 0,0970 ммоль) и фосфорную кислоту, калиевую соль (617 мг, 2,91 ммоль) помещали в сосуд под давлением и реакционную смесь дегазировали (3x Ar/вакуум). Добавляли толуол (10 мл) и воду (0,2 мл) и реакционную смесь снова дегазировали. Сосуд закрывали крышкой и реакционную смесь нагревали до 100 °С в течение 16 ч. Объем растворителя уменьшали при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией с получением промежуточного соединения 6А (280 мг, 89%-ный выход) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) *m/z* : 323,0 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 8,38 (s, 1H), 7,98 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 4H), 7,37 - 7,33 (m, 1H), 7,30 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,89 (c, 3H), 2,49 (tt, J = 8,7, 5,6 Гц, 1H), 1,46 - 1,41 (m, 2H), 1,17 - 1,11 (m, 2H).

Промежуточное соединение 6В. Получение метил-7-циклопропил-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата.

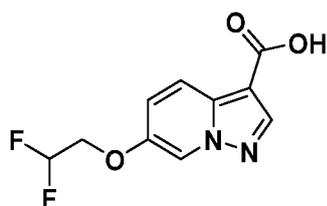


Промежуточное соединение 6А (150 мг, 0,465 ммоль) растворяли в THF (4 мл)/MeOH (4 мл) и добавляли TEA (0,324 мл, 2,33 ммоль). Реакционную смесь дегазировали (3 × вакуум/Ar) и затем добавляли палладий-на-угле (10% масс.) (49,5 мг, 0,0470 ммоль). Реакционную смесь снова дегазировали и перемешивали в атмосфере водорода (1 атм; баллон) в течение 1 часа. Pd-C отфильтровывали, используя мембранный фильтр, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 6В (100 мг, выход 95%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) m/z : 233,1 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,74 (br s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,81 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,48 - 2,44 (m, 1H), 1,44 - 1,37 (m, 2H), 1,06 - 0,98 (m, 2H).

Промежуточное соединение 6.

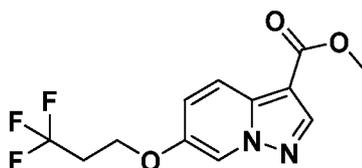
Промежуточное соединение 6В (0,050 г, 0,22 ммоль) суспендировали в MeCN (2,0 мл), затем добавляли 2,2-диметилоксиран (0,288 мл, 3,23 ммоль), K₂CO₃ (0,119 г, 0,861 ммоль) и воду (0,133 мл)). Реакционную смесь перемешивали при микроволновом облучении при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в MeOH (1 мл)/THF (1 мл) и добавляли LiOH (1 М водн.) (0,646 мл, 0,646 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при микроволновом облучении при 120°C в течение 15 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали обращенно-фазовой HPLC, получая промежуточное соединение 6 (0,037 г, выход 59%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) m/z : 291,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,34 (s, 1H), 7,90 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 3,81 (s, 2H), 2,63 (tt, J = 8,8, 5,6 Гц, 1H), 1,55 - 1,49 (m, 2H), 1,25 (с, 6H), 1,11 - 1,02 (m, 2H).

Промежуточное соединение 7. 6-(2,2-дифторэтокси)пиразоло-[1,5-а]пиридин-3-карбоновая кислота.



Этил-6-гидроксипиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилат (0,080 г, 0,39 ммоль) суспендировали в MeCN (3,0 мл), затем добавляли 2,2-дифторэтилтрифторметансульфонат (0,062 мл, 0,47 ммоль) и карбонат цезия (0,379 г, 1,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при микроволновом облучении при 120 °С в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в MeOH (1,5 мл)/THF (1,5 мл) и добавляли LiOH (1 М водн.) (1,94 мл, 1,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при микроволновом облучении при 120 °С в течение 15 мин. Реакционную смесь очищали препаративной HPLC, получая промежуточное соединение 7 (0,064 г, выход 68%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) m/z : 243,0 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР: (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 12,41 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 10,2 Гц, 1H), 7,43 (dd, *J* = 9,6, 2,5 Гц, 1H), 6,45 (tt, *J* = 54,3, 3,5 Гц, 1H), 4,44 (td, *J* = 14,6, 3,4 Гц, 2H). ¹⁹F-ЯМР: (471 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. -125,92 (с, 2F).

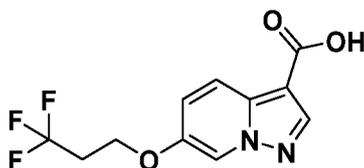
Промежуточное соединение 8. Метил-6-(3,3,3-трифторпропокси)пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилат.



Метил-6-гидроксипиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилат (0,100 г, 0,520 ммоль), 3,3,3-трифторпропан-1-ол (0,096 мл, 1,0 ммоль) и 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин (0,394 г, 1,56 ммоль) помещали в сосуд под давлением. Добавляли безводный толуол (5 мл) и три-*N*-бутилфосфин (0,390 мл, 1,56 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 140 °С при микроволновом облучении в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (1 мл), разбавляли EtOAc (50 мл), добавляли целит и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ISCO (загрузка твердого вещества на целите, градиент EtOAc/DCM 0-60%) с получением промежуточного соединения 8 (0,064 г, выход 42%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) m/z : 289,0 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР: (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 8,70 (d, *J* = 1,9 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,40 (dd, *J* = 9,6, 2,2 Гц, 1H), 4,33 (t, *J* = 5,9 Гц, 2H),

3,82 (с, 3H), 2,85 (qt, $J = 11,3, 5,8$ Гц, 2H). ^{19}F -ЯМР: (471 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. -63,03 (с, 3F).

Промежуточное соединение 9. Получение 6-(3,3,3-трифторпропокси)пиразоло-[1,5-*a*]пиридин-3-карбоновой кислоты



Промежуточное соединение 8 (0,675 г, 2,34 ммоль) растворяли в MeOH (24,0 мл)/THF (24,0 мл) и добавляли LiOH (7,03 мл, 7,03 ммоль). Реакционную смесь облучали при 100 °С в течение 15 мин, затем подкисляли 1,0 н. раствором HCl и затем экстрагировали EtOAc. Объединенные органические порции промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 9 (0,6 : 1 г, выход 95%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,41 (с, 1H), 8,18 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,14 - 8,10 (m, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 4,25 (т $J = 6,3$ Гц, 2H), 2,76 - 2,66 (m, 2H).

Промежуточное соединение 10. Получение метил-6-(бензилокси)-1-(дифторметил)-1*H*-индазол-3-карбоксилата

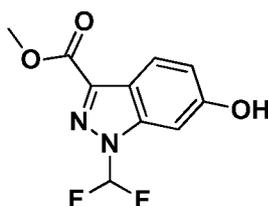


Метил-6-бензилокси-1*H*-индазол-3-карбоксилат в THF по каплям добавляли к суспензии NaH в THF и поддерживали при rt в течение 30 мин. Хлордифторметан затем барботировали в реакционную смесь, сосуд герметически закрывали и смесь нагревали до 70 °С в течение ночи. Охлажденную реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc и объединенные органические порции промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали на целите. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с получением промежуточного соединения 10 (75%). MS (ESI) m/z : 333,0 (M+H)⁺. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 8,46 - 8,15 (m, 1H), 8,05 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,55 - 7,51 (m, 3H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,22 (dd, $J = 9,0, 2,0$ Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,98 (с, 3H).

Промежуточное соединение 11. Получение 1-(диформетил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты



Промежуточное соединение 11А. Получение метил-1-(диформетил)-6-гидрокси-1H-индазол-3-карбоксилата

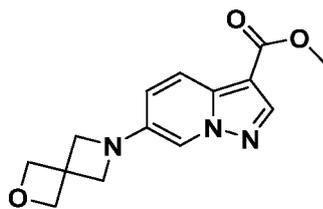


10% Pd-C (0,056 г, 0,053 ммоль) добавляли к промежуточному соединению 10 (0,176 г, 0,530 ммоль) в MeOH (15 мл)/EtOAc (5 мл) и подвергали воздействию атмосферы водорода (50 psi) в течение ночи. Суспензию фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением промежуточного соединения 11А. Данный материал переносили на следующую реакцию с дополнительной очисткой. MS (ESI) m/z : 242,9 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 11.

Раствор промежуточного соединения 11А (0,128 г, 0,529 ммоль) в CH₃CN (3 мл)/вода (0,2 мл) обрабатывали K₂CO₃ (0,292 г, 2,11 ммоль) и 2,2-диметилоксираном (1,408 мл, 15,86 ммоль) и облучали в микроволновом реакторе при 120 °C в течение 35 мин. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Органический слой отбрасывали. Оставшийся водный слой подкисляли 1,0 н. раствором HCl и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая промежуточное соединение 11 (0,063 г, 40% выход). MS (ESI) m/z : 300,9 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 12. Получение метил-6-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиразоло-[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата

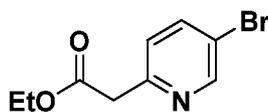


Метил-6-бромпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат (0,250 г, 0,980 ммоль), ацетат Pd(II) (0,013 г, 0,059 ммоль), BINAP (0,055 г, 0,088 ммоль) и карбонат цезия (0,798 г (2,45 ммоль) помещали в сосуд под давлением. Реакционную смесь дегазировали (3х вакуум/Ar) и затем добавляли толуол (3,3 мл) и 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан, соль 0.5 щавелевой кислоты (0,155 г, 1,08 ммоль). Реакционную смесь снова дегазировали и перемешивали при 120 °С в течение 16 часов. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0-85% EtOAc/DCM) с получением промежуточного соединения 12 (0,20 г, выход 73%) в виде не совсем белого твердого вещества. MS (ESI) m/z : 274,0 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР: (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,26 (s, 1H), 7,99 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,94 - 7,88 (m, 1H), 7,09 (dd, J = 9,4). 2,2 Гц, 1H), 4,72 (с, 4H), 4,04 (с, 4H), 3,79 (с, 3H).

Промежуточное соединение 13. Получение 6-бром-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-карбоновой кислоты



Промежуточное соединение 13А. Получение этил-2-(5-бромпиридин-2-ил)ацетата



5-Бром-2-иодпиридин (20 г, 70 ммоль) растворяли в диоксане (90 мл). Добавляли диэтилмалонат (13,54 г, 85,00 ммоль), Cs₂CO₃ (34,4 г, 106 ммоль) и пиколиновую кислоту (1,74 г, 14,1 ммоль). Суспензию тщательно дегазировали с помощью 3 циклов вакуумирования и обратного заполнения азотом. К реакционной смеси добавляли CuI (1,34 г, 7,04 ммоль) и перемешивали при 80 °С в атмосфере азота в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 500 мл воды, затем экстрагировали 100 мл EtOAc x 4. Объединенные органические порции концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в DMSO (250 мл) и

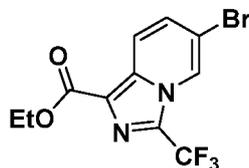
LiCl (2,99 г, 70,4 ммоль) в 10 мл воды. Реакционную смесь нагревали до 150 °С в течение 3 часов (наблюдение за выделением газа), добавляя LiCl (250 мг) в 1 мл воды каждые 30 мин, пока в LCMS не наблюдалось двойное декарбоксилирование. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 500 мл воды, затем экстрагировали EtOAc 2 x 200 мл. Объединенные органические слои концентрировали и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с линейным градиентом от 0% до 100% EtOAc. Этил-2-(5-бромпиридин-2-ил)ацетат (12 г, выход 70%) выделяли в виде желтого масла. MS (ESI) m/z : 245,9 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 13В. Получение (Z)-этил-2-(5-бромпиридин-2-ил)-2-(гидроксиимино)ацетата



Этил-2-(5-бромпиридин-2-ил)ацетат (12 г, 49 ммоль) растворяли в HOAc (60 мл). К эфиру по каплям добавляли NaNO₂ (3,39 г, 49,2 ммоль) в воде (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 1 часа и затем концентрировали до масла. Остаток разбавляли 500 мл воды и добавляли карбонат калия до достижения pH 7-8, после чего выпадало в осадок белое твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывали и сушили, чтобы выделить (Z)-этил-2-(5-бромпиридин-2-ил)-2-(гидроксиимино)ацетат (12 г, выход 89%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) m/z : 275,0 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 13С. Получение этил-6-бром-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-карбоксилата



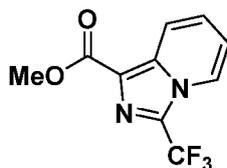
(E)-этил-2-(5-бромпиридин-2-ил)-2-(гидроксиимино)ацетат (4,5 г, 16 ммоль) растворяли в THF (50 мл) и добавляли TFA (6,25 мл). Порциями добавляли цинк (2,16 г, 33,0 ммоль) и затем TFAA (4,7 мл, 33,0 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через целит® и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в пиридине (25 мл) и добавляли TFAA (4,7 мл, 33,0 ммоль). После около 1 часа при 60°C реакционную смесь концентрировали и очищали

хроматографией на силикагеле, элюируя с линейным градиентом EtOAc от 0 до 100% в гексане. Этил-6-бром-3-(трифторметил)имидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбоксилат (5,0 г, выход 90%) выделяли в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) m/z : 337,0 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 13.

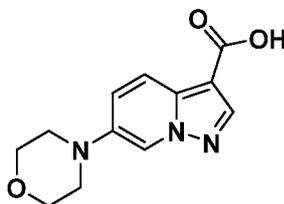
Этил-6-бром-3-(трифторметил)имидазо[1,5-]пиридин-1-карбоксилат (1,4 г, 4,2 ммоль) растворяли в MeOH (50 мл) и осторожно добавляли NaOH (0,166 г, 4,15 ммоль), растворенный в воде (10 мл). Через 1 час при rt реакция была завершена, и твердое вещество выпало в осадок. Реакционную смесь концентрировали до около половины исходного объема при пониженном давлении и фильтровали. Твердое вещество сушили в вакууме, получая промежуточное соединение 13 (1,1 г, выход 86%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) m/z : 310,8 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 14. Получение метил-3-(трифторметил)имидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбоксилата



Промежуточное соединение 14 синтезировали таким же образом, как промежуточное соединение 13С, путем замены 5-бром-2-иодпиридина 2-иодпиридином. (ESI) m/z : 244,9 (M+H)⁺.

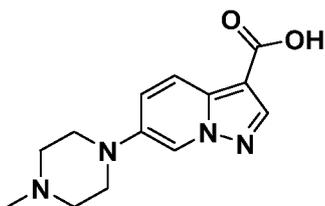
Промежуточное соединение 15. Получение 6-морфолинопиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-карбоновой кислоты



Метил-6-бромпиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилат (0,100 г, 0,392 ммоль), ацетат Pd(II) (5,3 мг, 0,024 ммоль), BINAP (0,022 г, 0,035 ммоль) и карбонат цезия (0,192 г, 0,588 ммоль) помещали в сосуд под давлением. Реакционную смесь дегазировали (3 × вакуум/Ar), затем добавляли толуен (2 мл) и морфолин (0,044 мл, 0,51 ммоль). Реакционную смесь снова дегазировали и перемешивали при 160 °С при микроволновом облучении в течение 30 мин. Добавляли дополнительное количество ацетата Pd(II) (5,3

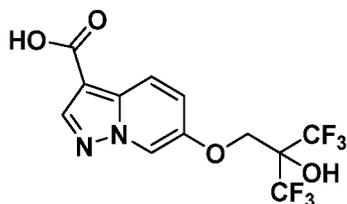
мг, 0,024 ммоль), BINAP (0,022 г, 0,035 ммоль) и морфолина (0,044 мл, 0,51 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин при 160 °С. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH (2,0 мл)/THF (2,0 мл) и добавляли LiOH (1 М водный раствор) (1,18 мл, 1,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при микроволновом облучении при температуре 120 °С в течение 15 мин. Реакционную смесь подкисляли TFA, затем растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной HPLC с получением промежуточного соединения 15 (0,023 г, выход 24%) в виде не совсем белого твердого вещества. (ESI) m/z : 248,0 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР: (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 12,29 (br s, 1H), 8,27 - 8,20 (m, 2H), 7,92 (d, $J = 9,4$ Гц, 1H), 7,58 (dd, $J = 9,6, 2,2$ Гц, 1H), 3,81 - 3,73 (m, 4H), 3,17 - 3,07 (m, 4H).

Промежуточное соединение 16. Получение 6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиразоло-[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты, TFA



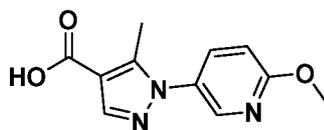
Метил-6-бромпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат (0,050 г, 0,20 ммоль), 1-метилпиперазин (0,044 мл, 0,39 ммоль), BINAP (11 мг, 0,018 ммоль), Pd(II)ацетат (2,6 мг, 0,012 ммоль) и карбонат цезия (0,16 г, 0,49 ммоль) помещали в сосуд под давлением. Реакционную смесь дегазировали (3 × вакуум/Ar), затем добавляли толуен (1 мл). Реакционную смесь снова дегазировали и перемешивали при 160 °С при микроволновом облучении в течение 30 мин. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в MeOH (1,0 мл)/THF (1,0 мл) и добавляли LiOH (1 М водн.) (0,59 мл, 0,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при микроволновом облучении при 120 °С в течение 15 мин. Смесь подкисляли TFA, растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали препаративной HPLC, получая промежуточное соединение 16 (0,015 г, 20%-ный выход) в виде белого твердого вещества. (ESI) m/z : 261,0 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР: (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,81 (br s, 1H), 8,41 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 7,59 (dd, $J = 9,8, 2,1$ Гц, 1H), 3,84 (br d, $J = 12,9$ Гц, 2H), 3,54 (br d, $J = 11,8$ Гц, 2H), 3,21 (br d, $J = 9,4$ Гц, 2H), 3,03 (ушир. t, $J = 12,2$ Гц, 2H), 2,87 (c, 3H).

Промежуточное соединение 17. Получение 6-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(трифторметил)пропокси)пирозоло-[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты

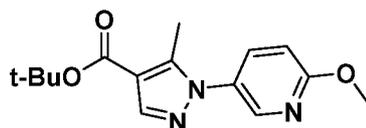


Метил-6-гидроксипирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат (0,200 г, 1,04 ммоль) суспендировали в MeCN (10 мл), затем добавляли 2,2-бис(трифторметил)оксиран (0,138 мл, 1,15 ммоль), K₂CO₃ (0,432 г, 3,12 ммоль) и воду (0,667 мл). Реакционную смесь перемешивали при микроволновом облучении при 120 °С в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в MeOH (4,0 мл)/THF (4,0 мл) и добавляли LiOH (1 М водн.) (3,12 мл, 3,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при микроволновом облучении при температуре 150 °С в течение 15 мин. Реакционную смесь подкисляли TFA, фильтровали и очищали препаративной HPLC, получая промежуточное соединение 17 (210 мг, выход 56%) в виде белого твердого вещества. (ESI) *m/z*: 359,0 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 12,43 (br s, 1H), 8,81 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,00 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7,38 (dd, J = 9,6, 2,2 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H). ¹⁹F-ЯМР: (471 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. -74,51 (с, 3F).

Промежуточное соединение 18. Получение 6-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(трифторметил)пропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты



Промежуточное соединение 18А. трет-бутил-1-(6-метоксипиридин-3-ил)-5-метил-1Н-пирозол-4-карбоксилат



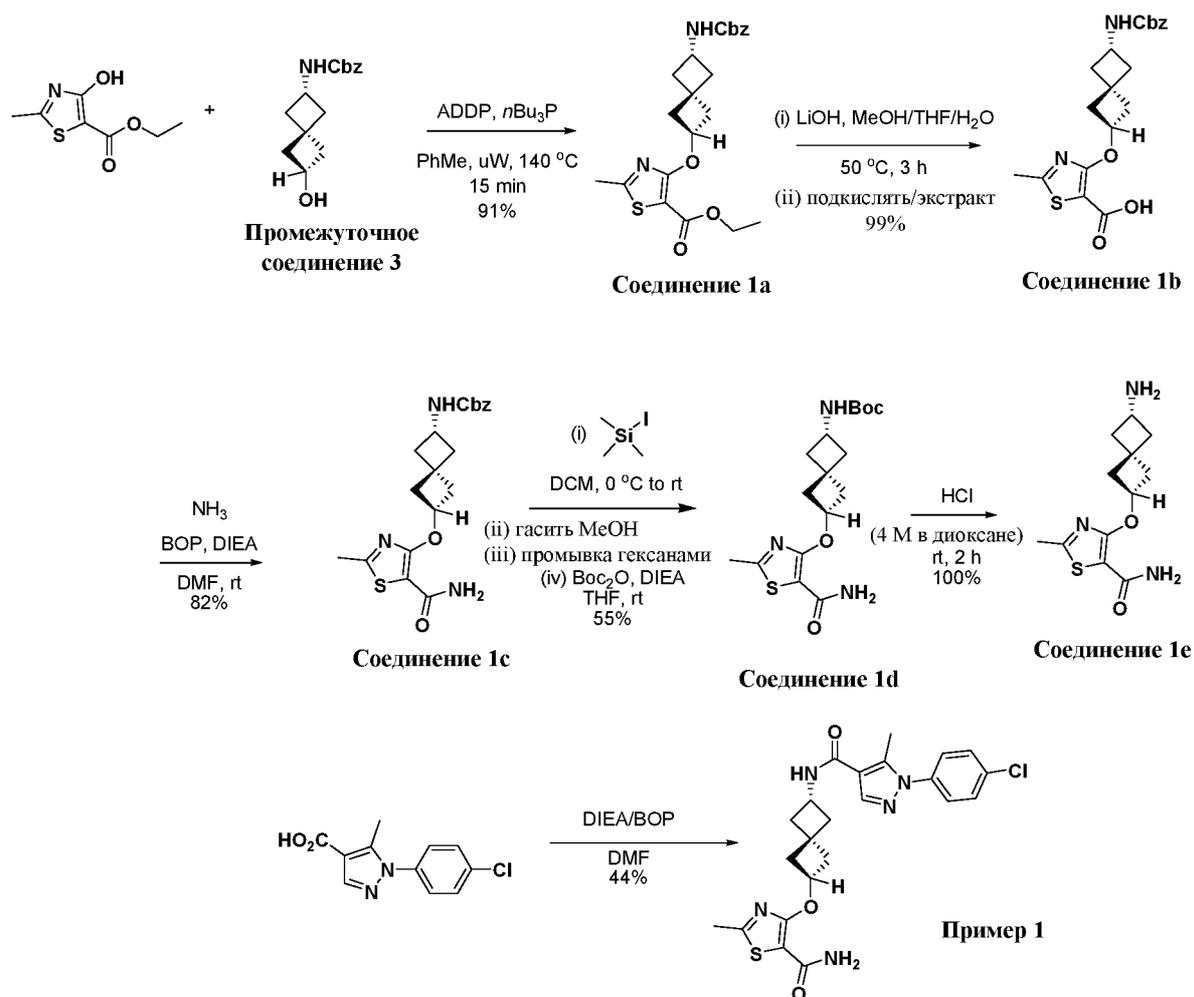
К раствору 5-гидразинил-2-метоксипиридина, HCl (82 мг, 0,47 ммоль) в ацетонитриле (2,3 мл) добавляли (*E*)-трет-бутил-2-((диметиламино)метил)-3-оксобутаноат (100 мг, 0,469 ммоль) и TEA (65,4 мкл, 0,469 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при rт в течение ночи. Раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (градиент

0-50% этилацетат/гексаны) с получением промежуточного соединения 18А (61 мг, выход 45%) в виде светло-желтого масла. (ESI) m/z : 290,1 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,24-8,17 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 8,8, 2,6 Гц, 1H), 6,86 (dd, J = 8,8, 0,7 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 1,58 (с, 9H).

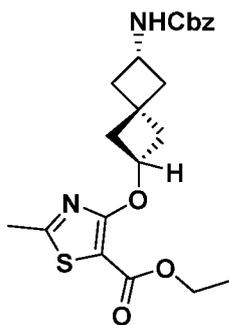
Промежуточное соединение 18.

К раствору промежуточного соединения 18А (61 мг, 0,21 ммоль) в DCM (2,5 мл), добавляли TFA (0,487 мл, 6,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 4,5 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 18 (59 мг, 80%). (ESI) m/z : 234,0 (M+H)⁺.

Пример 1. Получение 4-(((aR)-6-(1-(4-хлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-2-метилтиазол-5-карбоксамидо

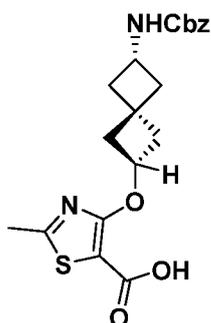


Пример 1А. Этил-4-(((aR)-6-(((бензилокси)карбонил)амино)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-2-метилтиазол-5-карбоксилат



Этил-4-гидрокси-2-метилтиазол-5-карбоксилат (118 мг, 0,631 ммоль), бензил((*aS*)-6-гидроксиспиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат (150 мг, 0,574 ммоль) и 1,1'-(азидодикарбонил)дипиперидин (434 мг, 1,72 ммоль) помещали в сосуд под давлением. Добавляли безводный толуол (12 мл) и три-*N*-бутилфосфин (0,430 мл, 1,72 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 140 °С при микроволновом облучении в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (5 мл) и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (0-40% градиент EtOAc/DCM), получая Пример 1А (230 мг, выход 91%) в виде бесцветной пленки. MS (ESI) *m/z*: 431,1 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,41 - 7,29 (m, 5H), 5,16 - 5,10 (m, 1H), 5,08 (br s, 2H), 4,82 (br d, *J* = 6,1 Гц, 1H), 4,27 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,68 - 2,61 (m, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,55 - 2,49 (m, 1H), 2,48 - 2,39 (m, 2H), 2,29 (td, *J* = 11,3, 7,4 Гц, 2H), 1,99 - 1,86 (m, 2H), 1,33 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H)

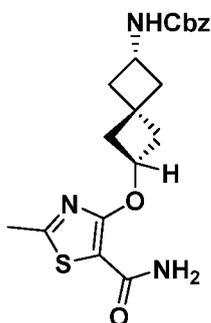
Пример 1В. 4-(((*aR*)-6-(((бензилокси)карбонил)амино)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-2-метилтиазол-5-карбоновая кислота



Пример 1А (225 мг, 0,523 ммоль) растворяли в MeOH (3,0 мл)/THF (3,0 мл) и добавляли LiOH (1 М водн.) (1,57 мл, 1,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 3 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток суспендировали в воде (~ 10 мл), добавляли EtOAc (10 мл), и смесь медленно подкисляли с помощью HCl (1 М водн.) (1,57 мл, 1,57 ммоль). Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (2 × 15 мл). Объединенные органические фракции

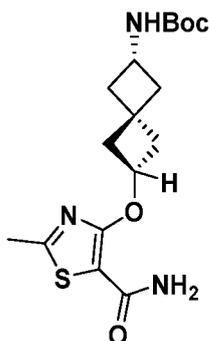
промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме, получая Пример 1В (210 мг, выход 99%) в виде не совсем белого твердого вещества. MS (ESI) *m/z*: 403,1. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7,50 (br d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,41 - 7,25 (m, 5H), 5,07 - 5,00 (m, 1H), 5,00 - 4,93 (m, 2H), 3,89 (sxt, *J* = 7,9 Гц, 1H), 2,58 (c, 3H), 2,56 - 2,53 (m, 1H), 2,41 - 2,29 (m, 2H), 2,27 - 2,20 (m, 1H), 2,15 - 2,10 (m, 1H), 2,09 - 2,04 (m, 1H), 2,01 - 1,94 (m, 2H)

Пример 1С. Бензил((аR)-6-((5-карбамоил-2-метилтиазол-4-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат



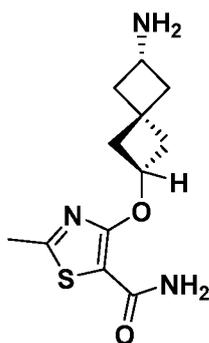
Пример 1В (208 мг, 0,517 ммоль) растворяли в безводном DMF (2 мл), затем обрабатывали аммиаком (0,5 М в диоксане) (3,10 мл, 1,55 ммоль) и DIEA (0,451 мл, 2,58 ммоль) с последующим ВОР (297 мг, 0,672 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (1,0 мл) и растворитель удаляли при пониженном давлении. К полутвердому остатку добавляли EtOAc (100 мл) и воду (50 мл) и реакционную смесь энергично перемешивали в течение 15 мин. Органическую фазу отделяли, промывали водой (2 раза), насыщенным соевым раствором (1), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал перерастворяли в EtOAc (100 мл), промывали NaHCO₃ (водный насыщенный), водой и насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали, получая Пример 1С (171 мг, выход 82%) в виде не совсем белого твердого вещества. MS (ESI) *m/z*: 402,1. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7,53 (br s, 1H), 7,50 (br d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,41 - 7,28 (m, 5H), 6,80 (br s, 1H), 5,08 (quin, *J* = 7,0 Гц, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,95-3,84 (m, 1H), 2,57 (c, 3H), 2,40-2,30 (m, 3H), 2,28 - 2,16 (m, 3H), 2,03 - 1,93 (m, 2H)

Пример 1D. трет-бутил((аR)-6-((5-карбамоил-2-метилтиазол-4-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат



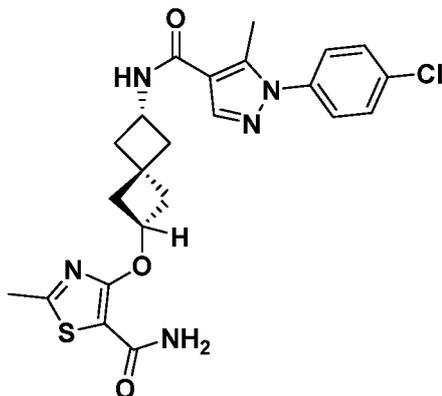
Пример 1С (171 мг, 0,426 ммоль) растворяли в DCM (5 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и добавляли по каплям иодтриметилсилан (0,174 мл, 1,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, затем охлаждающую баню убирали и реакционную смесь перемешивали при rt в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и осторожно гасили добавлением MeOH (3 мл). Летучие растворители удаляли при пониженном давлении и остаток суспендировали ультразвуком в смеси EtOAc/гексаны (1:1, ~ 30 мл). Растворитель декантировали и оставшиеся твердые вещества/смола снова обрабатывали ультразвуком EtOAc/гексаны (1:1, ~ 30 мл). Растворитель декантировали и остаток растворяли в метаноле и затем концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого твердого вещества, которое растворяли в безводном THF (5 мл), затем добавляли ди-*tert*-бутилкарбонат (0,347 мл, 1,50 ммоль) с последующим добавлением DIEA (0,327 мл, 1,87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (1 мл), концентрировали при пониженном давлении и очищали флэш-хроматографией (градиент 20-100% EtOAc/гексан) с получением Примера 1D (76 мг, выход 55 %) в виде белой пены. MS (ESI) m/z : 368,1. $^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 7,52 (br s, 1H), 7,05 (br d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,80 (br s, 1H), 5,07 (quin, $J = 7,1$ Гц, 1H), 3,90 - 3,77 (m, 1H), 2,57 (c, 3H), 2,38 - 2,31 (m, 1H), 2,31 - 2,25 (m, 1H), 2,25 - 2,14 (m, 3H), 1,95 (q, $J = 9,7$ Гц, 2H), 1,36 (c, 8H)

Пример 1Е. 4-(((*aR*)-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-2-метилтиазол-5-карбоксамид



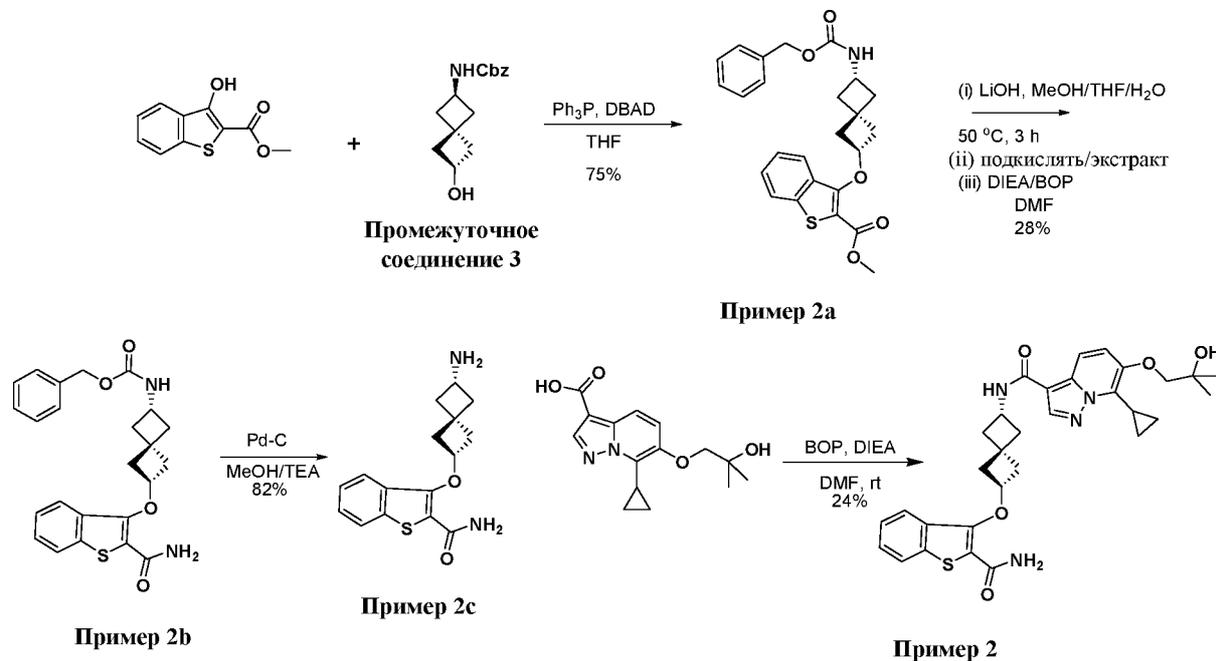
Пример 1D (76 мг, 0,21 ммоль) растворяли в HCl (4 М в диоксане) (3 мл, 12,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при *rt* в течение 2 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток выпаривали совместно с Et₂O (2x10 мл) с получением примера 1E (63 мг, выход 100%) в виде соли HCl. MS (ESI) *m/z*: 368,1. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,10 (br s, 2H), 7,56 (br s, 1H), 6,80 (br s, 1H), 5,08 (quin, *J* = 7,0 Гц, 1H), 3,74 - 3,66 (m, 1H), 3,64 - 3,52 (m, 3H), 3,52 - 3,43 (m, 1H), 2,46 - 2,40 (m, 1H), 2,39 - 2,33 (m, 1H), 2,31 - 2,24 (m, 3H), 2,24 - 2,16 (m, 2H).

Пример 1

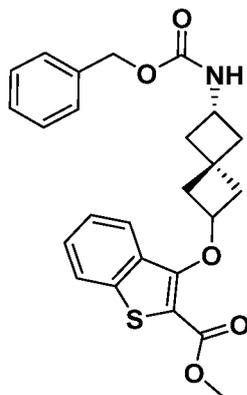


К примеру 1E (10 мг, 0,037 ммоль) и 1-(4-хлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоте (13,7 мг, 0,0580 ммоль) в DMF (880 мкл) добавляли DIEA (46,0) мкл, 0,264 ммоль) с последующим добавлением BOP (25,7 мг, 0,0580 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при *rt* в течение 4 ч, затем гасили добавлением нескольких капель воды, разбавляли метанолом, фильтровали и очищали на препаративной HPLC с получением Примера 1 (11 мг, 44%) в виде белого порошка, MS (ESI) *m/z*: 486,0. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,20 (s, 1H), 7,92 (br s, 1H), 7,75 - 7,43 (m, 3H), 7,33 - 7,15 (m, 1H), 6,60 - 6,25 (m, 3H), 3,59 (br d, *J* = 6,1 Гц, 2H), 3,19 (br s, 1H), 2,70 (c, 3H), 2,55 (c, 3H), 1,65 (d, *J* = 6,8 Гц, 2H) 1,02 (d, *J* = 6,3 Гц, 3H).

Пример 2. Получение *N*-((*aR*)-6-((2-карбамоилбензо[*b*]тиофен-3-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло-[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксамид



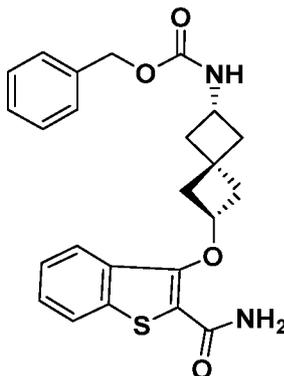
Пример 2А. Метил-3-(((*aR*)-6-(((бензилокси)карбонил)амино)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)бензо[*b*]тиофен-2-карбоксилат



К перемешиваемому раствору метил-3-гидроксибензо[*b*]тиофен-2-карбоксилата (100 мг, 0,480 ммоль), бензил((*aS*)-6-гидрокси-спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата (125 мг, 0,480 ммоль) и трифенилфосфина (3 ммоль/г смолы, 478 мг, 1,44 ммоль) в THF (2 мл) при *rt* добавляли ди-трет-бутилазодикарбоксилат (339 мг, 1,44 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 50 °С в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали, промывали этилацетатом и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (градиент 0-100% EtOAc/гексаны), получая Пример 2А (162 мг, выход 75%) в виде прозрачного

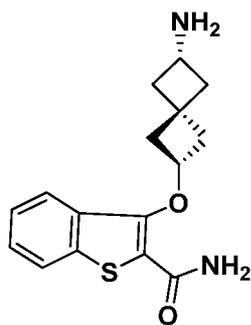
стекла. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ 7,90 - 7,84 (m, 1H), 7,77 (dt, $J = 8,1, 0,9$ Гц, 1H), 7,50 (ddd, $J = 8,2, 7,0, 1,3$ Гц, 1H) 7,43 (ddd, $J = 8,0, 7,0, 1,0$ Гц, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 4,96 (quin, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,88 - 4,78 (m, 1H), 3,94 (c, 3H), 2,63 - 2,31 (m, 7H), 2,04 - 1,84 (m, 2H).

Пример 2В. Бензил((*aR*)-6-((2-карбамоилбензо[*b*]тиофен-3-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат



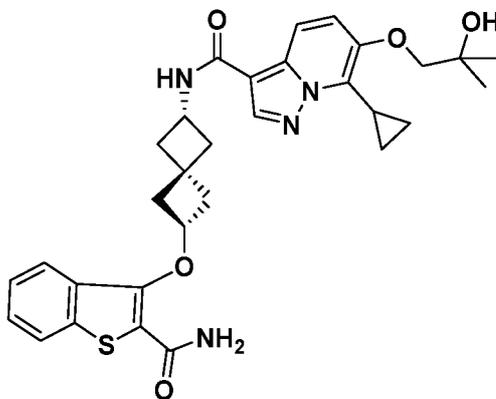
К раствору примера 2А (162 мг, 0,359 ммоль) в THF (1 мл) и MeOH (0,3 мл) добавляли LiOH (1 М водн.) (1,8 мл, 1,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток суспендировали в воде (~ 10 мл), добавляли EtOAc (10 мл) и смесь медленно подкисляли HCl (1 М водн.) (1,57 мл, 1,57 ммоль) (pH ~ 3,0). Органическую фазу отделяли и водн. фазу экстрагировали EtOAc (2 × 15 мл). Объединенные органические фракции промывали насыщенным солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и фильтровали. Растворитель удаляли, получая белое твердое вещество, которое растворяли в DMF (2 мл) и последовательно обрабатывали NATU (164 мг, 0,431 ммоль), аммиаком (0,5 М в диоксане, 2,87 мл, 1,44 ммоль) и Et_3N (0,250 мл, 1,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 1 ч, затем гасили MeOH (1,0 мл), и большинство растворителя удаляли при пониженном давлении. К полученному полутвердому остатку добавляли EtOAc (100 мл) и воду (50 мл), и смесь энергично перемешивали в течение 15 мин. Органическую фазу отделяли, промывали водой (2 раза), насыщенным солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (градиент 0-100% гексаны/EtOAc), получая Пример 2В (44 мг, 28%) в виде белой пены. MS (ESI) m/z : 437,0.

Пример 2С. 3-(((*aR*)-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)окси)бензо[*b*]тиофен-2-карбоксамид



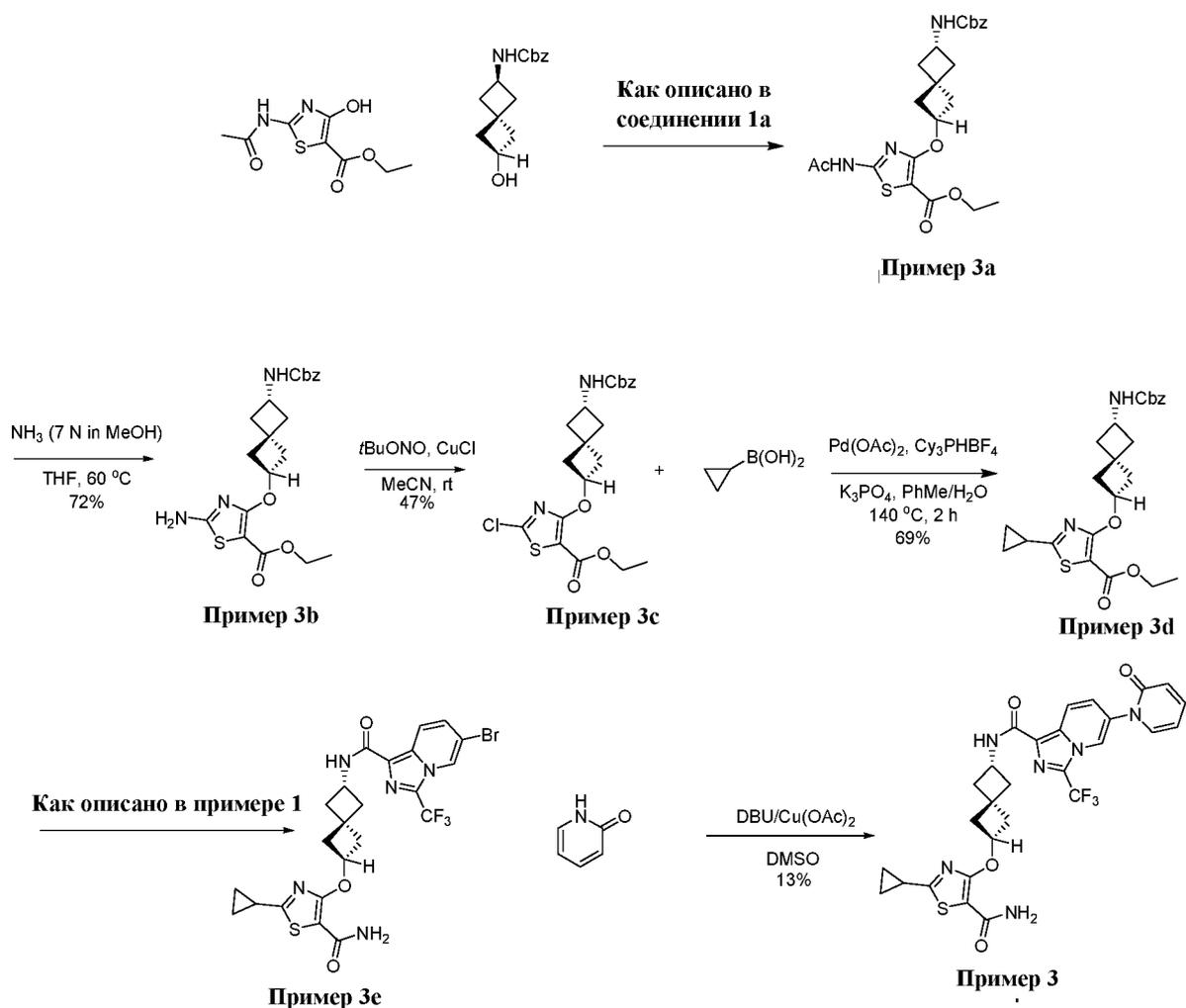
Пример 2В (44 мг, 0,101 ммоль) растворяли в THF (2 мл) и MeOH (2 мл) и обрабатывали TEA (0,070 мл, 0,504 ммоль). Добавляли 10% Pd-C (22 мг, 0,021 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (баллон) в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали MeOH. Фильтрат концентрировали с получением Примера 2С (25 мг, 82%) в виде не совсем белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI) m/z : 303,0.

Пример 2. N-((*aR*)-6-((2-Карбамоилбензо[*b*]тиофен-3-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пирозоло-[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксамид

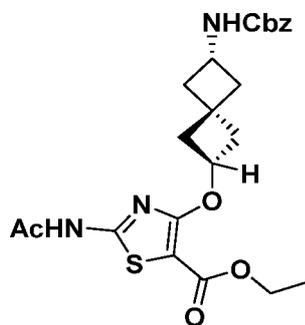


Следуя процедуре, аналогичной описанной для примера 1, в примере 2С получали пример 2 (6,0 мг, 24%) в виде бесцветной пленки. MS (ESI) m/z : 575,2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,48 (s, 1H), 8,24 (br d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,02 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 7,96 (br d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,86 (br d, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,55 - 7,42 (m, 3H), 7,39 (br s, 1H), 4,97 - 4,86 (m, 1H), 4,40 - 4,29 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,59 (br t, $J = 5,5$ Гц, 2H), 2,44 - 2,27 (m, 5H), 2,20 - 2,00 (m, 2H), 1,55 - 1,38 (m, 2H), 1,24 (c, 6H), 1,08 - 1,02 (m, 2H)

Пример 3. Получение 2-циклопропил-4-(((aR)-6-(6-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)тиазол-5-карбоксамид



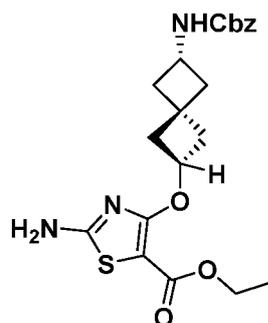
Пример 3А. Этил-2-ацетиламино-4-(((aR)-6-(((бензилокси)карбонил)амино)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)тиазол-5-карбоксилат



Пример 3А получали из этилового эфира 2-ацетиламино-4-гидрокситиазол-5-карбоновой кислоты (*PCT Int. Appl.*, 2005075470), следуя способу, аналогичному тому, который описан для примера 1А (197 мг, выход 73%), в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) *m/z*: 574,1. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,80 (s, 1H), 7,41 - 7,29 (m, 5H),

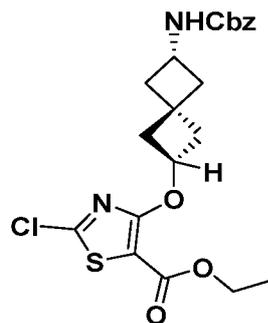
5,09 (br s, 2H), 4,96 (quin, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,84 (br d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 4,27 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4,14 - 4,07 (m, 1H), 2,58 (dt, $J = 11,3, 5,6$ Гц, 1H), 2,52 - 2,44 (m, 1H), 2,41 (td, $J = 12,0, 6,6$ Гц, 2H), 2,31 - 2,25 (m, 4H), 1,98 - 1,87 (m, 2H), 1,35 - 1,30 (m, 3H).

Пример 3В. Этил-2-амино-4-(((aR)-6-(((бензилокси)карбонил)амино)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)тиазол-5-карбоксилат



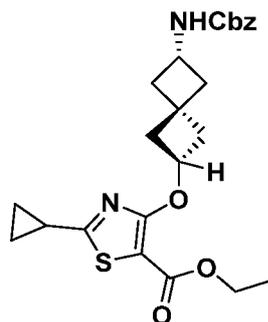
Пример 3А (165 мг, 0,35 ммоль) растворяли в THF (1 мл) и добавляли аммиак (7 М в MeOH, 0,996 мл, 6,97 ммоль). Реакционную смесь закрывали и перемешивали при 60 °С. Через 16 часов добавляли еще аммиак (7 М в MeOH) (0,996 мл, 6,97 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 дней. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл), промывали водой (2 раза), насыщенным солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением Примера 3В (108 мг, 72%) в виде масла янтарного цвета. MS (ESI) m/z : 432,1. ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 7,96 (s, 2H), 7,49 (br d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,39-7,27 (m, 5H), 4,98 (s, 2H), 4,05 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,94 - 3,85 (m, 1H), 2,34-2,29 (m, 1H), 2,28 (br dd, $J = 10,2, 2,8$ Гц, 1H), 2,25 - 2,19 (m, 1H), 2,10 - 2,05 (m, 1H), 2,03 (br dd, $J = 11,8, 7,4$ Гц, 1H), 1,99 - 1,90 (m, 3H), 1,17 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H)

Пример 3С. Этил-4-(((aR)-6-(((бензилокси)карбонил)амино)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-2-хлортиазол-5-карбоксилат



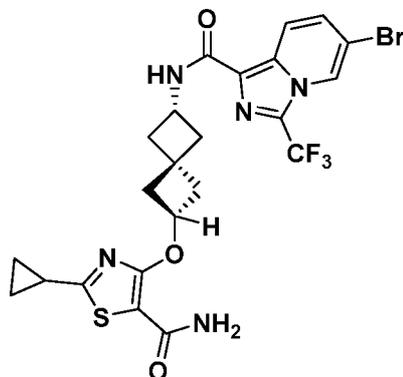
Пример 3В (0,107 г, 0,248 ммоль) растворяли в безводном MeCN (5,0 мл) и добавляли хлорид меди(I) (0,029 г, 0,298 ммоль) и затем *трет*-бутилнитрит (0,044 мл, 0,372 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток суспендировали в EtOAc (50 мл)/HCl (25 мл, 1 н. водн.) и перемешивали при rt в течение 15 мин. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и фильтровали. EtOAc удаляли при пониженном давлении и остаток очищали флэш-хроматографией (градиент 0-5,0% EtOAc/гексаны), получая Пример 3С (0,053 г, выход 47%) в виде бесцветной пленки. MS (ESI) *m/z*: 451,1. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7,51 (br d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,41 - 7,27 (m, 5H), 5,05-5,00 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,21 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,96 - 3,85 (m, 1H), 2,61 - 2,54 (m, 1H), 2,44 - 2,37 (m, 1H), 2,36 - 2,29 (m, 1H), 2,29 - 2,21 (m, 1H), 2,18 - 2,13 (m, 1H), 2,10 (dd, *J* = 12,0, 7,3 Гц, 1H), 2,03 - 1,93 (m, 2H), 1,25 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

Пример 3d. Этил-4-(((*aR*)-6-(((бензилокси)карбонил)амино)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-2-циклопропилтиазол-5-карбоксилат



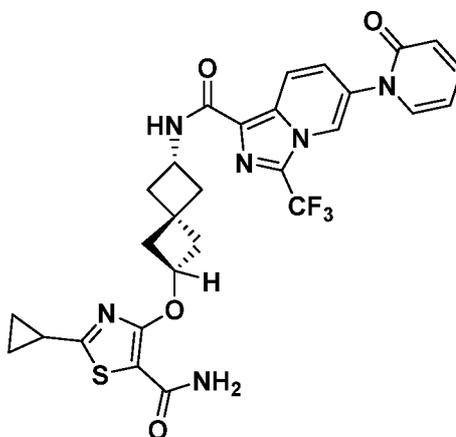
Пример 3С (100 мг, 0,222 ммоль), циклопропилбороновую кислоту (114 мг, 1,33 ммоль), ацетат палладия (II) (9,96 мг, 0,044 ммоль), тетрафторборат трициклогексилфосфония (32,7 мг, 0,089 ммоль) и фосфорную кислоту, калиевую соль (188 мг (0,887 ммоль) помещали в сосуд с давлением и смесь дегазировали (3X Ag/вакуум). Реакционную смесь объединяли с толуолом (1,0 мл) и водой (0,2 мл) и закрывали. Реакционную смесь нагревали до 150 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (градиент 0-100% EtOAc/гексаны), получая Пример 3D (70 мг, 69%) в виде светло-коричневого твердого вещества. MS (ESI) *m/z*: 457,1. ¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,43 - 7,30 (m, 5H), 5,13 - 5,08 (m, 2H), 5,09 - 5,03 (m, 1H), 4,86 (br d, *J* = 6,6 Гц, 1H), 4,28 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,61 (br d, *J* = 5,5 Гц, 1H), 2,56 - 2,47 (m, 1H), 2,47 - 2,39 (m, 2H), 2,35 - 2,24 (m, 2H), 2,22 - 2,12 (m, 1H), 2,00 - 1,88 (m, 2H), 1,28 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,17 (dt, *J* = 8,1, 3,0 Гц, 2H), 1,13 - 1,07 (m, 2H).

Пример 3Е. 4-(((*aR*)-6-(6-бром-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-2-циклопропилтиазол-5-карбоксамид



Пример 3Е (90 мг, 25%) получали из примера 3D, следуя аналогичной процедуре, описанной для Примера 2. MS (ESI) m/z : 584,7.

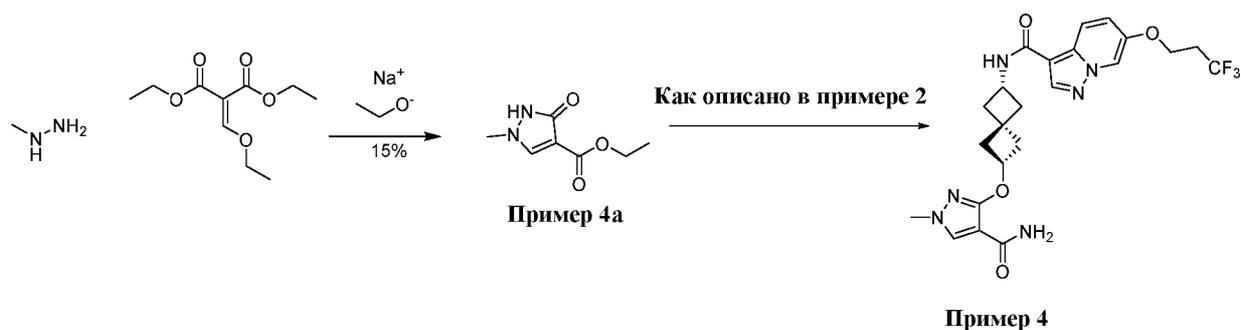
Пример 3. 2-Циклопропил-4-(((*aR*)-6-(6-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-(трифторметил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)тиазол-5-карбоксамид



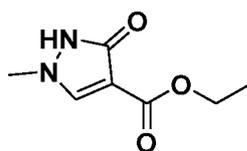
Смесь пиридин-2-(1H)-она (4,9 мг, 0,051 ммоль) и безводного ацетата меди(II) (4,7 мг, 0,026 ммоль) растворяли в сухом DMSO (1,0 мл). Реакционную смесь последовательно обрабатывали примером 3е (15 мг, 0,026 ммоль) и DBU (7,68 мкл, 0,051 ммоль). Сосуд закрывали и смесь нагревали в течение 1 ч при 140 °С на масляной бане. Реакционной смеси давали остыть до температуры окружающей среды, разбавляли метанолом и фильтровали через целит. Затем смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной HPLC (метод C), получая Пример 3 (2,0 мг, 13%) в виде прозрачного стекла. MS (ESI) m/z : 599,1. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,85 (s, 1H), 8,56 (br d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 8,36 (br d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 7,77 (br d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 7,59 (br t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,53 - 7,42 (m, 2H), 6,80 (br s, 1H), 6,55 (br d, $J = 9,2$ Гц, 1H) 6,40 (br t, $J = 6,7$ Гц, 1H), 5,07 (br

t, $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,56 - 4,35 (m, 1H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 2,47 - 2,16 (m, 7H), 1,23 - 1,10 (m, 2H), 0,99 (br s, 2H)

Пример 4. Получение *N*-((*aR*)-6-((4-карбамоил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(3,3,3-трифторпропокси)пиразол[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксамид



Пример 4А. Этил-1-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-карбоксилат

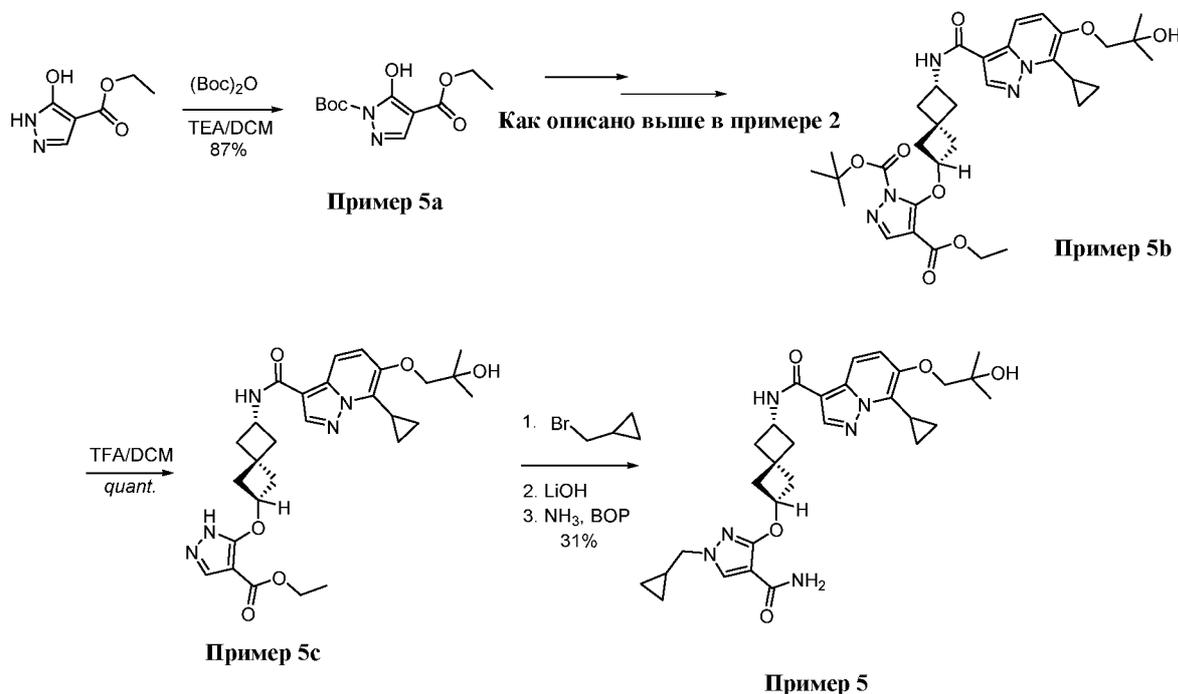


Этиоксид натрия (21% в EtOH, 4,66 мл, 12,5 ммоль), диэтилетоксиметиленмалонат (1,26 мл, 6,24 ммоль) и метилгидразин (0,33 мл, 6,24 ммоль) объединяли в пробирке, предназначенной для обработки в микроволновой печи, и закрывали. Раствор нагревали микроволновым излучением при 60 °С в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь объединяли с 2 н. раствором HCl (25 мл). Полученные твердые вещества отфильтровывали и промывали холодной водой, получая Пример 4А (0,16 г, 15% выход). MS (ESI) m/z : 171,0. ^1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ 7,54 (s, 1H), 4,32 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,76 (с, 3H), 1,35 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

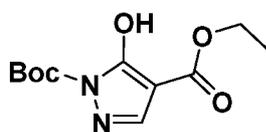
Пример 4.

Пример 4 получали из примера 4А, следуя процедуре, аналогичной описанной для примера 2. MS (ESI) m/z : 507,2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,52 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 8,08 (d, $J = 9,5$ Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,31 - 7,19 (m, 1H), 7,06 (br s, 1H), 6,55 (br s, 1H), 4,87 (t, $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,42 - 4,32 (m, 1H), 4,28 (t, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,67 (с, 3H), 2,86 - 2,76 (m, 2H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,47 - 2,37 (m, 2H), 2,36 - 2,28 (m, 1H), 2,26 - 2,09 (m, 4H)

Пример 5. Получение *N*-((*aR*)-6-((4-карбамоил-1-(циклопропилметил)-1*H*-пирозол-3-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пирозоло[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксамида

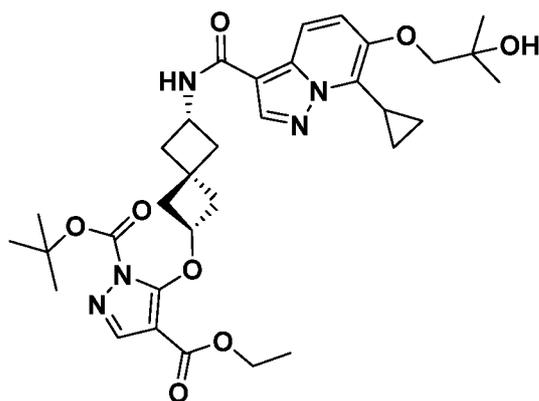


Пример 5А. 1-(*tert*-бутил)-4-этил-5-гидрокси-1*N*-пиразол-1,4-дикарбоксилат



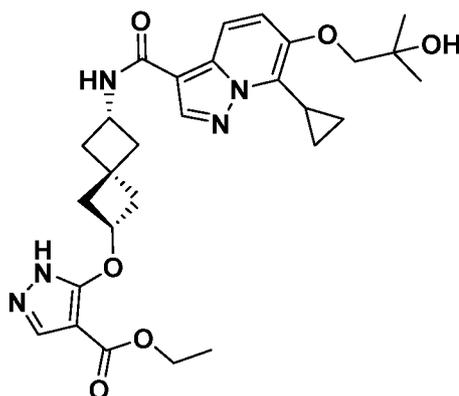
К суспензии этил-5-гидрокси-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (0,5 г, 3,20 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли раствор Вос-ангирида (0,743 мл, 3,20 ммоль) и Et₃N (0,491 мл, 3,52 ммоль) при *rt*. Через 3 часа реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученное твердое вещество растирали в эфире с получением Примера 5А (717 мг, выход 87%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) *m/z*: 257,1. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,33 (s, 1H), 4,36 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,65 (с, 9H), 1,37 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

Пример 5В. 1-(*tert*-бутил)-4-этил-5-(((*aR*)-6-(7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пирозоло-[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-1*H*-пиразол-1,4-дикарбоксилата



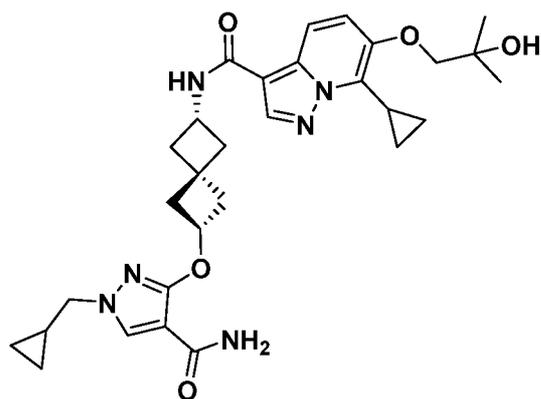
Пример 5В получали из Примера 5А, следуя процедуре, аналогичной описанной для примера 2 (120 мг, 53%). MS (ESI) m/z : 638,3.

Пример 5С. Этил-5-(((*aR*)-6-(7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпрокси)пиразоло-[1,5-а]пиридин-3-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-1Н-пиразол-4-дикарбоксилат



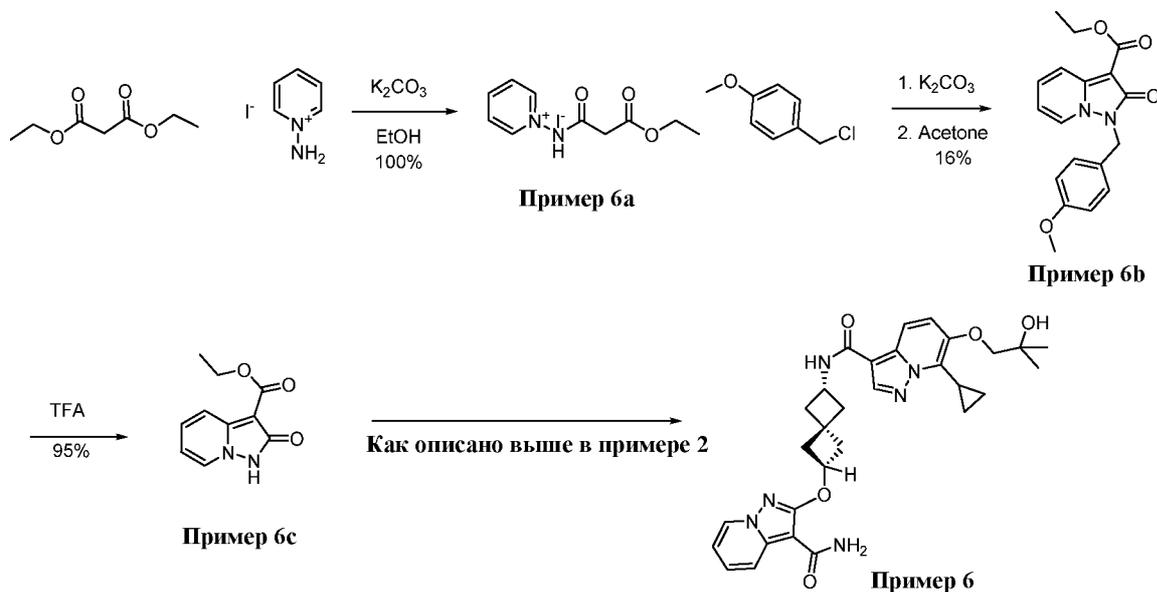
Раствор Примера 5В (100 мг, 0,157 ммоль) в TFA (1 мл, 13,0 ммоль) и дихлорметане (1 мл) перемешивали при *rt* в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и выпаривали вместе с толуолом (2х) с получением Примера 5С (110 мг, 100%), который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI) m/z : 538,3.

Пример 5

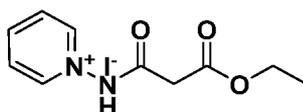


Пример 5С (25 мг, 0,047 ммоль), карбонат цезия (31,8 мг, 0,098 ммоль) и (бромметил)циклопропан (9,02 мкл, 0,093 ммоль) объединяли в DMF (1 мл) и перемешивали при rt в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в воду со льдом и экстрагировали EtOAc (2X). Органические вещества объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученное смолистое твердое вещество растворяли в THF (1,0 мл) и MeOH (1,0 мл) и обрабатывали LiOH (1 н., водн.) (0,47 мл, 0,47 мл). Реакционную смесь нагревали при 50 °С в течение 16 часов. После охлаждения до rt растворитель удаляли. Остаток суспендировали в воде (~ 10 мл), добавляли EtOAc (10 мл) и смесь медленно подкисляли HCl (1 М водн.) (1,568 мл, 1,568 ммоль) (pH ~ 3,0). Органические фазы отделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (2X). Объединенные органические фракции промывали насыщенным солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме, получая белое твердое вещество, которое растворяли в DMF (1,0 мл) и последовательно обрабатывали BOP (24,7 мг, 0,056 ммоль), DIEA (24 мкл, 0,14 ммоль) и аммиаком (0,5 М в диоксане, 0,5 мл, 0,250 ммоль). Через 1 ч реакцию гасили MeOH, фильтровали и очищали с помощью препаративной HPLC, получая Пример 5 (8,4 мг, 31%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) *m/z*: 563,5. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,48 (s, 1H), 8,27 (br d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 8,02 (d, *J* = 9,8 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 9,8 Гц, 1H), 7,06 (br s, 1H), 6,57 (br s, 1H), 4,89 (quin, *J* = 7,0 Гц, 1H), 4,41 - 4,30 (m, 1H), 3,82 - 3,75 (m, 3H), 3,17 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,66 - 2,57 (m, 2H), 2,47 - 2,37 (m, 2H), 2,36 - 2,28 (m, 1H), 2,26 - 2,09 (m, 4H), 1,52 - 1,41 (m, 2H), 1,24 (с, 6H), 1,20 - 1,13 (m, 1H), 1,06 (br dd, *J* = 8,9, 2,1 Гц, 2H), 0,56 - 0,47 (m, 2H), 0,37 - 0,29 (m, 2H).

Пример 6. Получение *N*-((*aR*)-6-((3-карбамоилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразол[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксамид

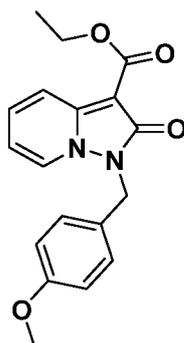


Пример 6А. 1-(3-Этоксипропанамидо)пиридин-1-ийм иодид



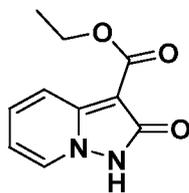
Смесь 1-аминопиридин-1-ийм иодида (0,75 г, 3,38 ммоль), диэтилмалоната (4,5 мл, 29,6 ммоль) и K_2CO_3 (5,6 г, 40,5 ммоль) в этаноле (20 мл) перемешивали при rt в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат упаривали. Полученное твердое вещество промывали гексаном несколько раз, чтобы удалить остатки этилмалоната. Твердое вещество розового цвета сушили в высоком вакууме, получая Пример 6А (0,70 г, выход 100%). MS (ESI) m/z : 209,1. 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ 8,84 - 8,65 (m, 2H), 8,08 - 7,86 (m, 1H), 7,69 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4,26 (q, $J = 7,0$ Гц), 2H), 3,42 (s, 2H), 1,34 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 6В. Этил-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат



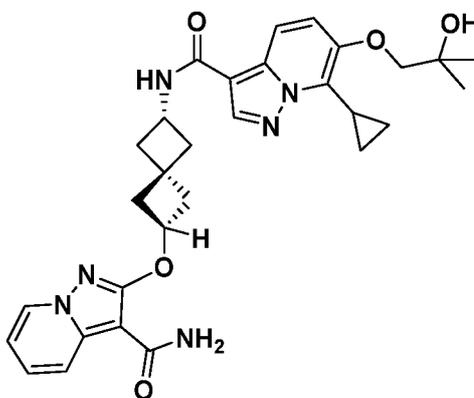
Смесь Примера 6А (0,30 г, 1,44 ммоль) и 1-(хлорметил)-4-метоксибензола (0,196 мл, 1,44 ммоль) в ацетоне (5 мл) обрабатывали K_2CO_3 (0,458 г, 3,31 ммоль) и перемешивали при 56 °С в течение 2 дней. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь фильтровали, концентрировали и очищали на силикагеле с помощью флэш-хроматографии (градиент 0-20% MeOH/DCM) с получением Примера 6В (0,077 г, выход 16%) в виде коричневой пены. MS (ESI) m/z : 327,1. 1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,09 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,76 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,38 (ddd, $J = 8,9, 7,4, 1,1$ Гц, 1H), 7,23 - 7,15 (m, 2H), 6,87 - 6,78 (m, 2H), 6,70 (td, $J = 7,0, 1,4$ Гц, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,39 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,75 (c, 3H), 1,42 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H).

Пример 6С. Этил-2-оксо-1,2-дигидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат



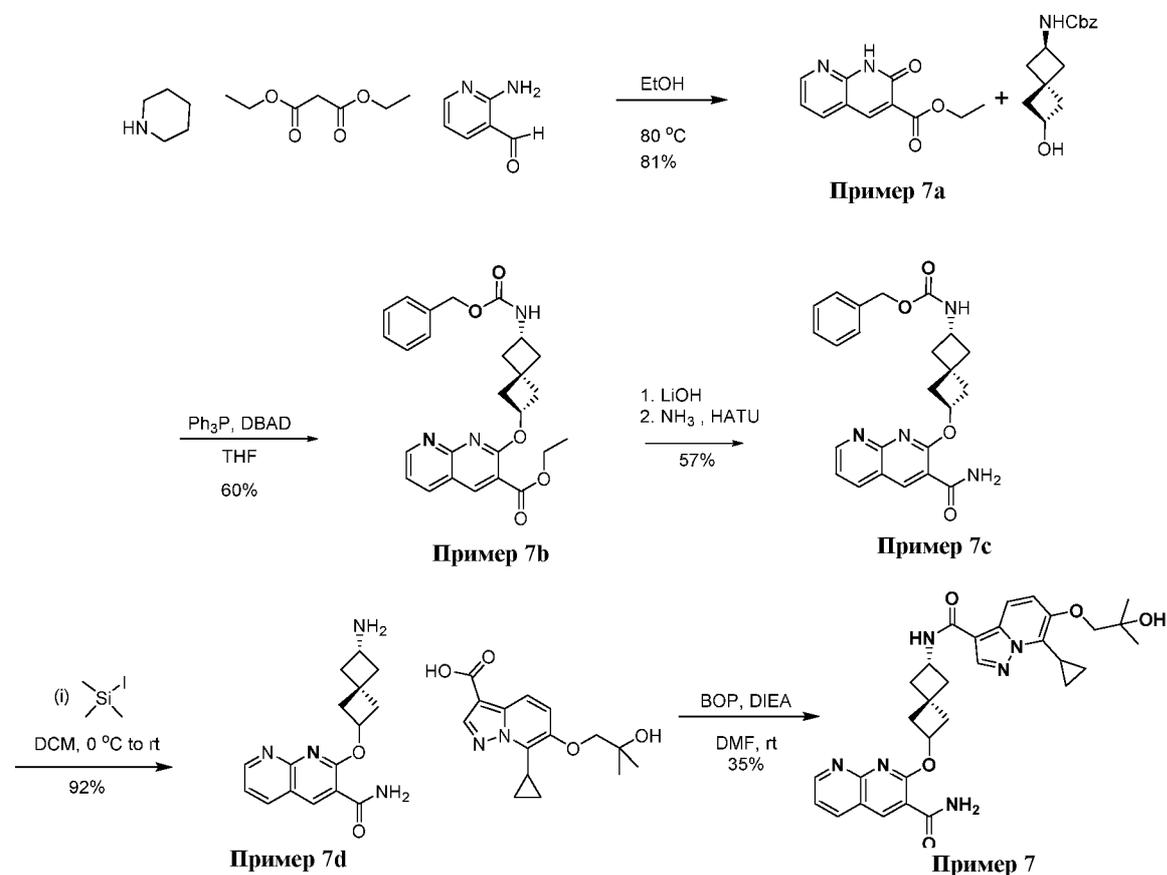
Пример 6В (95 мг, 0,291 ммоль) объединяли с TFA (0,5 мл, 6,49 ммоль) и перемешивали при rt в течение 16 часов. TFA выпаривали. Полученное твердое вещество растворяли в EtOAc и промывали $NaHCO_3$. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали флэш-хроматографией (градиент 0-10% MeOH/DCM), получая Пример 6С (57 мг, 95%) в виде коричневого масла. MS (ESI) m/z : 207,8. 1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 9,08 (br s, 1H), 8,36 (dt, $J = 6,7, 1,0$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,42 (ddd, $J = 8,6, 7,1, 1,1$ Гц, 1H), 6,94 - 6,89 (m, 1H), 4,46 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,46 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 6

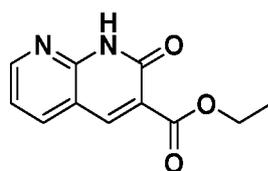


Пример 6 получали из примера 6С, следуя процедуре, аналогичной описанной для Примера 2 (120 мг, 53%). MS (ESI) m/z : 559,4. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,58 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,28 (br d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,08 - 7,98 (m, 2H), 7,50-7,39 (m, 2H), 7,12 (br s, 1H), 6,97 (br t, $J = 6,9$ Гц, 1H), 6,60 (br s, 1H), 5,12 (quin, $J = 6,9$ Гц, 1H), 4,44 - 4,31 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,71 (dt, $J = 11,4, 5,9$ Гц, 1H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 2,48 - 2,42 (m, 1H), 2,41 - 2,25 (m, 3H), 2,22 - 2,12 (m, 2H), 1,51 - 1,43 (m, 2H), 1,24 (c, 6H), 1,09 - 1,02 (m, 2H).

Пример 7. Получение 2-(((*aR*)-6-(7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло-[1,5-а]пиридин-3-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



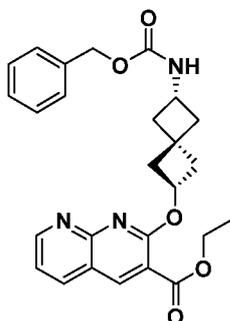
Пример 7А. Этил-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат



2-Аминоникотинальдегид (500 мг, 4,09 ммоль), диэтилмалонат (0,932 мл, 6,14 ммоль) и пиперидин (0,121 мл, 1,228 ммоль) объединяли с EtOH (7 мл) в пробирке, предназначенной для обработки микроволновым излучением, и герметично закрывали.

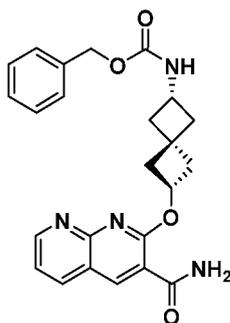
Реакционную смесь нагревали с помощью микроволнового излучения при 80 °С в течение 6 часов. Полученный осадок собирали, промывали этанолом и сушили, получая Пример 7А (721 мг, выход 81%). MS (ESI) m/z : 219,0. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 8,61 (dd, $J = 4,6, 1,8$ Гц, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,27 (dd, $J = 7,8, 1,9$ Гц, 1H), 7,30 (dd, $J = 7,7, 4,6$ Гц, 1H), 4,29 (q, $J = 7,0$ Гц, 2H), 1,31 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H).

Пример 7В. Получение этил-2-(((*aR*)-6-(((бензилокси)карбонил)амино)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата



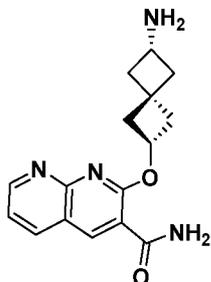
К перемешиваемому раствору этил-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (84 мг, 0,383 ммоль), бензил((*aS*)-6-гидроксиспиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата (100 мг, 0,383 ммоль) и трифенилфосфина (3 ммоль/г смолы, 381 мг, 1,15 ммоль) в THF (2 мл) при rt добавляли ди-трет-бутилазодикарбоксилат (270 мг, 1,15 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 50 °С в течение 4 часов. После охлаждения до rt реакционную смесь фильтровали, промывали этилацетатом и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (0-100% EtOAc/гексан, градиент) с получением примера 7В (97 мг, 55%). MS (ESI) m/z : 462,1.

Пример 7С. Бензил((*aR*)-6-((3-карбамоил-1,8-нафтиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат



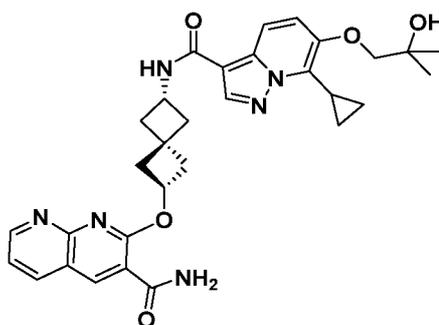
Пример 7C получали из примера 7B, следуя процедуре, аналогичной описанной для примера 2B (120 мг, 53%). MS (ESI) m/z : 433,1.

Пример 7D. 2-(((*aR*)-6-Аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



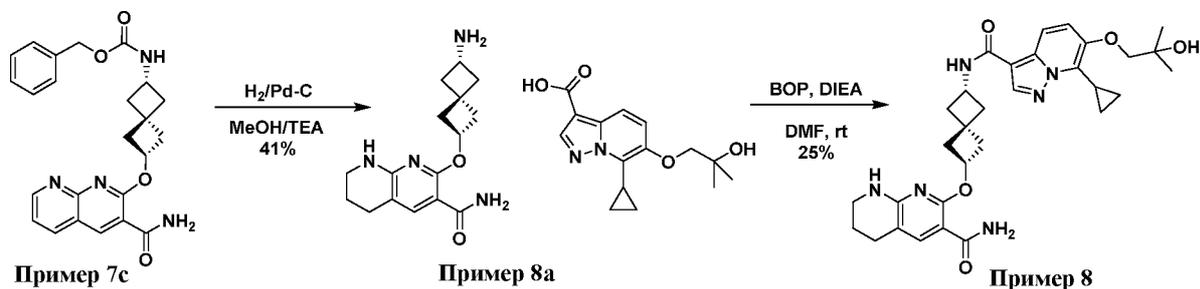
Пример 7C (22 мг, 0,051 ммоль) растворяли в DCM (1 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и обрабатывали иодтриметилсиланом (0,021 мл, 0,153 ммоль). Через 5 мин охлаждающую баню убирали и реакционную смесь дополнительно перемешивали при гт в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и осторожно гасили MeOH (5 мл), летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением Примера 7D (26 мг, 92%) в виде оранжевой пленки, которую использовали как есть на следующей стадии. MS (ESI) m/z : 299,1.

Пример 7

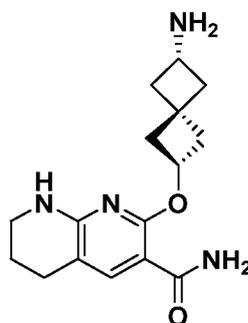


Пример 7 получали из примера 7D, следуя процедуре, аналогичной описанной для примера 2. MS (ESI) m/z : 571,4. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,96 (br d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,47 (dd, $J = 7,9, 1,5$ Гц, 1H), 8,29 (br d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,04 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 7,81 (br d, $J = 3,1$ Гц, 2H), 7,52 (dd, $J = 7,9, 4,3$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J = 9,5$ Гц, 1H), 5,40 (quin, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,46 - 4,35 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,81-2,71 (m, 1H), 2,64 - 2,57 (m, 2H), 2,43 - 2,13 (m, 5H), 1,47 (dd, $J = 5,5, 2,1$ Гц, 2H), 1,24 (c, 6H), 1,10 - 1,02 (m, 2H).

Пример 8. Получение 2-(((*aR*)-6-(7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло-[1,5-а]пиридин-3-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид

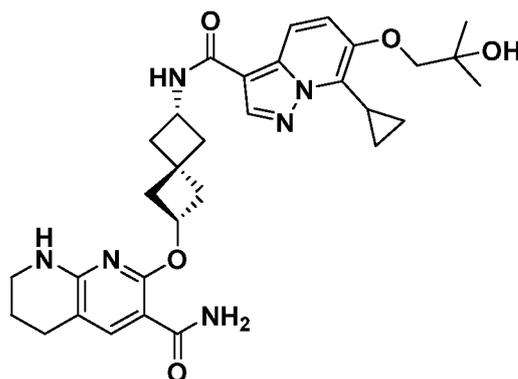


Пример 8А. 2-(((*aR*)-6-Аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



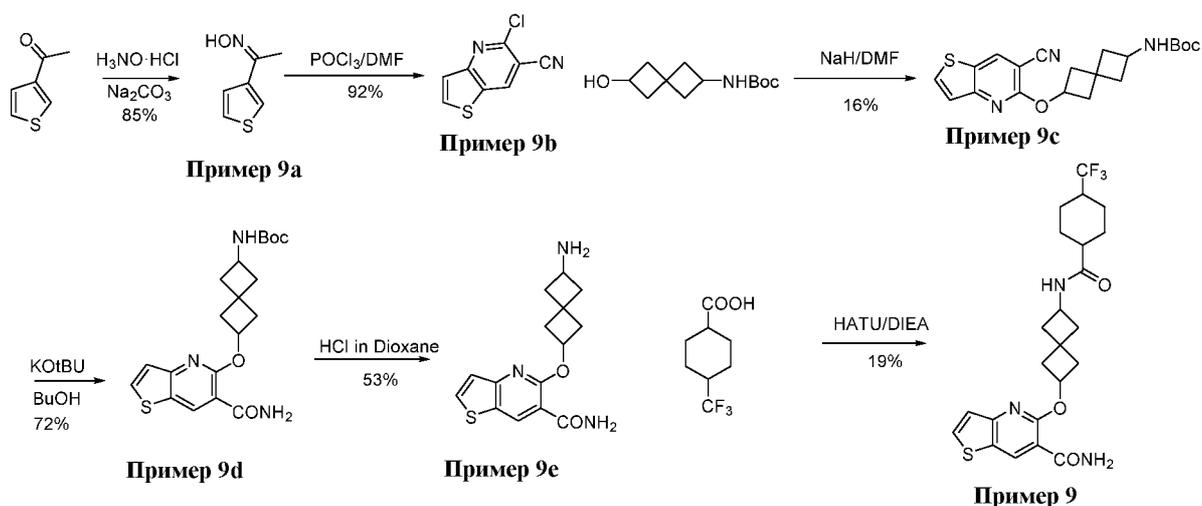
Пример 7С (104 мг, 0,240 ммоль) растворяли в THF (2 мл), MeOH (2 мл) и TEA (0,168 мл, 1,20 ммоль) в атмосфере азота. Добавляли 10% Pd-C (25,6 мг, 0,024 ммоль) и реакционную смесь перемешивали под баллоном водорода в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали, получая Пример 8А (100 мг, 41%) в виде не совсем белой пены. MS (ESI) m/z : 303,1. ^1H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ 7,76 (s, 1H), 5,21 (t, $J = 7,0$ Гц, 1H), 3,72 (t, $J = 8,1$ Гц, 1H), 2,78 - 2,70 (m, 1H), 2,68 (t, $J = 6,2$ Гц, 2H), 2,63 - 2,49 (m, 2H), 2,44 (ddd, $J = 12,2, 7,4, 5,0$ Гц, 1H), 2,32 - 2,19 (m, 4H), 1,91. 1,81 (m, 2H).

Пример 8

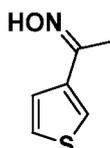


Пример 8 получали из Примера 8А, следуя процедуре, аналогичной описанной для Примера 2. MS (ESI) m/z : 575,3. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,50 (s, 1H), 8,26 (br d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,03 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 9,5$ Гц, 1H), 7,23 (br s, 1H), 7,10 - 6,98 (m, 2H), 5,12 (quin, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,44 - 4,31 (m, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,26 (br s, 1H), 2,70 - 2,62 (m, 1H), 2,62 - 2,57 (m, 2H), 2,49-2,38 (m, 2H), 2,37 - 2,29 (m, 1H), 2,25-2,09 (m, 3H), 1,75 (br s, 2H), 1,48 (br d, $J = 3,4$ Гц, 2H), 1,28 - 1,17 (m, 6H), 1,06 ((br dd, $J = 8,7, 2,3$ Гц, 2H)

Пример 9. Получение 5-((6-(4-(трифторметил)циклогексан-1-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)тиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид

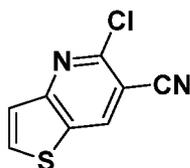


Пример 9А. (Z)-1-(Тиофен-3-ил)этан-1-он оксим



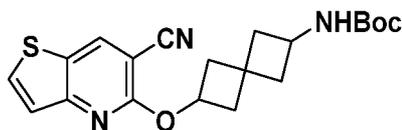
К перемешиваемому раствору гидрохлорида гидроксиламина (5,51 г, 79 ммоль) в этаноле (100 мл) добавляли по каплям 1-(тиофен-3-ил)этан-1-он (5 г, 39,6 ммоль) в этаноле (30 мл) в течение 5 мин, затем Na_2CO_3 (4,20 г, 39,6 ммоль) в воде (20 мл) в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 12 часов. После охлаждения до rt реакционную смесь выпаривали с получением темно-коричневого остатка. Остаток распределяли между водой (100 мл) и эфиром (150 мл). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали под давлением, получая Пример 9А (5,0 г, 85%) в виде желтого твердого вещества.

Пример 9В. 5-Хлортиено[3,2-b]пиридин-6-карбонитрил



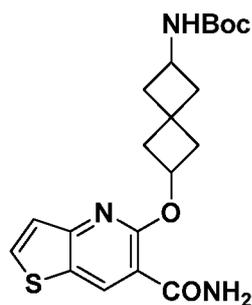
К POCl_3 (19,80 мл, 212 ммоль) при $10\text{ }^\circ\text{C}$ по каплям добавляли DMF (4,11 мл, 53,1 ммоль) в течение 10 мин и перемешивали при rt в течение 10 мин. Пример 9А (3,0 г, 21,3 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли по каплям и реакционную смесь нагревали до $110\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до rt и обрабатывали гидрохлоридом гидроксилamina (2,95 г, 42,5 ммоль) порциями в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при $110\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 30 мин. После охлаждения до rt реакционную смесь выливали на кубики льда (200 г) и перемешивали в течение 10 мин. Полученный желтый осадок собирали фильтрованием и сушили с получением Примера 9 В (1,0 г, 22%). MS (ES): $m/z = 195,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 9С. *трет*-Бутил(6-((6-цианотиено[3,2-*b*]пиридин-5-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат



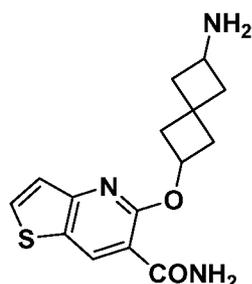
К перемешиваемому раствору *трет*-бутил(6-гидроксиспиро[3.3]гептан-2-ил)карбамата (17,5 мг, 0,077 ммоль) в DMF (1 мл) при $0\text{ }^\circ\text{C}$ добавляли NaH (9,3 мг, 0,231 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при $0\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 10 мин и обрабатывали Примером 9В (15 мг, 0,077 ммоль) в DMF (0,5 мл) в течение 10 мин. Через 5 ч реакционную смесь распределяли между водой (10 мл) и этилацетатом (10 мл). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (MeOH/DCM), получая Пример 9 С (5,0 мг, 17%) в виде желтого твердого вещества. MS (ES): $m/z = 403,2$ $[\text{M}+18]^+$.

Пример 9D. *трет*-Бутил(6-((6-карбамоилтиено[3,2-*b*]пиридин-5-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат



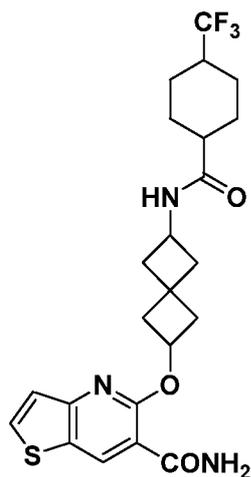
К перемешиваемому раствору Примера 9 С (400 мг, 1,04 ммоль) в BuOH (8 мл) добавляли K₂CO₃ (582 мг, 5,19 ммоль). Смесь перемешивали при rт в течение 16 часов. Реакционную смесь упаривали. Остаток распределяли между водой (100 мл) и этилацетатом (150 мл). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали, получая Пример 9D (300 мг, 72%) в виде оранжевого полутвердого вещества. MS (ES): m/z = 404,5 [M+H]⁺.

Пример 9Е. 5-((6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)окси)тиено[3,2-*b*]пиридин-6-карбоксамид



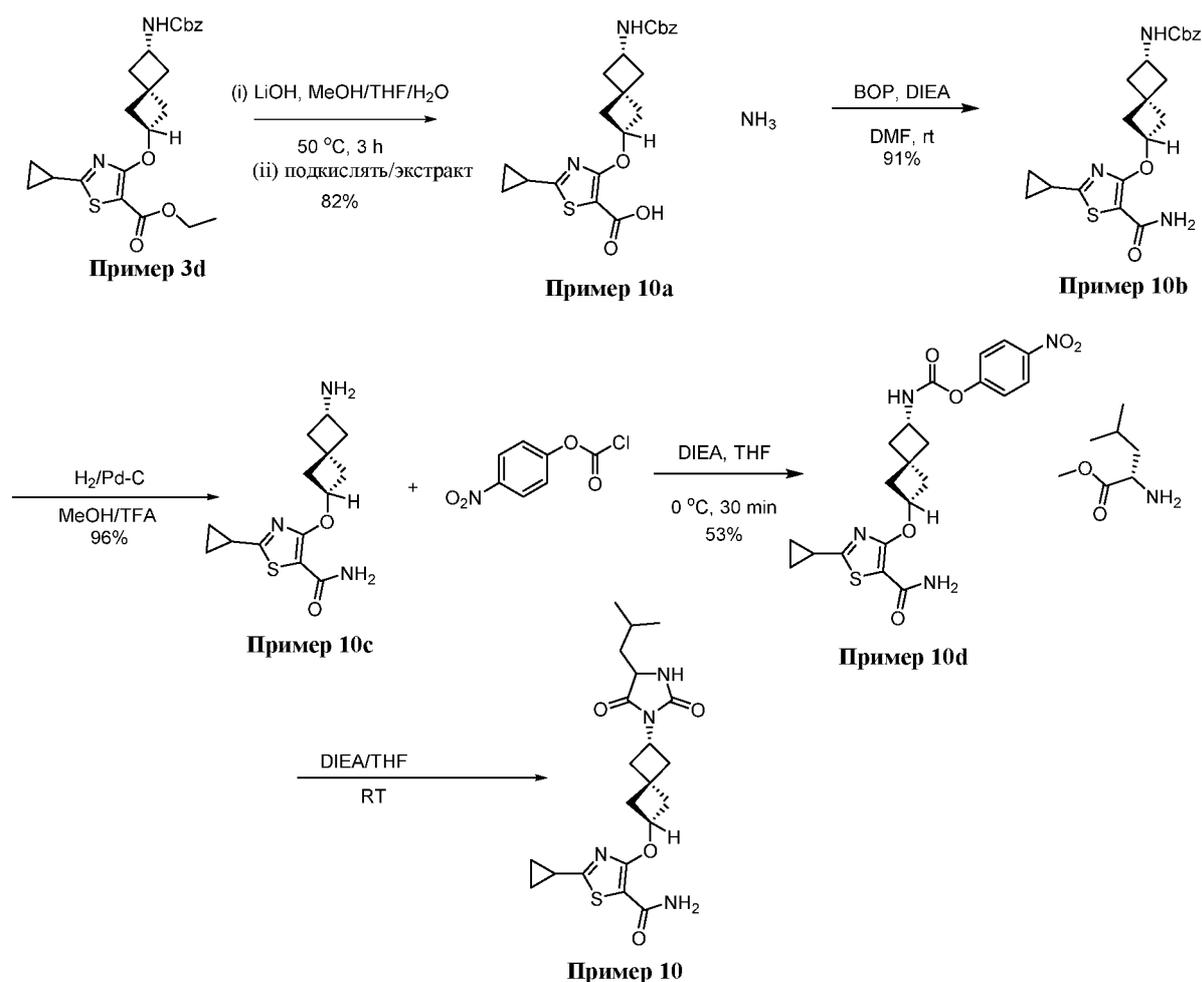
К перемешиваемому Примеру 9D (300 мг, 0,743 ммоль) в DCM (5 мл) при rт добавляли HCl (4 М в 1,4-диоксане, 1,86 мл, 7,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при rт в течение 5 часов. Реакционную смесь упаривали досуха при пониженном давлении, получая Пример 9Е (120 мг, 53%) в виде коричневого полутвердого вещества.

Пример 9

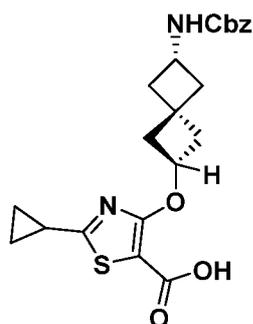


Пример 9Е (20 мг, 0,066 ммоль) и 4-(трифторметил)циклогексан-1-карбоновую кислоту (12,9 мг, 0,066 ммоль) в DMF (1 мл) обрабатывали HATU (25,1 мг, 0,066 ммоль) и DIPEA (0,035) мл, 0,198 ммоль) при rt. Через 2 часа реакционную смесь очищали препаративной HPLC и получали Пример 9 (6,2 мг, 19%). MS (ES): $m/z = 428,2 [M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6). 7,8,79 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,68 (br. s., 2H), 7,42 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 5,25 (t, $J = 7,1$ Гц, 1H), 4,15 - 4,08 (m, 1H), 2,68 - 2,62 (m, 1H), 2,37 (d, $J = 11,7$ Гц, 1H), 2,30 - 2,15 (m, 5H), 2,02 - 1,92 (m, 2H), 1,91 - 1,79 (m, 3H), 1,60 (br. s., 4H), 1,52 - 1,41 (m, 2H).

Пример 10. Получение 1-циклопропил-3-(((aR)-6-(4-изобутил-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-1H-пиразол-4-карбоксамид



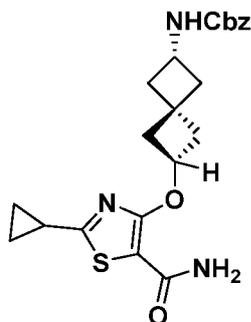
Пример 10А. 4-(((*aR*)-6-(((бензилокси)карбонил)амино)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-2-циклопропилтиазол-5-карбоновая кислота



Пример 3D (547 мг, 1,198 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл)/THF (5 мл), и добавляли LiOH (1 М водн.) (3,59 мл, 3,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 3 часов. После охлаждения до rt растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток суспендировали в воде (~ 10 мл) и EtOAc (10 мл). Смесь подкисляли HCl (1 М водн.) (3,59 мл, 3,59 ммоль) (pH ~ 3,0). Органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные органические фракции промывали насыщенным солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и фильтровали.

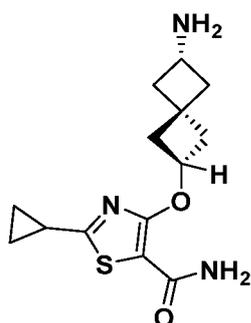
EtOAc удаляли при пониженном давлении, получая Пример 10А (420 мг, выход 82%) в виде не совсем белого твердого вещества. MS (ES): $m/z = 429,1 [M+H]^+$.

Пример 10В. Бензил((*aR*)-6-((5-карбамоил-2-циклопропилтиазол-4-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат



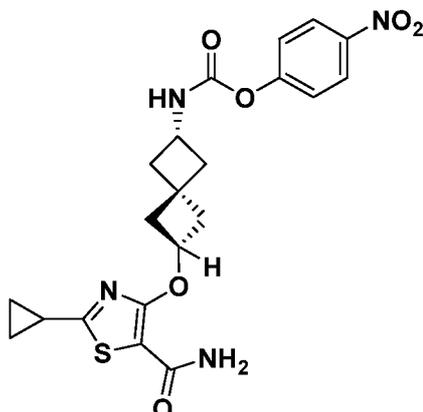
Пример 10А (420 мг, 0,980 ммоль) растворяли в безводном DMF (6,0 мл), затем добавляли аммиак (7,0 М в MeOH) (0,420 мл, 2,94 ммоль) и DIEA (0,856 мл, 4,90 ммоль) с последующим добавлением ВОР (564 мг, 1,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в насыщенный солевой раствор и экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (0-100% градиент EtOAc), получая Пример 10В (380 мг, выход 91%) в виде белого твердого вещества. MS (ES): $m/z = 428,1 [M+H]^+$.

Пример 10С. 4-(((*aR*)-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-2-циклопропилтиазол-5-карбоксамид



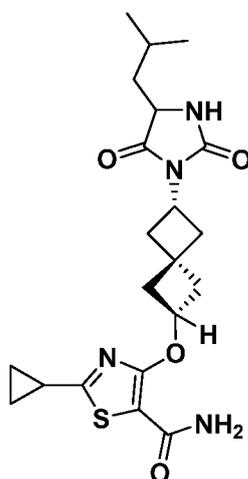
Пример 10В (380 мг, 0,889 ммоль) растворяли в THF (2 мл) и MeOH (2 мл), затем добавляли TFA (0,619 мл, 4,44 ммоль). Добавляли 10% Pd-C (95 мг, 0,089 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (баллон) в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением Примера 10С (250 мг, 96%) в виде прозрачного стекла. MS (ES): $m/z = 428,1 [M+H]^+$.

Пример 10D. 4-нитрофенил-((*aR*)-6-((5-карбамоил-2-циклопропилтиазол-4-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат



Пример 10C (95 мг, 0,344 ммоль) суспендировали в безводном THF (5,0 мл), затем добавляли DIEA (0,090 мл, 0,516 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и обрабатывали 4-нитрофенилкарбонхлоридатом (83 мг, 0,413 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, фильтровали и концентрировали. Продукт использовали как есть на последующей стадии без дополнительной очистки. MS (ES): $m/z = 459,1 [M+H]^+$.

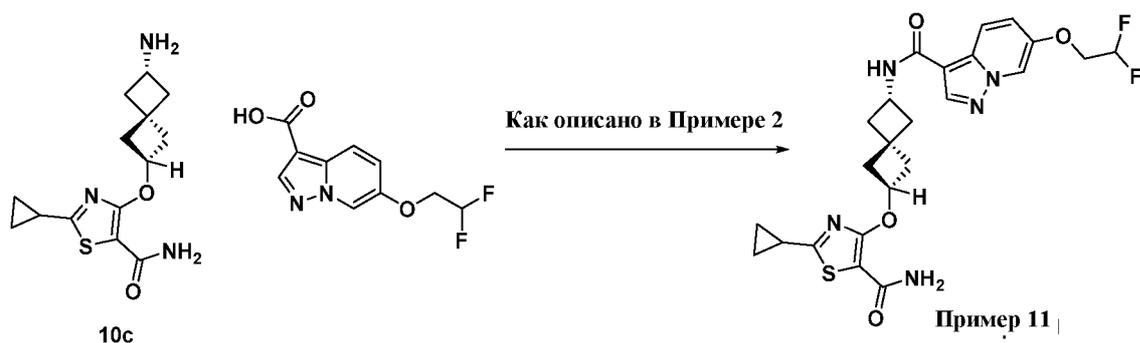
Пример 10



Метил-L-лейцинат (14,9 мг, 0,103 ммоль) и DIEA (0,072 мл, 0,41 ммоль) растворяли в безводном THF (0,5 мл) и добавляли Пример 10D (47 мг, 0,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при *rt* в течение 30 мин. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и 1M K₂HPO₄. Органический слой концентрировали. Полученное желтое стекло растворяли в MeOH и обрабатывали 4M метоксидом натрия (0,034 мл, 0,147 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 16 часов. После охлаждения до *rt* реакционную смесь разбавляли DMF, фильтровали и очищали

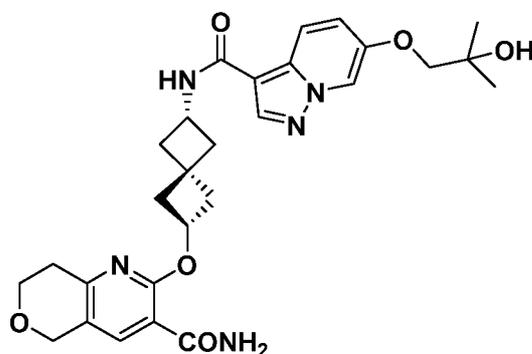
препаративной HPLC, получая Пример 10 (11 мг, 26%) в виде прозрачного масла. MS (ES): $m/z = 433,1 [M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ 5,16 (t, $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,47 (t, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,02 (dd, $J = 9,1, 4,4$ Гц, 1H) 3,03 - 2,88 (m, 2H), 2,78 - 2,52 (m, 2H), 2,43-2,20 (m, 5H), 1,91 - 1,75 (m, 1H), 1,66 (ddd, $J = 13,6, 8,9, 4,4$ Гц, 1H), 1,49 (ddd, $J = 14,0, 8,9, 5,5$ Гц, 1H), 1,20 (dd, $J = 8,0, 3,0$ Гц, 2H), 1,14 - 1,05 (m, 2H), 0,97 (d, $J = 6,6$ Гц 7H).

Пример 11. Получение 2-циклопропил-4-(((aR)-6-(6-(2,2-дифторэтокси)пиразоло-[1,5-a]пиридин-3-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)тиазол-5-карбоксамид

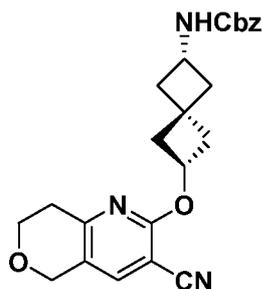


Пример 11 получали из Примера 10С, следуя процедуре, аналогичной описанной для Примера 2 (6 мг, 75%). MS (ESI) m/z : 518,2. 1H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ 8,47 - 8,31 (m, 2H), 8,17 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 7,34 (dd, $J = 9,8, 2,1$ Гц, 1H), 6,44 - 5,95 (m, 1H), 5,18 (t, $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,47 (t, $J = 8,1$ Гц, 1H), 4,35 (t, $J = 13,7, 3,7$ Гц, 2H), 2,79 - 2,66 (m, 1H), 2,61 - 2,42 (m, 3H), 2,39 - 2,14 (m, 5H), 1,26 - 1,14 (m, 2H), 1,18 - 1,01 (m, 2H).

Пример 12. Получение 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-N-[(aR)-6-({3-карбамоил-5H,7H,8N-пирано[4,3-b]пиридин-2-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамид

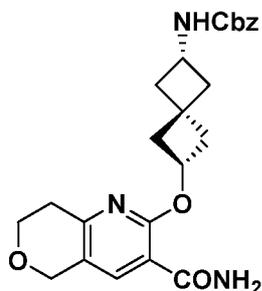


Пример 12А. Бензил((aR)-6-(((3-циано-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-b]пиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат



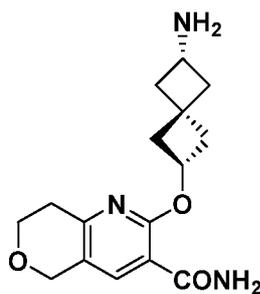
К перемешиваемому раствору бензил((*AR*)-6-гидрокси[3.3]гептан-2-ил) карбамата (2,01 г, 7,71 ммоль) в THF (40 мл) при 0 °С добавляли порциями в течение 10 мин 60% NaH (0,771 г, 19,3 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли 2-хлор-7,8-дигидро-5Н-пирано[4,3-*b*]пиридин-3-карбонитрил (1,5 г, 7,71 ммоль) и смесь перемешивали при гт в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и в течение 10 мин по каплям добавляли MeOH (10 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин. Реакционную смесь упаривали досуха и остаток распределяли между водой (200 мл) и этилацетатом (250 мл). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая Пример 12А (2,5 г, выход 44 %) в виде коричневого полутвердого вещества. MS (ESI) *m/z*: 518,2.

Пример 12В. Бензил((2*S*,4*s*,6*S*)-6-((3-карбамоил-7,8-дигидро-5Н-пирано[4,3-*b*]пиридин-2-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат



К перемешиваемому раствору Примера 12А (2 г, 4,77 ммоль) в DMSO (1 мл) при 10 °С добавляли 50% H₂O₂ (2,92 мл, 47,7 ммоль) и затем 2,5 М NaOH (9,54 мл, 23,8 ммоль). Смесь перемешивали при гт в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили 1,5 н. HCl (10 мл) и выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием и сушили, получая Пример 12В (1,35 г, выход 65%) в виде желтого твердого вещества.

Пример 12С. 2-(((*aR*)-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-7,8-дигидро-5Н-пирано[4,3-*b*]пиридин-3-карбоксамид

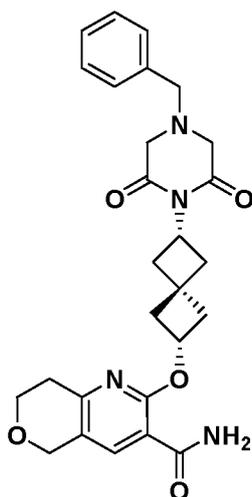


К перемешиваемому раствору Примера 12В (1,3 г, 2,97 ммоль) в THF (10 мл): добавляли MeOH (20 мл), Pd/C (0,632 г, 0,594 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (баллон) в течение 6 часов. Смесь фильтровали и концентрировали с получением Примера 12С (0,8 г, выход 49 %) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) *m/z*: 304,2.

Пример 12

К перемешиваемому раствору Примера 12С (60 мг, 0,198 ммоль) и 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пирозоло-[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (49,5 мг, 0,198 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли HATU (75 мг, 0,198 ммоль) и затем DIPEA (0,104 мл, 0,593 ммоль). Смесь перемешивали при rt в течение 2 часов. Реакционную смесь очищали препаративной HPLC с получением Примера 12 (11,2 мг, выход 11%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,43 (s, 2H), 8,24 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,07 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,66 (br. s., 1H), 7,54 (br. s., 1H), 7,27 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 5,24 - 5,18 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,66 (br. s., 2H), 4,42 - 4,33 (m, 1H), 3,94 (br. s., 2H), 3,79 (s, 2H), 2,80 (br. s., 2H), 2,29 - 2,10 (m, 4H), 1,21 (c, 6H) MS (ESI) *m/z*: 536 0,3 (M+H)⁺. RT аналитической HPLC = 1,37 мин и (метод А) 1,37 мин (метод В).

Пример 13. Получение 2-(((aR)-6-(4-бензил-2,6-диоксопиперазин-1-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-b]пиридин-3-карбоксамид



К перемешиваемому раствору 4-бензилморфолин-2,6-диона (27,1 мг, 0,132 ммоль) в этилацетате (3 мл) добавляли 2-(((*aR*)-6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-7,8-дигидро-5Н-пирано[4,3-*b*]пиридин-3-карбоксамид (40 мг, 0,132 ммоль). Смесь перемешивали при гт в течение 1 часа, затем добавляли Ac_2O (0,062 мл, 0,66 ммоль) и затем ТЕА (0,055 мл, 0,40 ммоль). Смесь нагревали до 60 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь упаривали и остаток очищали препаративной HPLC, получая Пример 13 (5,5 мг, выход 8%). MS (ESI) m/z : 491,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,91 (s, 1H), 7,63 (br. s., 1H), 7,53 (br. s., 1H), 7,41 - 7,22 (m, 5H), 5,17 (t, $J = 7,1$ Гц, 1H), 4,73 - 4,60 (m, 3H), 3,94 (t, $J = 5,7$ Гц, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,18 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H) 2,79 (t, $J = 5,9$ Гц, 2H), 2,69 - 2,62 (m, 3H), 2,43 - 2,35 (m, 1H), 2,30 - 2,15 (m, 3H). RT аналитической HPLC = 1,81 мин и (метод А) 1,76 мин (метод В), чистота = 96%.

Следующие примеры в **Таблице 1** были получены с использованием процедур, аналогичных тем, которые использовались при получении приведенных выше примеров.

Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
14		3-((<i>aR</i>)-6-[7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид	523,0	A: 1,41 B: 1,41	(500МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,48 (s, 1H), 8,32 (br. s., 1H), 8,01 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,45 (d, J=9,8 Гц, 1H), 7,08 (br. s., 1H), 6,59 (br. s., 1H), 4,98 - 4,78 (m, 2H), 4,34 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,47 - 2,36 (m, 2H), 2,34 - 2,26 (m, 1H), 2,25 - 2,07 (m, 4H), 1,44 (br. s., 2H), 1,23 (s, 6H), 1,09 - 1,01 (m, 2H)
15		3-((<i>aR</i>)-6-[7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид	585,5	A: 1,73 B: 1,71	(500МГц, DMSO-d ₆) δ 8,66 (br. s., 1H), 8,48 (s, 1H), 8,34 (d, J=5,8 Гц, 1H), 8,01 (d, J=9,8 Гц, 1H), 7,76 (d, J=7,7 Гц, 2H), 7,56 - 7,40 (m, 3H), 7,34 - 7,23 (m, 2H), 6,81 (br. s., 1H), 5,01 (t, J=6,9 Гц, 1H), 4,45 - 4,27 (m, 1H), 2,77 - 2,62 (m, 1H), 2,44 (br. s., 1H), 2,37 - 2,21 (m, 3H), 2,15 (t, J=9,7 Гц, 2H), 1,43 (br. s., 2H), 1,23 (s, 6H), 1,10 - 1,02 (m, 2H).

Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
16		1-фенил-3-((<i>aR</i>)-6-[6-(3,3,3-трифторпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-yl)окси)-1H-пиразол-4-карбоксамид	569,4	A: 1,86 B: 1,85	(500МГц, DMSO-d6) δ 8,66 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,34 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,08 (d, J=9,8 Гц, 1H), 7,77 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,49 (t, J=7,8 Гц, 2H), 7,35 - 7,22 (m, 3H), 6,79 (br. s., 1H), 5,02 (t, J=7,0 Гц, 1H), 4,42 - 4,31 (m, 1H), 4,27 (t, J=5,8 Гц, 2H), 2,89 - 2,76 (m, 2H), 2,74 - 2,68 (m, 1H), 2,47 - 2,41 (m, 1H), 2,39 - 2,21 (m, 3H), 2,16 (t, J=9,8 Гц, 2H).
17		4-((<i>aR</i>)-6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-yl)окси)-2-фенил-1,3-тиазол-5-карбоксамид	562,2	A: 1,78 B: 1,78	(500 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 8,42 (br d, J=9,2 Гц, 2H), 8,28 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 8,07 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,94 (br d, J=5,8 Гц, 2H), 7,65 (bRs, 1H), 7,58 - 7,48 (m, 3H), 7,27 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 6,95 (br s, 1H), 5,24 (quin, J=6,9 Гц, 1H), 4,42 - 4,33 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,77 - 2,67 (m, 1H), 2,48 - 2,42 (m, 1H), 2,41 - 2,28 (m, 3H), 2,21 - 2,12 (m, 2H), 1,21 (s, 6H)

Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
18		4-((<i>aR</i>)-6-[7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-yl}окси)-2-фенил-1,3-тиазол-5-карбоксамид	602,4	A: 1,92 B: 1,88	(500 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 8,49 (s, 1H), 8,27 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,02 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,94 (br d, J=5,5 Гц, 2H), 7,65 (br s, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 3H), 7,45 (d, J=9,5 Гц, 1H), 6,95 (br s, 1H), 5,24 (quin, J=7,1 Гц, 1H), 4,38 (dq, J=16,1, 8,0 Гц, 1H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,48 - 2,42 (m, 2H), 2,41 - 2,27 (m, 3H), 2,22 - 2,10 (m, 2H), 1,46 (br d, J=3,7 Гц, 2H), 1,23 (s, 6H), 1,05 (br dd, J=8,7, 2,3 Гц, 2H)
19		3-((<i>aR</i>)-6-[7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-yl}окси)-1-этил-1H-пиразол-4-карбоксамид	537,0	A: 1,50 B: 1,50	(500 МГц, DMSO-d6) δ 8,49 (s, 1H), 8,26 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,02 (br d, J=9,7 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,46 (br d, J=9,7 Гц, 1H), 7,33 (br s, 1H), 6,92 (br s, 1H), 5,30 - 5,08 (m, 1H), 4,45 - 4,27 (m, 1H), 3,96 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,68 - 2,58 (m, 1H), 2,37 - 2,24 (m, 3H), 2,20 - 2,02 (m, 4H), 1,48 (br d, J=3,5 Гц, 2H), 1,38 - 1,14 (m, 9H), 1,05 (br d, J=6,6 Гц, 2H).

Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
20		3-((<i>aR</i>)-6-[7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-yl}окси)-1-[(пиперидин-4-yl)метил]-1H-пиразол-4-карбоксамид	606,6	A: 1,12 B: 1,14	(500 МГц, DMSO-d6) δ 8,49 (s, 1H), 8,27 (br d, J=6,9 Гц, 1H), 8,02 (d, J=9,7 Гц, 1H), 7,84 - 7,66 (m, 1H), 7,46 (br d, J=9,7 Гц, 1H), 7,36 (br s, 1H), 6,92 (br s, 1H), 5,26 - 5,13 (m, 1H), 4,42 - 4,25 (m, 1H), 3,86 - 3,73 (m, 3H), 2,99 (br d, J=11,4 Гц, 1H), 2,65 - 2,57 (m, 2H), 2,35 - 2,25 (m, 3H), 2,21 - 2,04 (m, 4H), 1,96 - 1,87 (m, 1H), 1,83 (br s, 2H), 1,53 - 1,40 (m, 4H), 1,24 (s, 6H), 1,20 - 1,10 (m, 2H), 1,08 - 1,02 (m, 2H).
21		4-((<i>aR</i>)-6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-yl}окси)-2-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамид	500,3	A: 1,36 B: 1,14	(500 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 8,41 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,29 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 8,06 (d, J=9,8 Гц, 1H), 7,48 (br s, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 6,85 (br s, 1H), 5,10 (quin, J=7,0 Гц, 1H), 4,34 (sxt, J=8,1 Гц, 1H), 3,77 (s, 1H), 2,64 - 2,59 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,47 - 2,37 (m, 2H), 2,36 - 2,25 (m, 2H), 2,23 - 2,17 (m, 1H), 2,13 (q, J=9,5 Гц, 2H), 1,20 (s, 6H)

Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
22		4-((<i>aR</i>)-6-[7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-yl)окси-2-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамид	540,0	A: 1,56 B: 1,57	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,47 (s, 1H), 8,28 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 8,00 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,47 (br s, 1H), 7,44 (d, J=9,5 Гц, 1H), 6,86 (br s, 1H), 5,10 (quin, J=7,1 Гц, 1H), 4,40 - 4,27 (m, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,16 (d, J=5,2 Гц, 1H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,54 (br s, 1H), 2,47 - 2,37 (m, 2H), 2,36 - 2,25 (m, 2H), 2,22 (br dd, J=11,7, 7,2 Гц, 1H), 2,13 (q, J=9,5 Гц, 2H), 1,46 - 1,41 (m, 2H), 1,22 (s, 6H), 1,08 - 1,01 (m, 2H)
23		3-((<i>aR</i>)-6-[7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-yl)окси-1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-карбоксамид	567,1	A: 1,41 B: 1,39	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,06 - 9,05 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,26 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 8,02 (br d, J=9,7 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,46 (br d, J=9,7 Гц, 1H), 5,27 - 5,11 (m, 1H), 4,34 (br dd, J=16,1, 7,7 Гц, 1H), 4,07 (br t, J=5,2 Гц, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,70 - 3,63 (m, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,93 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,37 - 2,00 (m, 7H), 1,48 (br d, J=3,5 Гц, 2H), 1,24 (s, 5H), 1,16 (t, J=7,3 Гц, 3H), 1,09 - 1,02 (m, 2H).

Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
24		5-({(aR)-6-[7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-yl}окси)-1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-карбоксамид	567,2	A: 1,41 B: 1,39	(500 МГц, DMSO-d6) δ 9,06 - 9,05 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,26 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 8,02 (br d, J=9,7 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,46 (br d, J=9,7 Гц, 1H), 5,27 - 5,11 (m, 1H), 4,34 (br dd, J=16,1, 7,7 Гц, 1H), 4,07 (br t, J=5,2 Гц, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,70 - 3,63 (m, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,93 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,37 - 2,00 (m, 7H), 1,48 (br d, J=3,5 Гц, 2H), 1,24 (s, 5H), 1,16 (t, J=7,3 Гц, 3H), 1,09 - 1,02 (m, 2H).
25		N-{{(aR)-6-[(5-карбамоил-2-метил-1,3-тиазол-4-yl)окси]спиро[3.3]гептан-2-yl}-1-(дифторметил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1H-индазол-3-карбоксамид	550,4	A: 1,62 B: 1,62	(500 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 8,85 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 8,31 - 8,11 (m, 1H), 8,04 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,31 (br s, 1H), 7,07 (br d, J=9,0 Гц, 1H), 6,87 (br s, 1H), 5,13 - 5,04 (m, 1H), 4,42 - 4,34 (m, 1H), 3,81 (br s, 3H), 3,15 (d, J=5,1 Гц, 3H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,45 - 2,36 (m, 2H), 2,33 - 2,16 (m, 5H), 1,22 (s, 6H)

Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
26		5-((<i>aR</i>)-6-[7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)-1H-пиразол-4-карбоксамид	509,5	A: 1,23 B: 1,19	(500 МГц, DMSO-d6) δ 8,49 (s, 1H), 8,30 (br s, 1H), 8,02 (br d, J=9,6 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,46 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 7,10 (br s, 1H), 6,62 (br s, 1H), 4,89 (br t, J=7,0 Гц, 1H), 4,40 - 4,29 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,16 (br s, 1H), 2,67 - 2,57 (m, 2H), 2,42 (br dd, J=11,4, 5,7 Гц, 2H), 2,35 - 2,25 (m, 1H), 2,24 - 2,06 (m, 4H), 1,46 (br s, 2H), 1,32 - 1,16 (m, 6H), 1,09 - 1,02 (m, 2H).
27		1-(3-аминопропил)-3-((<i>aR</i>)-6-[7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)-1H-пиразол-4-карбоксамид	566,0	A: 1,12 B: 1,10	(500 МГц, DMSO-d6) δ 8,55 - 8,42 (m, 1H), 8,26 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,02 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,45 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 7,07 (br s, 1H), 6,55 (br s, 1H), 4,96 - 4,80 (m, 1H), 4,49 - 4,25 (m, 1H), 3,99 (br t, J=6,7 Гц, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,67 - 2,57 (m, 2H), 2,46 - 2,26 (m, 4H), 2,24 - 2,08 (m, 4H), 1,87 - 1,71 (m, 4H), 1,47 (br d, J=3,7 Гц, 2H), 1,24 (s, 6H), 1,10 - 1,04 (m, 2H), 1,00 (d, J=6,1 Гц, 1H)

Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
28		1-(3-аминопропил)- 5-((<i>aR</i>)-6-[7- циклопропил-6-(2- гидрокси-2- метилпропокси)пи разоло[1,5- а]пиридин-3- амидо]спиро[3.3]ге птан-2-yl}окси)- 1H-пирозол-4- карбоксамид	566,0	A: 1,12 B: 1,10	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,49 (s, 1H), 8,26 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 8,02 (br d, J=9,7 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,46 (br d, J=9,7 Гц, 1H), 7,35 (br s, 1H), 6,93 (br s, 1H), 5,20 (br t, J=7,2 Гц, 1H), 4,42 - 4,25 (m, 1H), 4,00 (br t, J=6,7 Гц, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,67 - 2,57 (m, 3H), 2,40 - 2,23 (m, 3H), 2,20 - 2,00 (m, 4H), 1,93 - 1,75 (m, 6H), 1,49 (br d, J=3,5 Гц, 2H), 1,24 (s, 6H), 1,13 - 1,03 (m, 2H)
29		1-(2-аминоэтил)-3- (<i>aR</i>)-6-[7- циклопропил-6-(2- гидрокси-2- метилпропокси)пи разоло[1,5- а]пиридин-3- амидо]спиро[3.3]ге птан-2-yl}окси)- 1H-пирозол-4- карбоксамид	552,2	A: 1,11 B: 1,08	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,49 (s, 1H), 8,27 (br d, J=7,1 Гц, 1H), 8,02 (br d, J=9,6 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,58 - 7,36 (m, 2H), 7,00 (br s, 1H), 5,26 (br t, J=7,2 Гц, 1H), 4,46 - 4,28 (m, 1H), 4,19 (br t, J=6,1 Гц, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,19 (br t, J=6,2 Гц, 2H), 3,02 - 2,84 (m, 2H), 2,61 (ddd, J=14,2, 8,7, 5,9 Гц, 1H), 2,39 - 2,23 (m, 3H), 2,21 - 1,99 (m, 4H), 1,48 (br d, J=3,5 Гц, 2H), 1,24 (s, 6H), 1,16 (t, J=7,2 Гц, 3H), 1,09 - 1,01 (m, 2H).

Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
30		3-((<i>aR</i>)-6-[7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-yl}окси)-1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид	559,0	A: 1,49 B: 1,45	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,47 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,31 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 8,01 (d, J=9,8 Гц, 1H), 7,70 - 7,53 (m, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,37 (br s, 1H), 6,88 (br s, 1H), 4,98 - 4,88 (m, 1H), 4,39 - 4,27 (m, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,70 (br s, 1H), 3,17 (br d, J=4,9 Гц, 1H), 2,70 - 2,59 (m, 1H), 2,47 - 2,07 (m, 7H), 1,49 - 1,34 (m, 2H), 1,23 (s, 6H), 1,11 - 1,02 (m, 2H).
31		1-(2-цианофенил)-3-((<i>aR</i>)-6-[7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-yl}окси)-1H-пиразол-4-карбоксамид	610,5	A: 1,57 B: 1,58	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,65 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,26 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 8,06 - 7,94 (m, 2H), 7,87 - 7,78 (m, 2H), 7,59 - 7,51 (m, 1H), 7,45 (d, J=9,8 Гц, 1H), 7,39 (br s, 1H), 6,82 (br s, 1H), 5,00 (quin, J=7,0 Гц, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,42 - 4,30 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,78 - 2,69 (m, 1H), 2,64 - 2,54 (m, 2H), 2,45 - 2,22 (m, 4H), 2,16 (q, J=9,5 Гц, 2H), 1,47 (br d, J=3,4 Гц, 2H), 1,24 (s, 6H), 1,09 - 1,02 (m, 2H).

Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
32		1-метил-3-({(aR)-6-[6-(морфолин-4-yl)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-yl}окси)-1H-пиразол-4-карбоксамид	480,5	A: 1,03 B: 1,04	(500 МГц, DMSO-d6) δ 8,39 (s, 1H), 8,25 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (d, J=9,8 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,46 (dd, J=9,8, 1,8 Гц, 1H), 7,05 (br s, 1H), 6,55 (br s, 1H), 4,87 (t, J=7,0 Гц, 1H), 4,41 - 4,22 (m, 1H), 3,79 - 3,73 (m, 3H), 3,67 (s, 1H), 3,11 - 3,03 (m, 3H), 2,61 (dt, J=11,2, 5,8 Гц, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,47 - 2,36 (m, 2H), 2,35 - 2,28 (m, 1H), 2,25 - 2,08 (m, 4H).
33		1-метил-3-{[(aR)-6-(6-{2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-yl}пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо)спиро[3.3]гептан-2-yl]окси}-1H-пиразол-4-карбоксамид	492,2	A: 0,98 B: 1,01	(500 МГц, DMSO-d6) δ 8,37 - 8,32 (m, 1H), 8,19 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,02 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,07 (br s, 1H), 6,99 - 6,93 (m, 1H), 6,52 (br s, 1H), 4,93 - 4,83 (m, 1H), 4,72 (s, 3H), 4,41 - 4,28 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,47 - 2,35 (m, 2H), 2,34 - 2,27 (m, 1H), 2,25 - 2,09 (m, 4H), 1,79 - 1,70 (m, 3H).

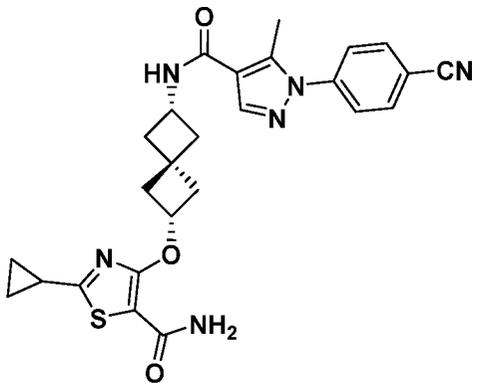
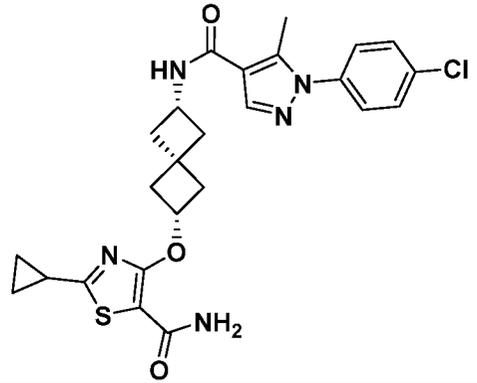
Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
34		4-(((<i>aR</i>)-6-{6-[3-(хлорметил)-3-(гидроксиметил)ацетидин-1-yl]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-yl)окси)-2-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамид	545,2	А: 1,34 В: 1,31	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,34 (s, 1H), 8,18 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 8,01 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,53 (br s, 1H), 6,98 (dd, J=9,5, 1,8 Гц, 1H), 6,83 (br s, 1H), 5,12 (quin, J=7,1 Гц, 1H), 4,40 - 4,29 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,67 (d, J=7,6 Гц, 2H), 3,65 - 3,57 (m, 3H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,47 - 2,37 (m, 3H), 2,35 - 2,28 (m, 2H), 2,24 (br dd, J=11,6, 7,3 Гц, 1H), 2,18 - 2,09 (m, 3H)
35		1-метил-3-(((<i>aR</i>)-6-[6-(4-метилпиперазин-1-yl)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-yl)окси)-1H-пиразол-4-карбоксамид	493,3	А: 0.82 В: 0.78	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,43 (s, 1H), 8,30 - 8,24 (m, 2H), 8,07 (d, J=9,8 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,06 (br s, 1H), 6,54 (br s, 1H), 4,87 (quin, J=6,9 Гц, 1H), 4,41 - 4,29 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,89 (s, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,73 (s, 1H), 2,67 - 2,58 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,47 - 2,35 (m, 2H), 2,35 - 2,28 (m, 1H), 2,25 - 2,09 (m, 4H).

Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
36		<i>N</i> -{(<i>aR</i>)-6-[(4-карбамоил-1-метил-1H-пиперазол-3-yl)окси]спиро[3.3]гептан-2-yl}-1-(дифторметил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1H-индазол-3-карбоксамид	533,3	A: 1,41 B: 1,40	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,80 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 8,04 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,16 - 6,89 (m, 2H), 6,55 (br s, 1H), 4,96 - 4,73 (m, 1H), 4,50 - 4,22 (m, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,70 - 3,52 (m, 3H), 2,67 - 2,56 (m, 1H), 2,46 - 2,33 (m, 2H), 2,32 - 2,08 (m, 4H), 1,28 - 1,11 (m, 6H).
37		3-({(<i>aR</i>)-6-[7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридино[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)-1,5-диметил-1H-пиперазол-4-карбоксамид	537,2	A: 1,48 B: 1,43	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,50 (s, 1H), 8,24 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 8,03 (d, J=9,8 Гц, 1H), 7,46 (d, J=9,8 Гц, 1H), 6,99 (br s, 1H), 6,51 (br s, 1H), 4,89 (quin, J=7,0 Гц, 1H), 4,40 - 4,30 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,67 - 2,57 (m, 2H), 2,47 - 2,37 (m, 5H), 2,36 - 2,29 (m, 1H), 2,28 - 2,03 (m, 4H), 1,56 - 1,42 (m, 2H), 1,25 (s, 6H), 1,10 - 1,03 (m, 2H).

Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
38		3-((<i>aR</i>)-6-[1-(4- цианофенил)-5- метил-1H-пиразол- 4- амидо]спиро[3.3]ге птан-2-ил}окси)-1- фенил-1H-пиразол- 4-карбоксамид	522,3	A: 1,71 B: 1,68	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,72 (s, 1H), 8,29 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,03 (br d, J=8,5 Гц, 2H), 7,78 (br dd, J=11,4, 8,4 Гц, 4H), 7,49 (br t, J=7,8 Гц, 2H), 7,35 - 7,24 (m, 2H), 6,75 (br s, 1H), 5,03 (quin, J=7,1 Гц, 1H), 4,41 - 4,25 (m, 1H), 3,17 (d, J=4,9 Гц, 1H), 2,77 - 2,66 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,48 - 2,40 (m, 1H), 2,39 - 2,21 (m, 3H), 2,16 (br t, J=9,9 Гц, 2H).
39		5-((<i>aR</i>)-6-[7- циклопропил-6-(2- гидрокси-2- метилпропокси)пи разоло[1,5- а]пиридин-3- амидо]спиро[3.3]ге птан-2-ил}окси)-1- (диформетил)-1H- пиразол-4- карбоксамид	559,1	A: 1,40 B: 1,42	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,47 (s, 1H), 8,12 (br d, J=7,4 Гц, 1H), 8,05 - 7,96 (m, 2H), 7,44 (d, J=9,7 Гц, 1H), 5,34 (quin, J=7,1 Гц, 1H), 4,34 (sxt, J=7,9 Гц, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 2,42 - 2,28 (m, 3H), 2,27 - 2,07 (m, 4H), 1,52 - 1,44 (m, 2H), 1,26 (s, 6H), 1,11 - 1,03 (m, 2H)

Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, РТ (мин.)	¹ H ЯМР
40		1-фенил-3-{{(aR)-6-[6-(3,3,3-трифторпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил]окси}-1H-пиразол-4-карбоксамид	569,3	А: 1,85 В: 1,82	(500 МГц, DMSO-d6) δ 8,72 (s, 1H), 8,54 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,30 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,10 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,80 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 7,49 (br t, J=7,9 Гц, 2H), 7,35 - 7,21 (m, 3H), 6,75 (br s, 1H), 5,03 (quin, J=7,1 Гц, 1H), 4,45 - 4,32 (m, 1H), 4,29 (t, J=5,8 Гц, 2H), 3,58 - 3,40 (m, 1H), 2,83 (qt, J=11,3, 5,6 Гц, 2H), 2,72 (dt, J=11,0, 5,8 Гц, 1H), 2,48 - 2,41 (m, 1H), 2,40 - 2,23 (m, 3H), 2,17 (br t, J=9,8 Гц, 2H).
41		1-фенил-3-{{(aR)-6-[3-циано-5-[1-(диформетил)-1H-пиперазол-4-ил]бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил]окси}-1H-пиразол-4-карбоксамид	558,4	А: 1,84 В: 1,81	(500 МГц, DMSO-d6) δ 8,91 (s, 1H), 8,82 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,48 - 8,35 (m, 3H), 8,12 (s, 1H), 8,00 - 7,71 (m, 3H), 7,49 (t, J=7,9 Гц, 2H), 7,34 - 7,25 (m, 2H), 6,75 (br s, 1H), 5,10 - 4,95 (m, 1H), 4,42 - 4,34 (m, 1H), 2,80 - 2,69 (m, 1H), 2,44 - 2,25 (m, 3H), 2,22 (br t, J=10,1 Гц, 2H)

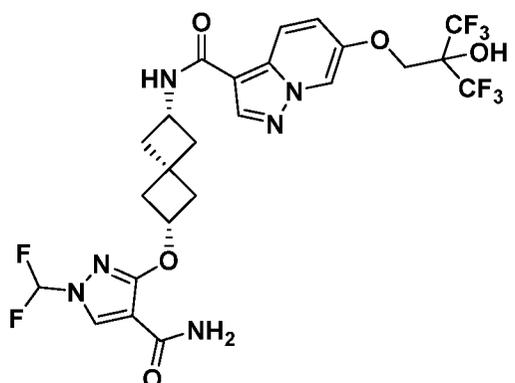
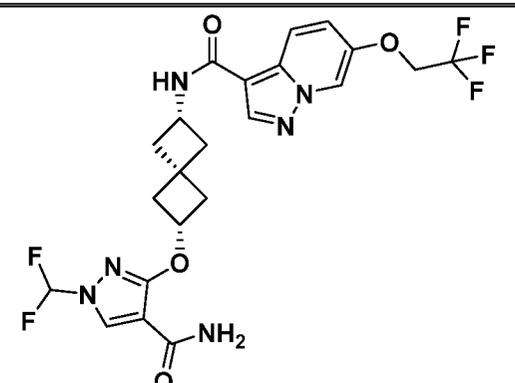
Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
42		1-(дифторметил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-N-[(aR)-6-[(4-карбамоил-1-фенил-1H-пиперазол-3-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил]-1H-индазол-3-карбоксамид	595,4	A: 1,87 B: 1,83	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,84 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,35 - 8,03 (m, 2H), 7,79 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 7,50 (t, J=7,9 Гц, 2H), 7,38 - 7,23 (m, 3H), 7,09 (dd, J=9,0, 1,4 Гц, 1H), 6,77 (br s, 1H), 5,03 (quin, J=7,0 Гц, 1H), 4,48 - 4,38 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,54 (br s, 1H), 2,73 (dt, J=11,2, 5,8 Гц, 1H), 2,47 - 2,40 (m, 1H), 2,39 - 2,19 (m, 5H), 1,25 (s, 6H).
43		2-метил-4-{{(aR)-6-[1-(4-цианофенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил]окси}-1,3-тиазол-5-карбоксамид	477,2	A: 1,50 B: 1,37	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,29 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,03 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,77 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,52 (br s, 1H), 6,86 (br s, 1H), 5,13 (t, J=7,0 Гц, 1H), 4,41 - 4,22 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,52 (m, 5H), 2,49 - 2,22 (m, 5H), 2,19 - 2,08 (m, 2H)

Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
44		2-циклопропил-4- {[(aR)-6-[1-(4- цианофенил)-5- метил-1H-пиразол- 4- амидо]спиро[3.3]ге птан-2-ил]окси}- 1,3-тиазол-5- карбоксамид	502,9	A: 1,64 B: 1,62	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,28 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,78 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,54 (br s, 1H), 6,80 (br s, 1H), 5,14 - 5,00 (m, 1H), 4,39 - 4,26 (m, 1H), 3,18 (d, J=5,2 Гц, 1H), 2,58 (s, 2H), 2,46 - 2,21 (m, 5H), 2,18 - 2,06 (m, 2H), 1,23 - 1,10 (m, 2H), 1,06 - 0,91 (m, 2H)
45		2-циклопропил-4- {[(aR)-6-[1-(4- хлорфенил)-5- метил-1H-пиразол- 4- амидо]спиро[3.3]ге птан-2-ил]окси}- 1,3-тиазол-5- карбоксамид	512,1	A: 1,87 B: 1,83	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,23 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 2H), 7,59 - 7,50 (m, 2H), 6,80 (br s, 1H), 5,07 (br t, J=7,1 Гц, 1H), 4,39 - 4,26 (m, 1H), 2,70 - 2,57 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,45 - 2,19 (m, 5H), 2,18 - 2,09 (m, 2H), 1,17 (br dd, J=8,0, 2,9 Гц, 2H), 1,03 - 0,94 (m, 2H)

Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
46		1-(4-цианофенил)- 5-метил-N-[(aR)-6- [(4-карбамоил-1- метил-1H- пиперазол-3- ил)окси]спиро[3.3] гептан-2-ил]-1H- пиперазол-4- карбоксамид	460,2	A: 1,15 B: 1,20	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,26 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,04 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,08 (br s, 1H), 6,52 (br s, 1H), 4,89 (t, J=7,0 Гц, 1H), 4,41 - 4,25 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,43 (br dd, J=11,6, 6,4 Гц, 3H), 2,27 - 2,06 (m, 4H)
47		1-(4-хлорфенил)-5- метил-N-[(aR)-6- [(4-карбамоил-1- метил-1H- пиперазол-3- ил)окси]спиро[3.3] гептан-2-ил]-1H- пиперазол-4- карбоксамид	469,4	A: 1,45 B: 1,46	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,24 (br d, J=7,4 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,66 - 7,59 (m, 2H), 7,58 - 7,53 (m, 2H), 7,11 (br s, 1H), 6,53 (br s, 1H), 4,87 (t, J=7,0 Гц, 1H), 4,38 - 4,25 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,60 (br dd, J=11,4, 6,1 Гц, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,42 (br dd, J=12,5, 7,1 Гц, 2H), 2,36 - 2,26 (m, 1H), 2,26 - 2,09 (m, 4H)

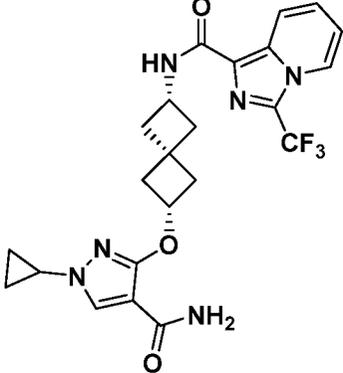
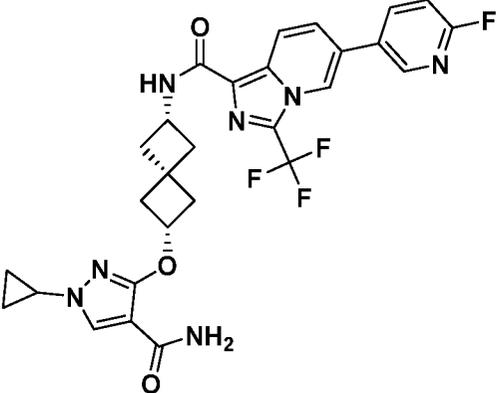
Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
48		1-(6-метоксипиридин-3-ил)-5-метил-N-[(aR)-6-[(4-карбамоил-1-метил-1H-пиперазол-3-ил)окси]спиро[3.3]гептан-2-ил]-1H-пиразол-4-карбоксамид	466,2	A: 1,17 B: 1,15	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,33 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,23 (br d, J=7,4 Гц, 1H), 8,16 - 8,04 (m, 1H), 7,95 - 7,79 (m, 2H), 7,11 (br s, 1H), 7,00 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,54 (br s, 1H), 4,94 - 4,78 (m, 1H), 4,41 - 4,23 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,62 - 3,46 (m, 1H), 2,61 (br dd, J=11,1, 5,7 Гц, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,44 - 2,35 (m, 2H), 2,35 - 2,28 (m, 1H), 2,26 - 2,09 (m, 4H)
49		1-фенил-3-[[1-(4-хлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил]окси-1H-пиразол-4-карбоксамид	531,2	A: 1,90 B: 1,87	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,23 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,82 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 7,65 - 7,60 (m, 2H), 7,59 - 7,54 (m, 2H), 7,50 (t, J=7,9 Гц, 2H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 6,74 (br s, 1H), 5,04 (t, J=7,0 Гц, 1H), 4,42 - 4,30 (m, 1H), 2,72 (dt, J=11,2, 5,5 Гц, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,50 - 2,42 (m, 1H), 2,40 - 2,23 (m, 3H), 2,17 (br t, J=9,9 Гц, 2H)

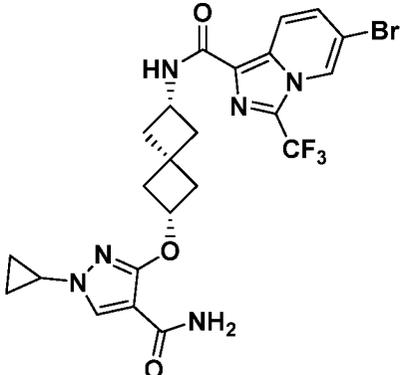
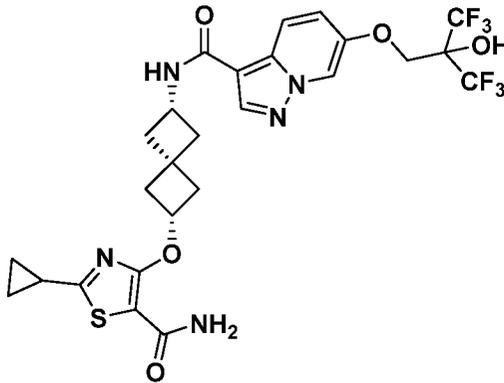
Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
50		1-циклопропил-3- {[(<i>aR</i>)-6-[1-(6- метоксипиридин-3- ил)-5-метил-1Н- пиразол-4- амидо]спиро[3.3]ге птан-2-ил]окси}- 1Н-пиразол-4- карбоксамид	492,2	A: 1,29 B: 1,25	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,33 (d, <i>J</i> =2,4 Гц, 1H), 8,20 (br d, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,88 (dd, <i>J</i> =8,9, 2,4 Гц, 1H), 7,09 (br s, 1H), 7,00 (d, <i>J</i> =8,9 Гц, 1H), 6,55 (br s, 1H), 4,89 (quin, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 4,41 - 4,22 (m, 1H), 3,57 (dt, <i>J</i> =7,0, 3,5 Гц, 1H), 2,61 (br dd, <i>J</i> =11,0, 6,1 Гц, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,45 - 2,36 (m, 2H), 2,35 - 2,27 (m, 1H), 2,26 - 2,09 (m, 4H), 1,04 - 0,97 (m, 2H), 0,96 - 0,88 (m, 2H)
51		1-циклопропил-3- {[(<i>aR</i>)-6-[1-(4- хлорфенил)-5- метил-1Н-пиразол- 4- амидо]спиро[3.3]ге птан-2-ил]окси}- 1Н-пиразол-4- карбоксамид	495,2	A: 1,62 B: 1,60	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,22 (br d, <i>J</i> =7,3 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,65 - 7,59 (m, 2H), 7,58 - 7,53 (m, 2H), 7,41 - 7,29 (m, 1H), 7,09 (br s, 1H), 6,55 (br s, 1H), 4,89 (br t, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 4,38 - 4,28 (m, 1H), 2,61 (br dd, <i>J</i> =11,1, 6,0 Гц, 1H), 2,56 (s, 2H), 2,48 - 2,27 (m, 4H), 2,27 - 2,08 (m, 3H), 0,99 (br d, <i>J</i> =2,7 Гц, 2H), 0,92 (br d, <i>J</i> =5,8 Гц, 2H)

Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
52		1-(дифторметил)-3- {[(aR)-6-{6-[3,3,3- трифтор-2- гидрокси-2- (трифторметил)про покси]пиразоло[1,5 -а]пиридин-3- амидо]спиро[3.3]ге птан-2-ил]окси}- 1H-пиразол-4- карбоксамид	627,2	A: 1,66 B: 1,66	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,67 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,33 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,12 (d, J=9,8 Гц, 1H), 7,75 - 7,46 (m, 1H), 7,40 (br s, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 6,86 (br s, 1H), 4,95 (br t, J=7,0 Гц, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,43 - 4,29 (m, 1H), 2,73 - 2,59 (m, 2H), 2,49 - 2,39 (m, 2H), 2,39 - 2,10 (m, 5H)
53		1-(дифторметил)-3- {[(aR)-6-[6-(2,2,2- трифторетокси)пи разоло[1,5- а]пиридин-3- амидо]спиро[3.3]ге птан-2-ил]окси}- 1H-пиразол-4- карбоксамид	529,3	A: 1,57 B: 1,57	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,68 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,33 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 8,13 (d, J=9,8 Гц, 1H), 7,79 - 7,47 (m, 1H), 7,45 - 7,31 (m, 2H), 6,85 (br s, 1H), 4,96 (br t, J=7,0 Гц, 1H), 4,87 (q, J=8,9 Гц, 2H), 4,47 - 4,29 (m, 1H), 2,74 - 2,60 (m, 1H), 2,50 - 2,21 (m, 5H), 2,16 (br t, J=9,2 Гц, 2H)

Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
54		1-(4-цианофенил)- 5-метил-N-[(aR)-6- {[4-карбамоил-1- (дифторметил)-1H- пиперазол-3- ил]окси}спиро[3.3] гептан-2-ил]-1H- пиразол-4- карбоксамид	495,9	A: 1,44 B: 1,45	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,39 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 8,00 (br d, J=8,6 Гц, 2H), 7,75 (br d, J=8,5 Гц, 2H), 7,56 (s, 1H), 5,03 - 4,90 (m, 2H), 4,31 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 2,64 (br d, J=2,1 Гц, 2H), 2,45 - 2,31 (m, 3H), 2,30 - 2,11 (m, 4H)
55		1-(4-хлорфенил)-5- метил-N-[(aR)-6- {[4-карбамоил-1- (дифторметил)-1H- пиперазол-3- ил]окси}спиро[3.3] гептан-2-ил]-1H- пиразол-4- карбоксамид	505,3	A: 1,66 B: 1,67	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,42 (s, 1H), 8,25 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,76 - 7,45 (m, 5H), 7,40 (br s, 1H), 6,86 (br s, 1H), 4,95 (t, J=7,0 Гц, 1H), 4,39 - 4,27 (m, 1H), 2,69 - 2,57 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,47 - 2,37 (m, 2H), 2,36 - 2,18 (m, 3H), 2,14 (br t, J=9,2 Гц, 2H)

Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
56		1-циклопропил-3- {[(aR)-6-[6-(2,2,2- трифторэтоксипир азоло[1,5- а]пиридин-3- амидо]спиро[3.3]ге птан-2-ил]окси}- 1H-пиразол-4- карбоксамид	519,0	A: 1,51 B: 1,51	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,69 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,30 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 8,13 (d, J=9,8 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,37 (dd, J=9,8, 1,8 Гц, 1H), 7,10 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 6,54 (br s, 1H), 4,99 - 4,77 (m, 3H), 4,45 - 4,27 (m, 1H), 3,57 (dt, J=7,1, 3,6 Гц, 1H), 2,63 (dt, J=11,3, 5,6 Гц, 1H), 2,44 (br dd, J=11,4, 4,7 Гц, 2H), 2,34 (br s, 1H), 2,27 - 2,10 (m, 4H), 0,99 (br d, J=3,1 Гц, 2H), 0,94 - 0,87 (m, 2H)
57		1-циклопропил-3- {[(aR)-6-[6-(2,2- дифторэтоксипира золо[1,5- а]пиридин-3- амидо]спиро[3.3]ге птан-2-ил]окси}- 1H-пиразол-4- карбоксамид	501,3	A: 1,31 B: 1,32	(500 МГц, ХЛОРFORM-d) δ 8,25 - 8,04 (m, 3H), 7,90 - 7,70 (m, 1H), 7,19 (br d, J=9,6 Гц, 1H), 6,31 - 5,92 (m, 1H), 5,10 - 4,86 (m, 1H), 4,63 - 4,36 (m, 1H), 4,30 - 4,09 (m, 2H), 3,55 - 3,29 (m, 2H), 2,81 - 2,38 (m, 5H), 2,31 - 2,04 (m, 4H), 1,11 - 0,80 (m, 4H)

Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
58		1-циклопропил-3- {[(aR)-6-[3- (трифторметил)им идазо[1,5- а]пиридин-1- амидо]спиро[3.3]ге птан-2-ил]окси}- 1H-пиразол-4- карбоксамид	489,0	A: 1,63 B: 1,61	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,52 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 8,38 - 8,18 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,45 - 7,32 (m, 1H), 7,26 - 7,09 (m, 1H), 4,97 - 4,83 (m, 1H), 4,50 - 4,32 (m, 1H), 3,58 (dt, J=7,3, 3,6 Гц, 1H), 2,62 (br dd, J=11,4, 6,5 Гц, 2H), 2,48 - 2,09 (m, 6H), 1,07 - 0,95 (m, 2H), 0,96 - 0,84 (m, 2H)
59		1-циклопропил-3- {[(aR)-6-[6-(6- фторпиридин-3- ил)-3- (трифторметил)им идазо[1,5- а]пиридин-1- амидо]спиро[3.3]ге птан-2-ил]окси}- 1H-пиразол-4- карбоксамид	584,2	A: 1,76 B: 1,76	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,66 (br d, J=14,4 Гц, 2H), 8,47 - 8,27 (m, 3H), 7,92 (s, 1H), 7,74 (br d, J=9,4 Гц, 1H), 7,34 (dd, J=8,5, 2,7 Гц, 1H), 4,90 (br t, J=6,9 Гц, 1H), 4,52 - 4,34 (m, 1H), 3,57 (dt, J=7,3, 3,4 Гц, 1H), 3,19 (br d, J=4,8 Гц, 1H), 2,63 (br dd, J=10,9, 5,8 Гц, 1H), 2,47 - 2,27 (m, 5H), 2,26 - 2,12 (m, 2H), 0,99 (br d, J=3,3 Гц, 2H), 0,96 - 0,87 (m, 2H)

Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
60		1-циклопропил-3- {[(aR)-6-[6-бром-3- (трифторметил)им идазо[1,5- а]пиридин-1- амидо]спиро[3.3]ге птан-2-ил]окси}- 1H-пиразол-4- карбоксамид	569,1	C: 9.19 D: 10.18	(500 МГц, ХЛОПFORM-d) δ 8,37 (d, J=9,6 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,31 - 7,22 (m, 3H), 6,64 (br s, 1H), 5,48 (br s, 1H), 5,11 - 4,95 (m, 1H), 4,65 - 4,47 (m, 1H), 2,66 - 2,49 (m, 4H), 2,31 - 2,19 (m, 4H), 1,07 - 1,01 (m, 4H)
61		2-циклопропил-4- {[(aR)-6-{6-[3,3,3- трифтор-2- гидрокси-2- (трифторметил)про покси]пиразоло[1,5 -а]пиридин-3- амидо}спиро[3.3]ге птан-2-ил]окси}- 1,3-тиазол-5- карбоксамид	634,1	A: 1,82 B: 1,80	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,68 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,30 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,12 (d, J=9,8 Гц, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,28 (dd, J=9,8, 1,8 Гц, 1H), 6,79 (br s, 1H), 5,08 (t, J=7,0 Гц, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,45 - 4,26 (m, 1H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,42 (br dd, J=11,3, 5,5 Гц, 2H), 2,39 - 2,20 (m, 4H), 2,20 - 2,11 (m, 2H), 1,21 - 1,13 (m, 2H), 1,02 - 0,94 (m, 2H)

Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
62		2-циклопропил-4- {[(aR)-6-[6-(2,2,2- трифторэтоксипир азоло[1,5- а]пиридин-3- амидо]спиро[3.3]ге птан-2-ил]окси}- 1,3-тиазол-5- карбоксамид	535,9	A: 1,75 B: 1,73	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,34 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,12 (d, J=9,8 Гц, 1H), 7,47 (br s, 1H), 7,37 (br d, J=11,0 Гц, 1H), 6,80 (br s, 1H), 5,07 (br t, J=7,0 Гц, 1H), 4,85 (q, J=8,5 Гц, 2H), 4,44 - 4,19 (m, 1H), 2,60 (br dd, J=11,1, 6,3 Гц, 1H), 2,42 (br d, J=6,1 Гц, 2H), 2,36 - 2,20 (m, 4H), 2,19 - 2,09 (m, 2H), 1,21 - 1,12 (m, 2H), 0,97 (br d, J=3,4 Гц, 2H)
63		2-циклопропил-4- {[(aR)-6-[6-(6- фторпиридин-3- ил)-3- (трифторметил)им идазо[1,5- а]пиридин-1- амидо]спиро[3.3]ге птан-2-ил]окси}- 1,3-тиазол-5- карбоксамид	601,0	A: 2.05 B: 2.02	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,72 (s, 1H), 8,67 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,52 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,45 - 8,37 (m, 2H), 7,76 (d, J=9,8 Гц, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,37 (dd, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 6,79 (br s, 1H), 5,07 (quin, J=7,0 Гц, 1H), 4,49 - 4,38 (m, 1H), 2,61 (dt, J=11,2, 5,8 Гц, 1H), 2,46 - 2,26 (m, 7H), 2,23 (dd, J=11,7, 7,2 Гц, 1H), 1,17 (dd, J=7,9, 3,1 Гц, 2H), 0,99 (quin, J=3,6 Гц, 2H)

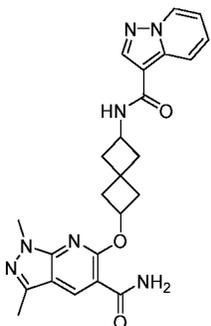
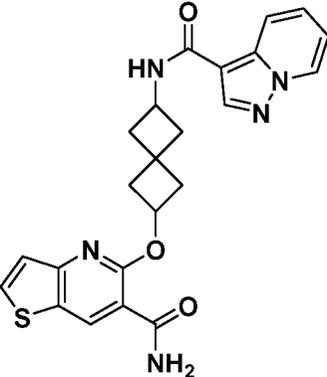
Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
64		2-циклопропил-4- {[(aR)-6-[3- (трифторметил)им идазо[1,5- а]пиридин-1- амидо]спиро[3.3]ге птан-2-ил]окси}- 1,3-тиазол-5- карбоксамид	506,3	A: 1,93 B: 1,88	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,49 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,30 (br d, J=9,1 Гц, 1H), 8,25 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 7,38 (dd, J=8,8, 7,0 Гц, 1H), 7,16 (br t, J=6,9 Гц, 1H), 5,06 (quin, J=6,9 Гц, 1H), 4,40 (dq, J=16,0, 7,8 Гц, 1H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,46 - 2,36 (m, 2H), 2,35 - 2,24 (m, 5H), 2,21 (br dd, J=11,7, 7,1 Гц, 1H), 1,15 (br dd, J=8,0, 2,8 Гц, 2H), 0,96 (br d, J=2,9 Гц, 2H)
65		1-циклопропил-3- {[(aR)-6-(5-метил- 1-фенил-1H- пиразол-4- амидо)спиро[3.3]ге птан-2-ил]окси}- 1H-пиразол-4- карбоксамид	461,0	A: 1,41 B: 1,41	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,21 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 2H), 7,49 (br d, J=7,6 Гц, 3H), 7,07 (br s, 1H), 6,56 (br s, 1H), 4,93 - 4,82 (m, 1H), 4,38 - 4,24 (m, 1H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,46 - 2,26 (m, 3H), 2,26 - 2,09 (m, 4H), 0,98 (br d, J=3,4 Гц, 2H), 0,91 (br d, J=5,5 Гц, 2H)

Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
66		1-циклопропил-3- {[(aR)-6-[1-(2,4- дифторфенил)-5- метил-1H-пиразол- 4- амидо]спиро[3.3]ге птан-2-ил]окси}- 1H-пиразол-4- карбоксамид	497,2	A: 1,46 B: 1,47	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,27 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,67 - 7,50 (m, 2H), 7,28 (br t, J=8,0 Гц, 1H), 7,07 (br s, 1H), 6,58 (br s, 1H), 4,86 (quin, J=6,9 Гц, 1H), 4,36 - 4,22 (m, 1H), 2,58 (td, J=11,3, 5,6 Гц, 1H), 2,45 - 2,34 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,23 - 2,06 (m, 4H), 1,00 - 0,92 (m, 2H), 0,92 - 0,84 (m, 2H)
67		2-циклопропил-4- {[(aR)-6-[1-(2,4- дифторфенил)-5- метил-1H-пиразол- 4- амидо]спиро[3.3]ге птан-2-ил]окси}- 1,3-тиазол-5- карбоксамид	514,3	A: 1,74 B: 1,72	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,29 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,67 - 7,49 (m, 2H), 7,45 (br s, 1H), 7,28 (br t, J=8,0 Гц, 1H), 6,81 (br s, 1H), 5,04 (quin, J=6,9 Гц, 1H), 4,34 - 4,22 (m, 1H), 2,44 - 2,34 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,28 - 2,05 (m, 4H), 1,28 - 1,20 (m, 2H), 1,18 - 1,10 (m, 2H), 0,94 (br d, J=2,9 Гц, 2H)

Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
68		2-циклопропил-4- {[(aR)-6-(5-метил- 1-фенил-1H- пиразол-4- амидо)спиро[3.3]ге птан-2-ил]окси}- 1,3-тиазол-5- карбоксамид	478,3	A: 1,69 B: 1,68	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,24 (br s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 2H), 7,47 (br d, J=5,4 Гц, 3H), 5,05 (quin, J=6,8 Гц, 1H), 4,34 - 4,23 (m, 1H), 2,61 - 2,56 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,43 - 2,35 (m, 2H), 2,34 - 2,16 (m, 4H), 2,15 - 2,06 (m, 2H), 1,28 - 1,19 (m, 1H), 1,19 - 1,11 (m, 2H), 0,95 (br s, 2H)
69		1-циклопропил-3- {[(aR)-6-[7- циклопропил-6-(2- гидрокси-2- метилпропокси)пи разоло[1,5- а]пиридин-3- амидо]спиро[3.3]ге птан-2-ил]окси}- 1H-пиразол-4- карбоксамид	549,3	C: 7.58 D: 6.20	(500 МГц, METHANOL-d ₄) δ 8,46 (s, 1H), 8,10 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,46 (d, J=9,6 Гц, 1H), 5,05 - 4,94 (m, 1H), 4,48 (t, J=8,0 Гц, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,56 (dt, J=7,3, 3,5 Гц, 1H), 2,83 - 2,68 (m, 1H), 2,62 - 2,53 (m, 2H), 2,51 - 2,40 (m, 2H), 2,35 - 2,20 (m, 4H), 1,43 - 1,35 (m, 9H), 1,22 - 1,13 (m, 2H), 1,11 - 0,97 (m, 4H).

Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
70		2-метил-4-{{[(aR)-6-[6-(2,2-дифторэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил]окси}}-1,3-тиазол-5-карбоксамид	492,2	A: 1,44 B: 1,51	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,56 (br s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,35 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 8,10 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 7,48 (br s, 1H), 7,33 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 6,87 (br s, 1H), 6,59 - 6,22 (m, 1H), 5,11 (br t, J=6,9 Гц, 1H), 4,49 - 4,23 (m, 3H), 2,61 (br d, J=5,5 Гц, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,48 - 2,07 (m, 6H)
71		2-(((aR)-6-(7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)хинолин-3-карбоксамид	570,4	A: 1,74 B: 1,74	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,30 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 8,01 (dd, J=18,6, 8,8 Гц, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,83 - 7,70 (m, 4H), 7,51 - 7,42 (m, 2H), 5,36 (quin, J=7,1 Гц, 1H), 4,45 - 4,33 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,80 - 2,74 (m, 1H), 2,63 - 2,56 (m, 2H), 2,42 - 2,11 (m, 5H), 1,46 (br d, J=3,7 Гц, 2H), 1,24 (s, 6H), 1,06 (br dd, J=8,5, 2,1 Гц, 2H)

Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
72		N-[6-((5-карбамоил-1,3-диметил-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-2-(пиридин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид	504,3	A: 1,38 B: 1,05	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) 8,76 (d, <i>J</i> =5,9 Гц, 2H), 8,71 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> =6,1 Гц, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 5,29 (quin, <i>J</i> =7,1 Гц, 1H), 4,49 - 4,36 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,83 - 2,75 (m, 1H), 2,60 (dt, <i>J</i> =11,5, 6,0 Гц, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,37 - 2,26 (m, 6H)
73		6-((6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-1,3-диметил-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-карбоксамид	548,0	A: 1,32 B: 1,33	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) 8,59 (s, 1H), 8,49 - 8,35 (m, 2H), 8,26 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> =9,5 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,27 (dd, <i>J</i> =9,5, 2,0 Гц, 1H), 5,28 (quin, <i>J</i> =7,3 Гц, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,49 - 4,36 (m, 1H), 3,95 - 3,84 (m, 3H), 3,83 - 3,72 (m, 2H), 2,84 - 2,73 (m, 1H), 2,59 (dt, <i>J</i> =11,9, 5,8 Гц, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,39 - 2,25 (m, 4H), 2,23 - 2,12 (m, 2H), 1,22 (s, 6H)

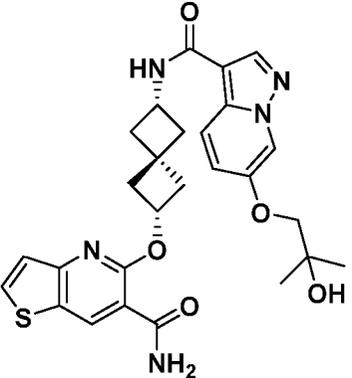
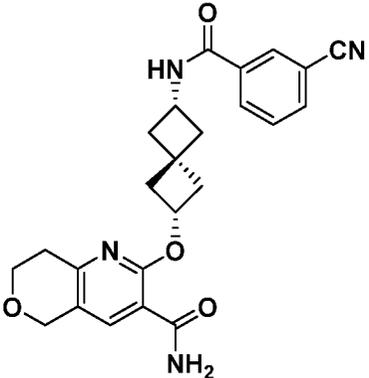
Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
74		1,3-диметил-6-[(6- {пиразоло[1,5- а]пиридин-3- амидо}спиро[3.3]ге птан-2-ил)окси]- 1H-пиразоло[3,4- b]пиридин-5- карбоксамид	460,0	A: 1,27 B: 1,28	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) 8,74 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,31 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,18 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,48 - 7,33 (m, 1H), 7,04 (t, J=6,6 Гц, 1H), 5,29 (quin, J=7,2 Гц, 1H), 4,45 - 4,34 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,82 - 2,73 (m, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,39 - 2,27 (m, 4H), 2,24 - 2,12 (m, 2H)
75		5-[(6- {пиразоло[1,5- а]пиридин-3- амидо}спиро[3.3]ге птан-2- ил)окси]тиено[3,2- b]пиридин-6- карбоксамид	448,2	A: 1,38 B: 1,39	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) 8,80 (s, 1H), 8,72 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8,58 - 8,49 (m, 1H), 8,34 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,23 - 8,06 (m, 2H), 7,70 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,52 - 7,35 (m, 2H), 7,04 (t, J=6,4 Гц, 1H), 5,12 (quin, J=7,2 Гц, 1H), 4,42 - 4,35 (m, 1H), 2,72 (dd, J=11,2, 7,1 Гц, 1H), 2,56 (d, J=5,6 Гц, 1H), 2,38 - 2,15 (m, 6H)

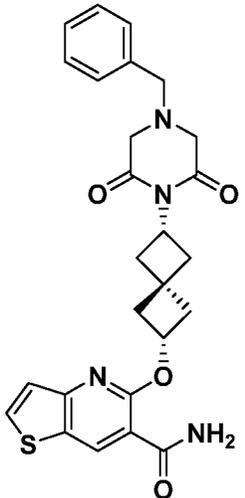
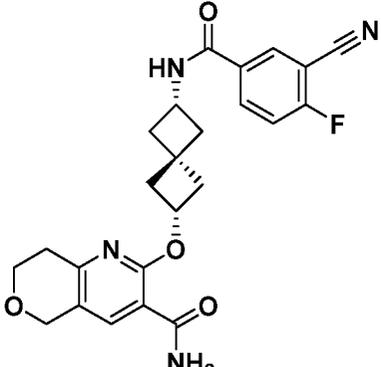
Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
76		5-((6-[6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридино[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси)тиено[3,2-б]пиридин-6-карбоксамид	536,2	А: 1,43 В: 1,44	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) 8,80 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,29 (d, <i>J</i> =7,1 Гц, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> =5,4 Гц, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> =9,8 Гц, 1H), 7,70 (br s, 2H), 7,44 (d, <i>J</i> =5,4 Гц, 1H), 7,27 (dd, <i>J</i> =9,7, 1,8 Гц, 1H), 5,22 (quin, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,42 - 4,33 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,74 - 2,67 (m, 1H), 2,60 - 2,54 (m, 1H), 2,49 - 2,35 (m, 2H), 2,38 - 2,15 (m, 4H), 1,21 (s, 6H)
77		5-([6-(4,4-дифторциклогексанамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил]окси)тиено[3,2-б]пиридин-6-карбоксамид	450,2	А: 1,53 В: 1,54	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) 8,81 (d, <i>J</i> =0,5 Гц, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> =5,6 Гц, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,66 (br s, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> =5,6 Гц, 1H), 5,22 (quin, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,42 - 4,33 (m, 1H), 2,67 - 2,62 (m, 1H), 2,39 (br s, 1H), 2,30 - 2,14 (m, 4H), 2,09 - 1,89 (m, 4H), 1,87 - 1,67 (m, 4H), 1,64 - 1,51 (m, 2H)

Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
78		<i>N</i> -[6-({6-карбамоилтиено[3,2- <i>b</i>]пиридин-5-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-1-[(4-хлорфенил)метил]-5-оксопирролидин-3-карбоксамид (диастереомер 1)	540,2	A: 1,54 B: 1,55	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) 8,81 (s, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> =5,4 Гц, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 3H), 7,25 (d, <i>J</i> =8,1 Гц, 2H), 5,25 (quin, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 4,41 - 4,26 (m, 3H), 4,12 - 4,03 (m, 1H), 3,22 - 3,15 (m, 2H), 3,03 (t, <i>J</i> =6,7 Гц, 1H), 2,67 (s, 1H), 2,47 - 2,39 (m, 4H), 2,30 - 2,17 (m, 4H)
79		5-[[6-(3-цианобензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил]окси]тиено[3,2- <i>b</i>]пиридин-6-карбоксамид	433,2	A: 1,50 B: no ionization	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) 8,82 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> =5,4 Гц, 1H), 8,13 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 7,77 - 7,61 (m, 3H), 7,43 (d, <i>J</i> =5,4 Гц, 1H), 5,24 (quin, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 4,40 - 4,31 (m, 1H), 2,76 - 2,69 (m, 1H), 2,60 - 2,53 (m, 1H), 2,40 - 2,18 (m, 6H)

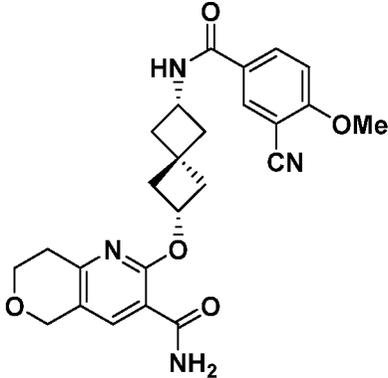
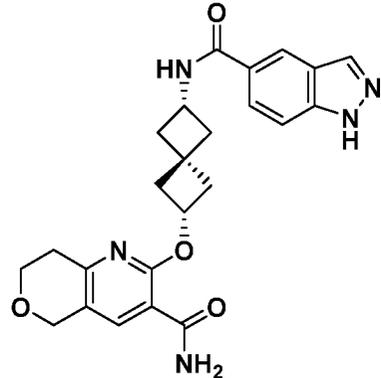
Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
80		<i>N</i> -[6-({6-карбамоилтиено[3,2- <i>b</i>]пиридин-5-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-1-(4-хлорфенил)метил]-5-окоспиролидин-3-карбоксамид (диастереомер 2)	540,2	A: 1,62 B: 1,62	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) 8,81 (s, 1H), 8,24 - 8,20 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 3H), 7,25 (d, <i>J</i> =8,1 Гц, 2H), 5,24 (quin, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 4,41 - 4,26 (m, 3H), 4,12 - 4,03 (m, 1H), 3,22 - 3,15 (m, 2H), 3,03 (t, <i>J</i> =6,7 Гц, 1H), 2,67 (s, 1H), 2,47 - 2,39 (m, 4H), 2,30 - 2,17 (m, 4H)
81		2-[(6-{пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил)окси]-5H,7H,8H-пирано[4,3- <i>b</i>]пиридин-3-карбоксамид	448,2	A: 1,30 B: 1,29	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) 8,74 (d, <i>J</i> =7,1 Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,31 (d, <i>J</i> =7,3 Гц, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,63 (br s, 1H), 7,56 (br s, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 1H), 7,13-6,96 (m, 1H), 5,24 (quin, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,43 - 4,31 (m, 1H), 3,18 (d, <i>J</i> =5,4 Гц, 2H), 2,81 (t, <i>J</i> =5,5 Гц, 2H), 2,70 - 2,66 (m, 1H), 2,48 - 2,42 (m, 1H), 2,39 - 2,32 (m, 2H), 2,30 - 2,11 (m, 4H)

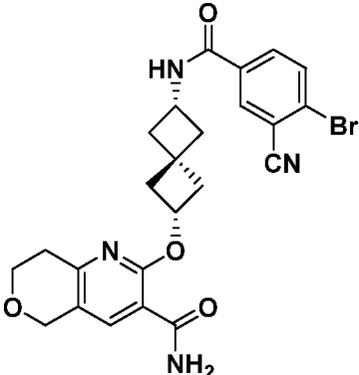
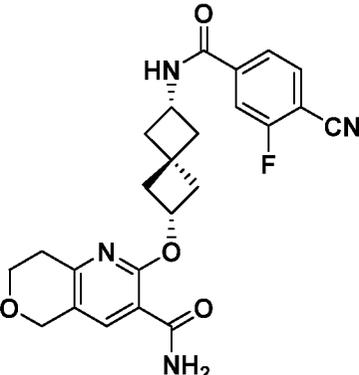
Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
82		<i>N</i> -[6-({3-карбамоил-5Н,7Н,8Н-пурано[4,3-в]пиридин-2-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-6-(2-гидрокси-2-метилпрокси)пироло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	536,3	А: 1,37 В: 1,37	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) 8,49 - 8,36 (m, 2H), 8,27 (d, <i>J</i> =7,3 Гц, 1H), 8,14 - 8,02 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,63 (br s, 1H), 7,56 (br s, 1H), 7,34 - 7,23 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,24 (quin, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 4,72 (br s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,42 - 4,30 (m, 1H), 3,95 (t, <i>J</i> =5,7 Гц, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,80 (t, <i>J</i> =5,7 Гц, 2H), 2,71 - 2,64 (m, 1H), 2,45 (br s, 1H), 2,38 - 2,30 (m, 2H), 2,29 - 2,03 (m, 4H), 1,22 (s, 6H)
83		5-{{(a <i>R</i>)-6-(3-цианобензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил}окси}тиено[3,2-в]пиридин-6-карбоксамид	433,0	А: 1,58 В: 1,58	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) 8,84 (d, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 8,80 (d, <i>J</i> =0,5 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> =5,6 Гц, 1H), 8,13 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 7,80 - 7,60 (m, 3H), 7,48 - 7,37 (m, 1H), 5,24 (quin, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 4,39 - 4,30 (m, 1H), 2,75 - 2,69 (m, 1H), 2,59 - 2,55 (m, 1H), 2,41 - 2,17 (m, 6H)

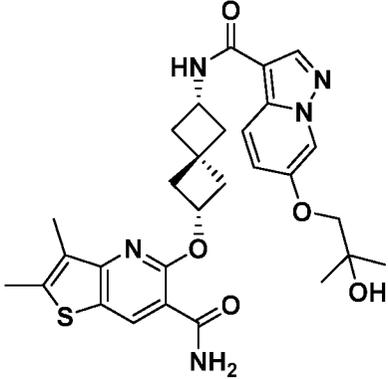
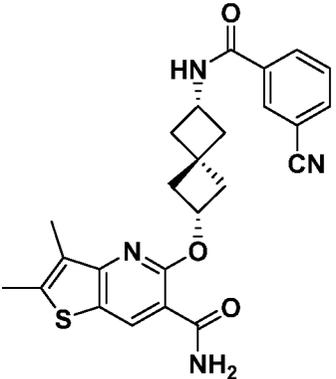
Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
84		6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-N-[(aR)-6-({6-карбамоилтиено[3,2-b]пиридин-5-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамид	536,2	A: 1,50 B: 1,51	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) 8,83 (s, 1H), 8,49 - 8,38 (m, 2H), 8,27 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,22 (d, J=5,4 Гц, 1H), 8,09 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,71 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,46 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,28 (dd, J=9,8, 2,2 Гц, 1H), 5,21 (quin, J=7,2 Гц, 1H), 4,72 (br s, 1H), 4,44 - 4,35 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,78 - 2,72 (m, 1H), 2,60 - 2,54 (m, 1H), 2,47 (s, 1H), 2,39- 2,16 (m, 5H), 1,23 (s, 6H)
85		2-{[(aR)-6-(3-цианобензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил]окси}-5H,7H,8H-ругано[4,3-b]пиридин-3-карбоксамид	433,2	A: 1,42 B: 1,42	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) 8,80 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,31 - 8,20 (m, 1H), 8,14 (dt, J=8,3, 1,3 Гц, 1H), 8,05 - 7,96 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,69 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,63 (br s, 1H), 7,55 (br.s., 1H), 5,21 (quin, J=7,2 Гц, 1H), 4,71 - 4,60 (m, 2H), 4,41 - 4,30 (m, 1H), 3,95 (t, J=5,7 Гц, 2H), 3,90 (s, 1H), 2,80 (t, J=5,7 Гц, 2H), 2,71 - 2,66 (m, 1H), 2,49 - 2,43 (m, 1H), 2,38 - 2,34 (m, 1H), 2,29 - 2,12 (m, 4H)

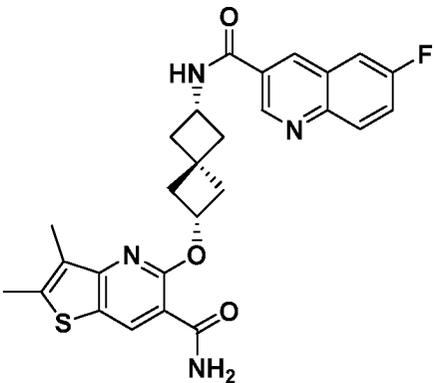
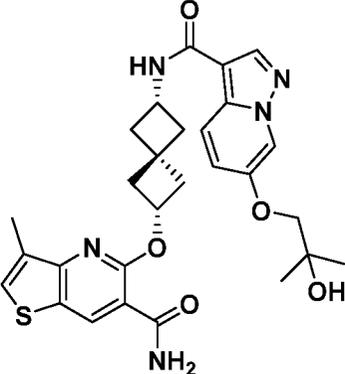
Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
86		5-{{(aR)-6-(4-бензил-2,6-диоксопиперазин-1-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил}окси}тиено[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид	491,3	A: 1,97 B: 1,92	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) 8,80 (s, 1H), 8,20 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,69 (br s, 2H), 7,43 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,40 - 7,23 (m, 5H), 5,26 (quin, J=7,2 Гц, 1H), 4,77 - 4,57 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,37 (s, 4H), 2,74 - 2,55 (m, 4H), 2,44 - 2,37 (m, 1H), 2,32 - 2,18 (m, 3H)
87		2-{{(aR)-6-(3-циано-4-фторбензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил}окси}-5H,7H,8H-пирано[4,3-b]пиридин-3-карбоксамид	451,2	A: 1,39 B: 1,50	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,79 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,38 (d, J=6,4 Гц, 1H), 8,28 - 8,17 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,73 - 7,59 (m, 2H), 7,53 (br s, 1H), 5,20 (quin, J=7,2 Гц, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,42 - 4,25 (m, 1H), 3,94 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,79 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,72 - 2,60 (m, 1H), 2,56 - 2,42 (m, 2H), 2,40 - 2,31 (m, 1H), 2,29 - 2,09 (m, 4H)

Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
88		2-{[(aR)-6-[3-(цианометил)бенза мидо]спиро[3.3]геп тан-2-ил]окси}- 5H,7H,8H- пирано[4,3- b]пиридин-3- карбоксамид	447,2	A: 1,25 B: 1,37	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,65 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,84 - 7,74 (m, 2H), 7,66 (br s, 1H), 7,58 - 7,44 (m, 3H), 5,20 (quin, J=7,3 Гц, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,42 - 4,28 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,94 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,81 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,72 - 2,60 (m, 1H), 2,56 - 2,42 (m, 2H), 2,39 - 2,29 (m, 1H), 2,29 - 2,11 (m, 4H)
89		2-{[(aR)-6-(5- циано-2- фторбензамидо)сп иро[3.3]гептан-2- ил]окси}- 5H,7H,8H- пирано[4,3- b]пиридин-3- карбоксамид	451,2	A: 1,31 B: 1,42	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,76 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,12 - 7,98 (m, 2H), 7,95 - 7,84 (m, 1H), 7,66 (br s, 1H), 7,54 (t, J=9,2 Гц, 2H), 5,19 (quin, J=7,2 Гц, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,30 (dq, J=15,7, 7,8 Гц, 1H), 3,94 (t, J=5,7 Гц, 2H), 2,79 (t, J=5,9 Гц, 2H), 2,65 (dd, J=11,4, 6,5 Гц, 1H), 2,56 - 2,42 (m, 2H), 2,40 - 2,29 (m, 1H), 2,27 - 2,04 (m, 4H).

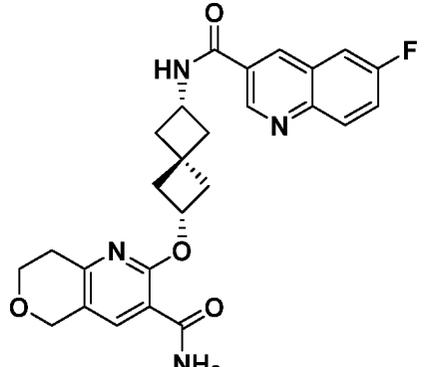
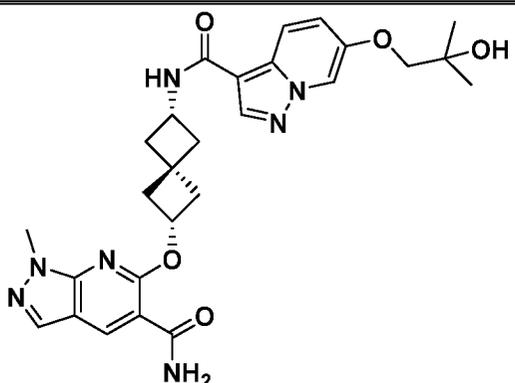
Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
90		2-{{(aR)-6-(3-циано-4-метоксибензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил}окси}-5H,7H,8H-пирано[4,3-b]пиридин-3-карбоксамид	463,2	A: 1,34 B: 1,45	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,62 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,15 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,66 (br s, 1H), 7,53 (br s, 1H), 7,33 (d, J=9,0 Гц, 1H), 5,26 - 5,12 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,33 (dd, J=15,5, 7,9 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,96 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,79 (t, J=5,7 Гц, 2H), 2,66 (d, J=9,8 Гц, 1H), 2,56 - 2,42 (m, 2H), 2,33 (br s, 1H), 2,28 - 2,07 (m, 4H)
91		N-[(aR)-6-({3-карбамоил-5H,7H,8H-пирано[4,3-b]пиридин-2-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-1H-индазол-5-карбоксамид	448,2	A: 1,07 B: 1,19	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,25 (br s, 1H), 8,66 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,58 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,23 - 8,14 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,73 - 7,61 (m, 1H), 7,59 - 7,49 (m, 2H), 5,27 - 5,15 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,45 - 4,31 (m, 1H), 3,94 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,80 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,67 (t, J=10,8 Гц, 1H), 2,56 - 2,42 (m, 2H), 2,40 - 2,30 (m, 1H), 2,29 - 2,14 (m, 4H)

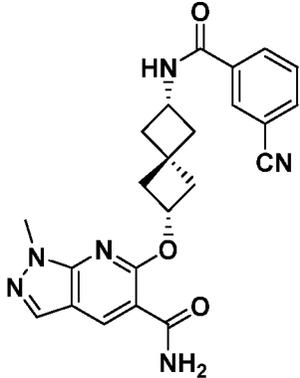
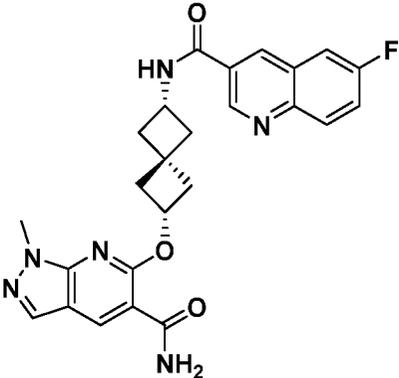
Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
92		2-{[(aR)-6-(4-бром-3-цианобензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил]окси}-5H,7H,8H-пирано[4,3-b]пиридин-3-карбоксамид	511,1	A: 1,52 B: 1,63	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,83 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,08 - 7,96 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,66 (br s, 1H), 7,53 (br s, 1H), 5,20 (quin, J=7,0 Гц, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,43 - 4,24 (m, 1H), 3,94 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,86 - 2,73 (m, 2H), 2,72 - 2,57 (m, 1H), 2,56 - 2,42 (m, 2H), 2,41 - 2,30 (m, 1H), 2,29 - 2,08 (m, 4H)
93		2-{[(aR)-6-(4-циано-3-фторобензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил]окси}-5H,7H,8H-пирано[4,3-b]пиридин-3-карбоксамид	451,2	A: 1,40 B: 1,51	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,91 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,06 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,95 - 7,79 (m, 3H), 7,66 (br s, 1H), 7,53 (br s, 1H), 5,20 (quin, J=7,0 Гц, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,40 - 4,27 (m, 1H), 3,94 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,79 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,71 - 2,60 (m, 1H), 2,56 - 2,43 (m, 2H), 2,41 - 2,30 (m, 1H), 2,30 - 2,11 (m, 4H)

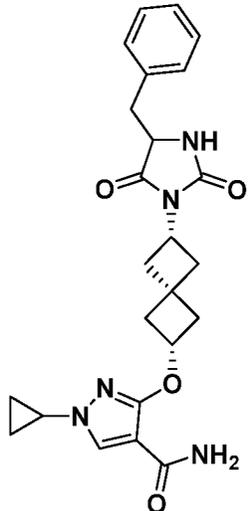
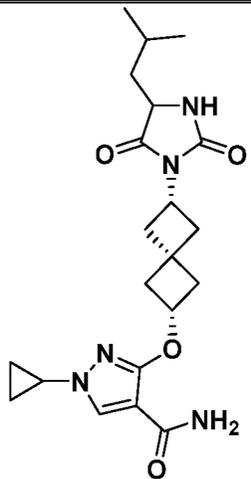
Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
94		2,3-диметил-5- {[(aR)-6-[6-(2- гидрокси-2- метилпропокси)пи разоло[1,5- а]пиридин-3- амидо]спиро[3.3]ге птан-2- ил]окси}тиено[3,2- b]пиридин-6- карбоксамид	564,0	A: 1,82 B: 1,82	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) 8,69 (s, 1H), 8,48 - 8,36 (m, 2H), 8,27 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,09 (d, J=9,8 Гц, 1H), 7,66 (br s, 2H), 7,28 (dd, J=9,7, 2,1 Гц, 1H), 5,34 - 5,23 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,46 - 4,37 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,82 - 2,73 (m, 1H), 2,62 - 2,56 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,40 - 2,14 (m, 9H), 1,23 (s, 6H)
95		2,3-диметил-5- {[(aR)-6-(3- цианобензамидо)сп иро[3.3]гептан-2- ил]окси}тиено[3,2- b]пиридин-6- карбоксамид	461,0	A: 1,92 B: 1,94	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) 8,84 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,12 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,97 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,74 - 7,54 (m, 3H), 5,26 (t, J=7,0 Гц, 1H), 4,38 - 4,26 (m, 1H), 2,74 (d, J=4,9 Гц, 1H), 2,46 - 2,37 (m, 2H), 2,61 - 2,54 (m, 1H), 2,39 - 2,16 (m, 10H)

Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
96		6-фтор- <i>N</i> -[(<i>aR</i>)-6- ({6-карбамоил-2,3- диметилтиено[3,2- b]пиридин-5- ил}окси)спиро[3.3] гептан-2- ил]хинолин-3- карбоксамид	505,3	A: 1,96 B: 1,90	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) 9,20 (s, 1H), 9,04 (d, <i>J</i> =7,1 Гц, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,13 (dd, <i>J</i> =9,0, 5,4 Гц, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> =9,3 Гц, 1H), 7,76 (t, <i>J</i> =9,2 Гц, 1H), 7,69 (bRs, 1H), 7,64 (br s, 1H), 5,27 (quin, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 4,47 - 4,40 (m, 1H), 2,81 - 2,73 (m, 1H), 2,59 (dd, <i>J</i> =12,1, 5,3 Гц, 2H), 2,39 (d, <i>J</i> =4,4 Гц, 2H), 2,34 - 2,19 (m, 9H)
97		3-метил-5-{{(<i>aR</i>)-6- [6-(2-гидрокси-2- метилпропокси)пи разоло[1,5- а]пиридин-3- амидо]спиро[3.3]ге птан-2- ил}окси}тиено[3,2- b]пиридин-6- карбоксамид	550,3	A: 1,70 B: 1,71	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) 8,74 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,34 (d, <i>J</i> =7,3 Гц, 1H), 8,06 (d, <i>J</i> =9,8 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74 (br s, 1H), 7,67 (br s, 1H), 7,28 (d, <i>J</i> =10,0 Гц, 1H), 5,29 (quin, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,40 - 4,31 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,79 - 2,72 (m, 1H), 2,58 (br s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,34 - 2,12 (m, 6H), 1,20 (s, 6H)

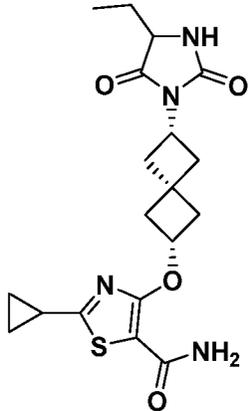
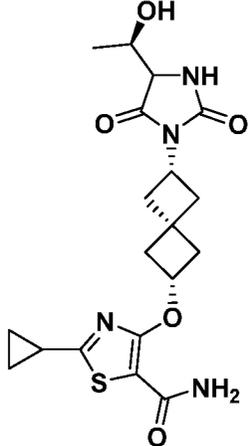
Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
98		3-метил-5-{{(aR)-6- (3- цианобензамидо)сп иро[3.3]гептан-2- ил}окси}тиено[3,2- b]пиридин-6- карбоксамид	447,0	A: 1,80 B: 1,81	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) 8,85 (d, <i>J</i> =7,1 Гц, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,73 (br s, 1H), 7,70 - 7,56 (m, 2H), 5,31 (quin, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 4,36 - 4,29 (m, 1H), 2,80 - 2,73 (m, 1H), 2,61 - 2,55 (m, 1H), 2,37 (s, 4H), 2,33 - 2,13 (m, 5H)
99		6-фтор-N-[(aR)-6- ({6-карбамоил-3- метилтиено[3,2- b]пиридин-5- ил}окси)спиро[3.3] гептан-2- ил]хиолин-3- карбоксамид	491,3	A: 1,84 B: 1,78	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) 9,24 (d, <i>J</i> =2,2 Гц, 1H), 9,03 (d, <i>J</i> =7,1 Гц, 1H), 8,87 - 8,69 (m, 2H), 8,16 (dd, <i>J</i> =9,4, 5,5 Гц, 1H), 7,97 - 7,84 (m, 2H), 7,78 (td, <i>J</i> =8,9, 2,8 Гц, 1H), 7,71 (br s, 2H), 5,31 (quin, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 4,50 - 4,36 (m, 1H), 2,81 (dt, <i>J</i> =11,6, 5,8 Гц, 1H), 2,66 - 2,55 (m, 1H), 2,46 - 2,37 (m, 5H), 2,35 - 2,23 (m, 4H),

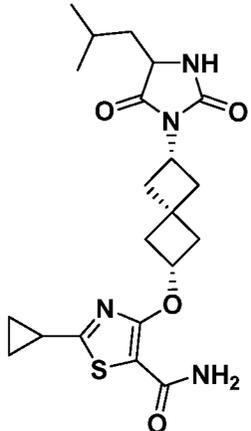
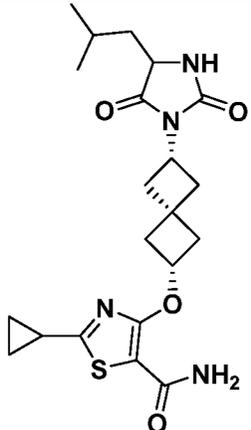
Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
100		6-фтор- <i>N</i> -[<i>(aR)</i> -6- ({3-карбамоил- 5H,7H,8H- пирано[4,3- b]пиридин-2- ил}окси)спиро[3.3] гептан-2- ил]хинолин-3- карбоксамид	477,2	A: 1,49 B: 1,40	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) 9,23 (d, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 9,01 (d, <i>J</i> =7,3 Гц, 1H), 8,77 (d, <i>J</i> =1,7 Гц, 1H), 8,15 (dd, <i>J</i> =9,3, 5,4 Гц, 1H), 7,98 - 7,82 (m, 2H), 7,77 (td, <i>J</i> =8,9, 2,8 Гц, 1H), 7,64 (br.s., 1H), 7,57 (br s, 1H), 5,21 (quin, <i>J</i> =7,1 Гц, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,52 - 4,33 (m, 1H), 3,94 (t, <i>J</i> =5,7 Гц, 2H), 2,79 (t, <i>J</i> =5,7 Гц, 2H), 2,73 - 2,62 (m, 1H), 2,44 - 2,35 (m, 1H), 2,31 - 2,10 (m, 6H)
101		1-метил-6-{{ <i>(aR)</i> -6- [6-(2-гидрокси-2- метилпропокси)пи разоло[1,5- a]пиридин-3- амидо]спиро[3.3]ге птан-2-ил}окси}- 1H-пиразоло[3,4- b]пиридин-5- карбоксамид	534,0	A: 1,34 B: 1,35	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) 8,62 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,41 (d, <i>J</i> =1,7 Гц, 1H), 8,31 (d, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 8,15 - 8,02 (m, 2H), 7,62 (d, <i>J</i> =7,1 Гц, 2H), 7,29 (dd, <i>J</i> =9,5, 2,2 Гц, 1H), 5,29 (quin, <i>J</i> =7,2 Гц, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,45 - 4,33 (m, 1H), 4,03 - 3,93 (m, 2H), 3,83 - 3,78 (m, 3H), 2,80 (dt, <i>J</i> =11,3, 5,7 Гц, 1H), 2,61 (dt, <i>J</i> =12,0, 5,7 Гц, 1H), 2,39 - 2,28 (m, 4H), 2,24 - 2,13 (m, 2H), 1,33 - 1,16 (m, 6H)

Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
102		1-метил-6-{{(aR)-6-(3-цианобензамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил}окси}-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид	431,0	A: 1,38 B: 1,40	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) 8,83 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,28 - 8,23 (m, 1H), 8,21 - 8,12 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,04 - 7,91 (m, 1H), 7,69 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,61 (s, 2H), 5,29 (quin, J=7,0 Гц, 1H), 4,47 - 4,31 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,80 (dt, J=11,4, 5,8 Гц, 1H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,42 - 2,16 (m, 6H)
103		6-фтор-N-{{(aR)-6-({5-карбамоил-1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил}хинолин-3-карбоксамид	475,0	A: 1,45 B: 1,38	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,24 (d, J=2,0 Гц, 1H), 9,03 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,79 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,16 (dd, J=9,0, 5,4 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,91 (dd, J=9,3, 2,9 Гц, 1H), 7,78 (td, J=8,9, 2,9 Гц, 1H), 7,62 (s, 2H), 5,29 (quin, J=7,0 Гц, 1H), 4,51 - 4,40 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,88 - 2,78 (m, 1H), 2,70 - 2,57 (m, 1H), 2,46 - 2,21 (m, 6H)

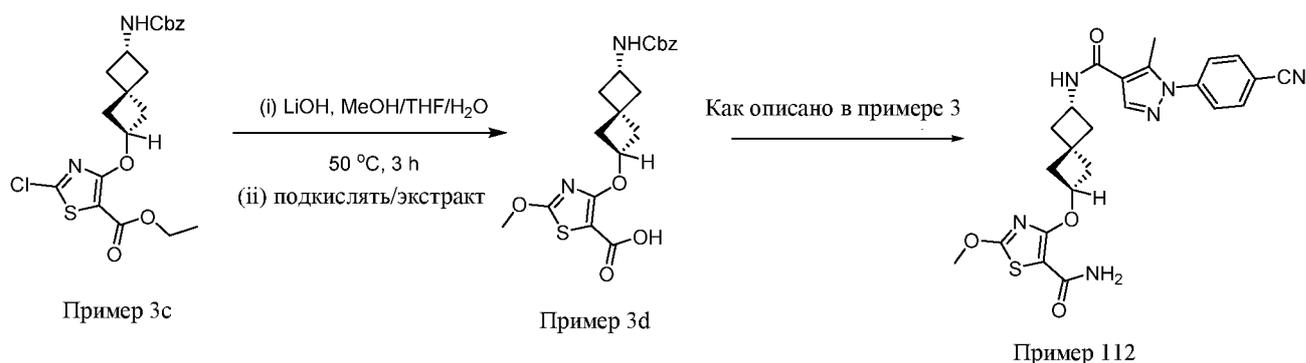
Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
104		1-циклопропил-3- {[(<i>aR</i>)-6-(4-бензил- 2,5- диоксоимидазолид ин-1- ил)спиро[3.3]гепта н-2-ил]окси}-1Н- пиразол-4- карбоксамид	450,3	С: 7.97 D: 6.33	(500 МГц, METHANOL-d ₄) δ 7,89 (s, 1H), 7,39 - 7,05 (m, 5H), 4,93 (t, <i>J</i> =6,9 Гц, 1H), 4,36 - 4,24 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,60 - 3,47 (m, 1H), 3,12 - 2,98 (m, 2H), 2,80 - 2,58 (m, 3H), 2,58 - 2,45 (m, 1H), 2,31 - 1,99 (m, 4H), 1,11 - 0,94 (m, 4H)
105		1-циклопропил-3- {[(<i>aR</i>)-6-[4-(2- метилпропил)-2,5- диоксоимидазолид ин-1- ил)спиро[3.3]гепта н-2-ил]окси}-1Н- пиразол-4- карбоксамид	416,3	С: 8.01 D: 6.49	(500 МГц, METHANOL-d ₄) δ 7,90 (s, 1H), 4,98 (t, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 4,47 (t, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 4,02 (dd, <i>J</i> =9,1, 4,4 Гц, 1H), 3,56 (dt, <i>J</i> =7,2, 3,6 Гц, 1H), 3,09 - 2,87 (m, 2H), 2,74 (dt, <i>J</i> =11,6, 5,9 Гц, 1H), 2,60 (dt, <i>J</i> =11,9, 6,0 Гц, 1H), 2,44 - 2,32 (m, 1H), 2,31 - 2,20 (m, 3H), 1,92 - 1,76 (m, 1H), 1,66 (ddd, <i>J</i> =13,6, 8,9, 4,4 Гц, 1H), 1,50 (ddd, <i>J</i> =14,0, 8,9, 5,5 Гц, 1H), 1,12 - 0,85 (m, 10H)

Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
106		2-циклопропил-4- {[(aR)-6-[2,5- диоксо-4-(пропан- 2- ил)имидазолидин- 1- ил]спиро[3.3]гепта н-2-ил]окси}-1,3- тиазол-5- карбоксамид	419,2	C: 8.76 D: 7.34	(500 МГц, METHANOL-d ₄) δ 5,16 (t, J=7,2 Гц, 1H), 4,47 (t, J=8,8 Гц, 1H), 3,90 (d, J=3,6 Гц, 1H), 3,07 - 2,85 (m, 2H), 2,76 - 2,66 (m, 1H), 2,58 (dt, J=12,2, 6,0 Гц, 1H), 2,42 - 2,22 (m, 5H), 2,15 (td, J=6,8, 3,4 Гц, 1H), 1,26 - 1,16 (m, 2H), 1,13 - 1,06 (m, 2H), 1,04 (d, J=7,2 Гц, 3H), 0,88 (d, J=6,9 Гц, 3H)
107		2-циклопропил-4- {[(aR)-6-{2,5- диоксо-4- [(пиридин-3- ил)метил]имидазол идин-1- ил]спиро[3.3]гепта н-2-ил]окси}-1,3- тиазол-5- карбоксамид	468,2	C: 8.46 D: 7.01	(500 МГц, METHANOL-d ₄) δ 8,81 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,52 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,06 (t, J=6,9 Гц, 1H), 5,13 (t, J=7,0 Гц, 1H), 4,46 (t, J=5,6 Гц, 1H), 4,35 (t, J=8,8 Гц, 1H), 2,91 - 2,75 (m, 2H), 2,67 (dt, J=11,6, 5,9 Гц, 1H), 2,59 - 2,50 (m, 1H), 2,35 - 2,12 (m, 5H), 1,25 - 1,18 (m, 2H), 1,12 - 1,04 (m, 2H)

Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
108		2-циклопропил-4- {[(<i>aR</i>)-6-(4-этил- 2,5- диоксиимидазолид ин-1- ил)спиро[3.3]гепта н-2-ил]окси}-1,3- тиазол-5- карбоксамид	405,2	C: 6.50 D: 4.10	(500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,21 (s, 1H), 7,50 (br s, 1H), 6,77 (br s, 1H), 5,22 - 4,81 (m, 1H), 4,53 - 4,12 (m, 1H), 4,00 - 3,72 (m, 1H), 2,90 - 2,70 (m, 2H), 2,68 - 2,55 (m, 1H), 2,44 (dt, <i>J</i> =11,8, 5,9 Гц, 1H), 2,38 - 2,13 (m, 5H), 2,08 (s, 1H), 2,02 - 1,91 (m, 1H), 1,75 - 1,63 (m, 1H), 1,18 - 1,12 (m, 2H), 1,01 - 0,94 (m, 2H), 0,84 (t, <i>J</i> =7,4 Гц, 2H)
109		2-циклопропил-4- {[(<i>aR</i>)-6-{4-[(1R)- 1-гидроксиэтил]- 2,5- диоксиимидазолид ин-1- ил}спиро[3.3]гепта н-2-ил]окси}-1,3- тиазол-5- карбоксамид	403,2	C: 8.23 D: 6.71	(500 МГц, METHANOL-d ₄) δ 5,81 (d, <i>J</i> =7,4 Гц, 1H), 5,16 (t, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 4,53 (t, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 2,98 (br d, <i>J</i> =10,7 Гц, 2H), 2,72 (br d, <i>J</i> =5,5 Гц, 1H), 2,59 (dt, <i>J</i> =11,9, 6,0 Гц, 1H), 2,44 - 2,22 (m, 6H), 1,83 (d, <i>J</i> =7,4 Гц, 3H), 1,20 (dd, <i>J</i> =8,0, 3,0 Гц, 2H), 1,14 - 1,03 (m, 2H)

Пример	Структура	Название	LCMS (M+H) +	HPLC Способ, RT (мин.)	¹ H ЯМР
110		2-циклопропил-4- {[(<i>aR</i>)-6-[4-(2- метилпропил)-2,5- диоксоимидазолид ин-1- ил]спиро[3.3]гепта н-2-ил]окси}-1,3- тиазол-5- карбоксамид, диастереомер 1	433,2	Е: 2.41	(500 МГц, METHANOL-d ₄) δ 5,16 (t, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 4,47 (t, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 4,02 (dd, <i>J</i> =8,8, 4,4 Гц, 1H), 3,05 - 2,89 (m, 2H), 2,78 - 2,65 (m, 1H), 2,58 (dt, <i>J</i> =11,8, 6,1 Гц, 1H), 2,43 - 2,22 (m, 5H), 1,90 - 1,75 (m, 1H), 1,66 (ddd, <i>J</i> =13,8, 9,0, 4,4 Гц, 1H), 1,56 - 1,42 (m, 1H), 1,23 - 1,13 (m, 4H), 1,11 - 1,04 (m, 2H), 0,98 (d, <i>J</i> =6,6 Гц, 6H)
111		2-циклопропил-4- {[(<i>aR</i>)-6-[4-(2- метилпропил)-2,5- диоксоимидазолид ин-1- ил]спиро[3.3]гепта н-2-ил]окси}-1,3- тиазол-5- карбоксамид, диастереомер 2	433,2	Е: 2.40	(500 МГц, METHANOL-d ₄) δ 5,16 (t, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,02 (dd, <i>J</i> =9,1, 4,4 Гц, 1H), 2,97 (td, <i>J</i> =10,1, 3,7 Гц, 2H), 2,77 - 2,67 (m, 1H), 2,63 - 2,53 (m, 1H), 2,42 - 2,20 (m, 5H), 1,90 - 1,75 (m, 1H), 1,66 (ddd, <i>J</i> =13,6, 8,9, 4,4 Гц, 1H), 1,56 - 1,44 (m, 1H), 1,24 - 1,14 (m, 4H), 1,12 - 1,06 (m, 2H), 0,98 (d, <i>J</i> =6,3 Гц, 6H)

Пример 112: 4-(((2S,4s,6S)-6-(1-(4-цианофенил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-2-метокситиазол-5-карбоксамид

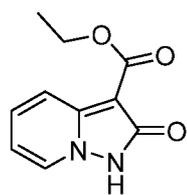


Пример 3 (500 мг, 1,11 ммоль) растворяли в MeOH (3 мл)/THF (3,00 мл) и обрабатывали с LiOH (1 М водн.) (3,33 мл, 3,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 3 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток суспендировали в воде (~ 10 мл). Добавляли EtOAc (10 мл) и реакционную смесь медленно подкисляли добавлением HCl (1 М водн.) (3,33 мл, 3,33 ммоль) (pH ~ 3,0). Органическую фазу отделяли. Водн. фазу экстрагировали EtOAc (2x15 мл). Объединенные органические фракции промывали насыщенным солевым раствором (1 × 50 мл), сушили (Na₂SO₄) и фильтровали. EtOAc удаляли при пониженном давлении с получением Примера 3с, который использовали без дополнительной очистки на последующей стадии, как описано в Примере 3, с получением Примера 112 (3,9 мг, 23%). MS (ESI) *m/z*: 493,2. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,27 (br. s., J = 7,6 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,05 (br. s., J = 8,2 Гц, 2H), 7,79 (br d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,45 (br s, 1H), 6,71 (br s, 1H), 5,04 (quin, J = 7,0 Гц, 1H), 4,46 - 4,25 (m, 1H), 4,04 (c, 3H), 3,40-3,32 (m, 1H), 2,67-2,59 (m, 1H), 2,48-2,22 (m, 5H), 2,22-2,07 (m, 2H)

Примеры от 113 до 117 получали, как описано для примера 112.

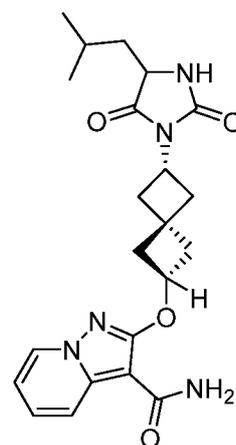
Примеры от 118 до 138 были сделаны, как описано для примера 6.

Пример 139: 2-(((2S,4s,6S)-6-(4-изобутил-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)пиразоло-[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид



Пример 6с

Как описано выше в примере 10



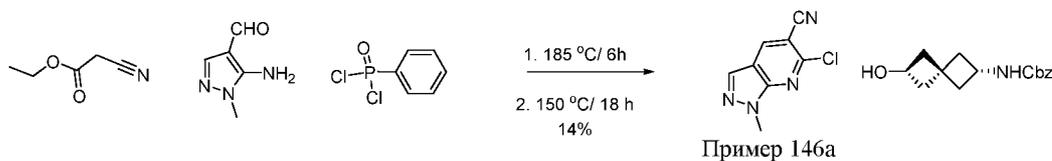
Пример 139

Пример 139 получали из Примера 6С, как описано в Примере 10 выше. (4,6 мг, 19%). MS (ESI) m/z : 426,3. ^1H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ 8,44 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 8,09 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,45 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,97 (td, $J = 6,9, 1,1$ Гц, 1H), 5,19 (t, $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,49 (t, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,03 (dd, $J = 8,9, 4,5$ Гц, 1H), 3,00 (dt, $J = 10,2, 5,1$ Гц, 2H), 2,83 (dt, $J = 11,6, 5,9$ Гц, 1H), 2,69 (dt, $J = 12,0, 6,1$ Гц, 1H), 2,50-2,21 (m, 4H), 1,90-1,73 (m, 1H), 1,67 (ddd, $J = 13,6, 8,9, 4,4$ Гц, 1H), 1,50 (ddd, $J = 14,0, 8,9, 5,5$ Гц, 1H), 0,98 (d, $J = 6,6$ Гц) 6H)

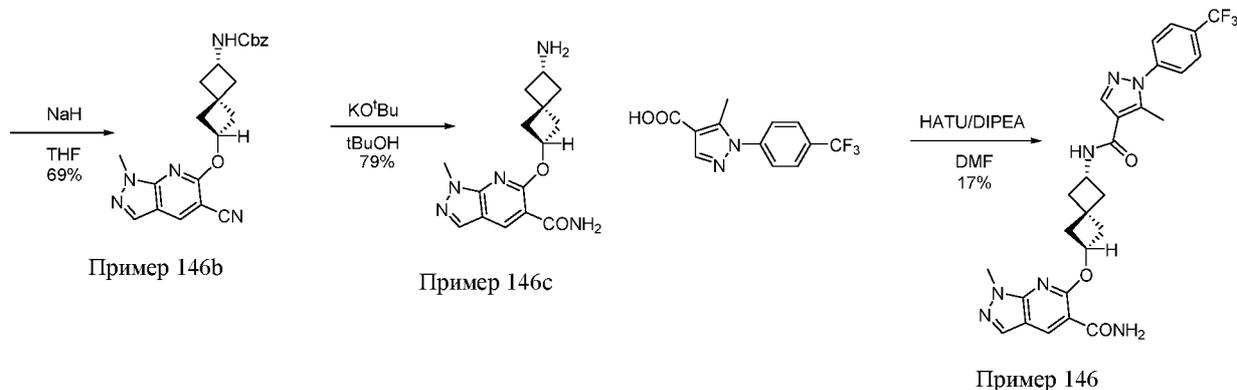
Примеры от 140 до 141 получали, как описано для примера 124.

Примеры от 142 до 145 получали, как описано для примера 12.

Пример 146: 1-метил-6-(((2S,4s,6S)-6-(5-метил-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид



Пример 146а



Пример 146b

Пример 146с

Пример 146

Пример 146а: 6-гидрокси-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбонитрил

Раствор 5-амино-1-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегида (2,5 г, 20 ммоль) в этилцианоацетате (4,52 г, 40,0 ммоль) нагревали до 185 °С в течение 6 часов. После остывания до *rt* реакционную смесь тщательно растирали с этилацетатом (50 мл) с получением коричневого твердого вещества, которое объединяли с фенилфосфоновым дихлоридом (24,36 мл, 172 ммоль) и нагревали при 150 °С в течение 18 ч. После остывания до *rt* остаток распределяли между водой (100 мл) и этилацетатом (150 мл). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая 6-хлор-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбонитрил (500 мг, 2,47 ммоль, выход 14,3%) в виде желтого твердого вещества.

Пример 146б: бензил((2*S*,4*s*,6*S*)-6-((5-циано-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)окси)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат

К перемешиваемому раствору бензил(6-гидроксиспиро[3,3]гептан-2-ил)карбамата (1080 мг, 4,15 ммоль) в THF (15 мл), охлажденному при 0 °С, добавляли NaN (415 мг, 10,4 ммоль) порционно в течение 10 мин. Через 10 мин добавляли Пример 146а (800 мг, 4,15 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при *rt* в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и обрабатывали MeOH (5 мл) по каплям в течение 10 мин. Через 5 мин реакционную смесь упаривали досуха при пониженном давлении и добавляли воду (100 мл). Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме в течение 16 часов, получая Пример 14б (1,2 г, выход 69%).

Пример 146с: 1-метил-6-(((2*S*,4*s*,6*S*)-6-(5-метил-1-(4-(трифторметил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)спиро[3.3]гептан-2-ил)окси)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид

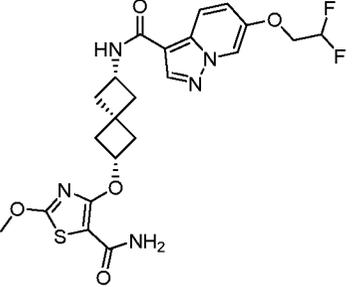
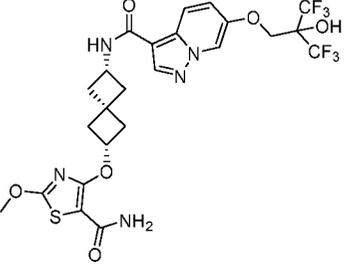
К перемешиваемому раствору Примера 146с (30 мг, 0,10 ммоль) и 5-метил-1-(4-(трифторметил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (26,9 мг, 0,100 ммоль) в DMF (1 мл), добавляли NATU (37,9 мг, 0,100 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0,052 мл, 0,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при *rt* в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной HPLC, получая пример 146 MS (ESI) *m/z*: 554,3. ¹H MS (ESI): *m/z*: 426,3. ¹H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-*d*₄) δ 8,44 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,45 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 6,97 (td, J = 6,9, 1,1 Гц, 1H), 5,19 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 4,49 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 4,03 (dd, J = 8,9, 4,5 Гц, 1H), 3,00 (dt, J = 10,2, 5,1 Гц, 2H), 2,83 (dt, J = 11,6, 5,9 Гц, 1H), 2,69 (dt, J = 12,0, 6,1 Гц, 1H), 2,50-

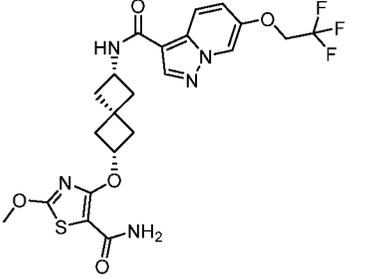
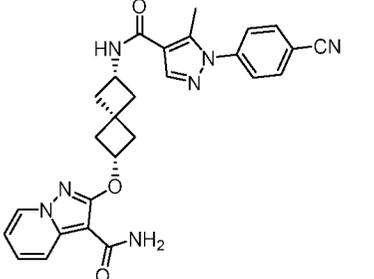
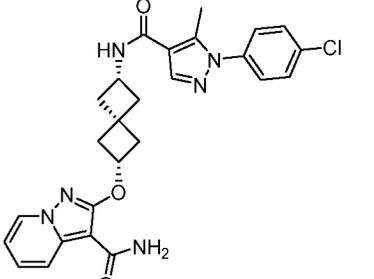
(m, 4H), 1.90 - 1.73 (m, 1H), 1.67 (ddd, J=13.6, 8.9, 4.4 Гц, 1H), 1.50 (ddd, J=14.0, 8.9, 5.5 Гц, 1H), 0.98 (d, J=6.6 Гц, 6H)

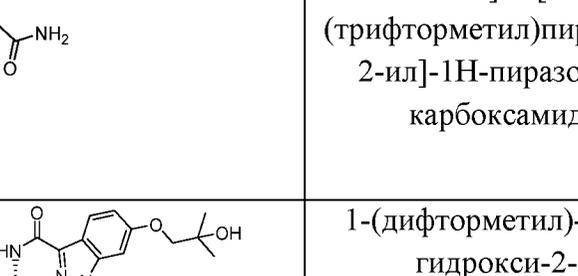
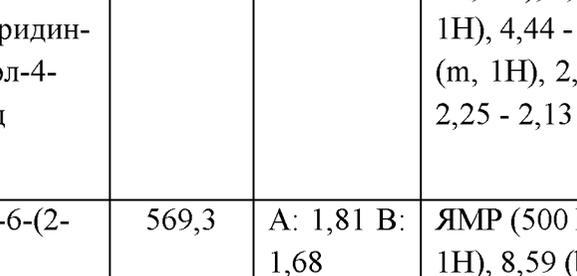
Примеры от 147 до 180 получали, как описано для примера 146.

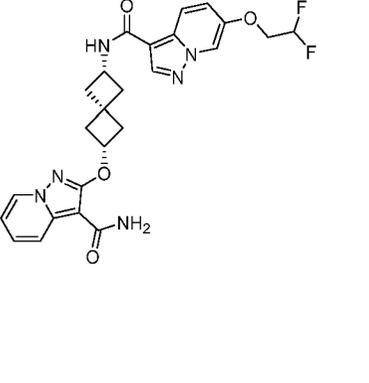
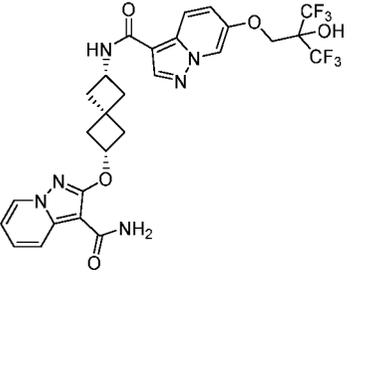
Примеры от 181 до 182 получали, как описано для примера 95

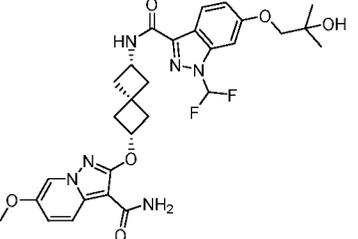
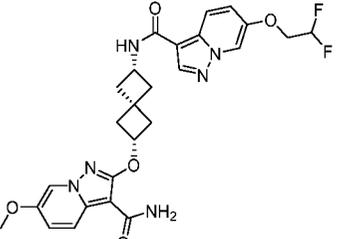
Пример	Структура	Название	LCMS (M+H)+	HPLC Способ RT (мин)	¹ H ЯМР
113		2-метокси-4-{{(4s)-6-[1-(4-хлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси}-1,3-тиазол-5-карбоксамид	502	А: 1,91 В: 1,79	ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,23 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,67 - 7,58 (m, 2H), 7,57 - 7,52 (m, 2H), 7,42 (br s, 1H), 6,71 (br s, 1H), 5,04 (br t, J=7,0 Гц, 1H), 4,43 - 4,23 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,67 - 2,58 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,42 (qd, J=11,2, 6,4 Гц, 2H), 2,35 - 2,23 (m, 3H), 2,20 - 2,09 (m, 2H)
114		2-метокси-4-{{(4s)-6-{{5-метил-1-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1H-пиразол-4-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил}окси}-1,3-тиазол-5-карбоксамид	537,3	А: 1,99 В: 1,89	ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,91 (br s, 1H), 8,39 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 8,27 - 8,13 (m, 2H), 8,06 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 5,04 (br t, J=6,9 Гц, 1H), 4,44 - 4,16 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,86 (br s, 3H), 2,69 - 2,57 (m, 1H), 2,48 - 2,04 (m, 7H)

115		2-метокси-4-{{(4s)-6-[6-(2,2-дифторэтоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил]окси}}-1,3-тиазол-5-карбоксамид	508,2	А: 1,48 В: 1,48	ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,56 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,34 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,10 (d, J=9,8 Гц, 1H), 7,32 (br d, J=9,8 Гц, 2H), 6,73 (br s, 1H), 6,55 - 6,26 (m, 1H), 5,03 (br t, J=7,0 Гц, 1H), 4,49 - 4,26 (m, 3H), 4,02 (s, 3H), 2,62 (dt, J=11,4, 5,9 Гц, 1H), 2,48 - 2,07 (m, 7H)
116		2-метокси-4-{{(4s)-6-{{6-[3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(трифторметил)пропокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо}}спиро[3.3]гептан-2-ил]окси}}-1,3-тиазол-5-карбоксамид	624,3	А: 1,73 В: 1,80	ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,64 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,18 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,12 (d, J=9,7 Гц, 1H), 7,28 (br d, J=9,7 Гц, 1H), 5,05 (br t, J=6,9 Гц, 1H), 4,37 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,33 (br d, J=6,9 Гц, 2H), 2,64 (dt, J=11,3, 5,8 Гц, 1H), 2,48 - 2,10 (m, 7H)

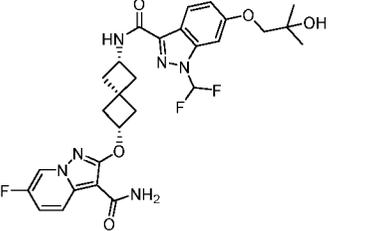
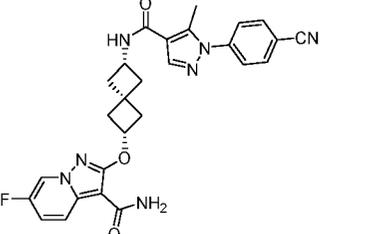
117		2-метокси-4-{{(4s)-6-[6-(2,2,2-трифторэтоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил]окси}-1,3-тиазол-5-карбоксамид	526	A: 1,61 B: 1,61	ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,66 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,36 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,13 (d, J=9,8 Гц, 1H), 7,46 - 7,31 (m, 2H), 6,72 (br s, 1H), 5,10 - 4,95 (m, 1H), 4,85 (q, J=8,6 Гц, 2H), 4,46 - 4,26 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,62 (br dd, J=11,3, 5,8 Гц, 1H), 2,48 - 2,07 (m, 7H)
118		1-(4-цианофенил)-5-метил-N-[(4s)-6-({3-карбамоилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-1H-пиразол-4-карбоксамид	496,2	A: 1,45 B: 1,43	ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,61 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,30 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,12 - 8,02 (m, 3H), 7,80 (br d, J=8,2 Гц, 2H), 7,46 (br t, J=7,9 Гц, 1H), 7,17 (br s, 1H), 6,99 (br t, J=6,7 Гц, 1H), 6,61 (br s, 1H), 5,14 (br t, J=6,9 Гц, 1H), 4,45 - 4,28 (m, 1H), 2,72 (br d, J=4,9 Гц, 1H), 2,63 - 2,55 (m, 3H), 2,46 (br s, 1H), 2,41 - 2,28 (m, 3H), 2,19 (br s, 2H)
119		1-(4-хлорфенил)-5-метил-N-[(4s)-6-({3-карбамоилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-1H-пиразол-4-карбоксамид	505,3	A: 1,68 B: 1,66	ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,62 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,26 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 2H), 7,60 - 7,54 (m, 2H), 7,47 (br t, J=7,9 Гц, 1H), 7,17 (br s, 1H), 6,99 (br t, J=6,9 Гц, 1H), 6,62 (br s, 1H), 5,15 (br t, J=6,9 Гц, 1H), 4,43 - 4,31 (m, 1H), 2,72 (br dd, J=11,1, 5,6 Гц, 1H), 2,53 (br s, 4H), 2,50 - 2,25 (m, 4H), 2,25 - 2,13 (m, 2H)

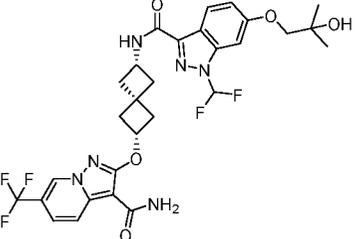
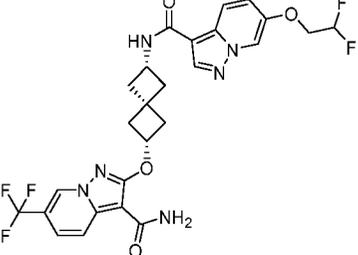
120		5-метил-N-[(4s)-6-({3-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-1-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1H-пиразол-4-карбоксамид	540,1	A: 1,82 В: 1,97	<p>1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,91 (s, 1H), 8,54 (br d, J=6,5 Гц, 1H), 8,38 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 8,27 - 8,13 (m, 2H), 8,10 - 7,99 (m, 2H), 7,43 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,96 (t, J=6,9 Гц, 1H), 5,13 (br t, J=6,9 Гц, 1H), 4,44 - 4,24 (m, 1H), 3,41 (br s, 3H), 2,78 - 2,66 (m, 1H), 2,60 - 2,53 (m, 2H), 2,49 - 2,22 (m, 4H), 2,25 - 2,13 (m, 2H)</p>
121		1-(дифторметил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-N-[(4s)-6-({3-карбамоилпиразоло[1,5-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-1H-индазол-3-карбоксамид	569,3	A: 1,81 В: 1,68	<p>ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,84 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 8,59 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,39 - 8,16 (m, 1H), 8,13 - 7,99 (m, 2H), 7,45 (br t, J=7,8 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,23 - 7,04 (m, 2H), 6,98 (br t, J=6,7 Гц, 1H), 6,61 (br s, 1H), 5,12 (br t, J=6,9 Гц, 1H), 4,54 - 4,32 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 2,72 (br dd, J=11,3, 5,8 Гц, 1H), 2,43 (br d, J=11,0 Гц, 1H), 2,38 - 2,22 (m, 5H), 1,29 - 1,22 (m, 6H)</p>

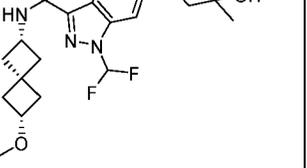
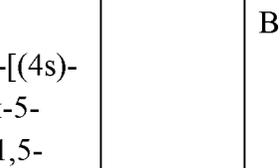
122		2-{[(4s)-6-[6-(2,2-дифторэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил]окси}пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	511,1	А: 1,49 В: 1,60	ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,66 - 8,57 (m, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,33 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,14 (d, J=9,8 Гц, 1H), 8,08 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,46 (br t, J=7,8 Гц, 1H), 7,35 (dd, J=9,5, 1,8 Гц, 1H), 7,17 (br s, 1H), 6,99 (br t, J=6,6 Гц, 1H), 6,62 (br s, 1H), 6,57 - 6,32 (m, 1H), 5,15 (br t, J=7,0 Гц, 1H), 4,50 - 4,38 (m, 3H), 2,74 (dt, J=11,2, 5,8 Гц, 1H), 2,50 - 2,44 (m, 1H), 2,44 - 2,30 (m, 3H), 2,26 - 2,14 (m, 2H)
123		2-{[(4s)-6-{6-[3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(трифторметил)прокси]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо}спиро[3.3]гептан-2-ил]окси}пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	627,1	А: 1,65 В: 1,65	ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,66 (s, 1H), 8,56 (br d, J=6,7 Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,38 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,12 (d, J=9,8 Гц, 1H), 8,04 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 7,46 (br t, J=7,9 Гц, 1H), 7,29 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 7,08 (br s, 1H), 6,98 (br t, J=6,7 Гц, 1H), 6,65 (br s, 1H), 5,12 (br t, J=6,9 Гц, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,45 - 4,30 (m, 1H), 3,65 (br s, 1H), 2,72 (dt, J=11,1, 5,6 Гц, 1H), 2,50 - 2,41 (m, 1H), 2,40 - 2,26 (m, 3H), 2,24 - 2,12 (m, 2H)

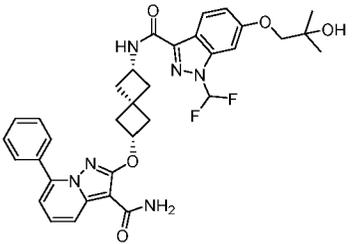
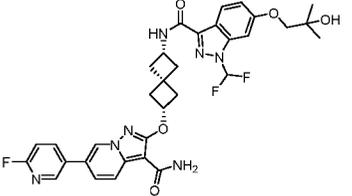
124		1-(дифторметил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-N-[(4s)-6-({3-карбамоил-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-1H-индазол-3-карбоксамид	599,3	А: 1,73 В: 1,73	ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,83 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,32 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,09 - 8,02 (m, 1H), 7,94 (d, J=9,8 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,26 (dd, J=9,8, 2,1 Гц, 1H), 7,14 - 6,97 (m, 2H), 6,57 (br s, 1H), 5,07 (t, J=6,9 Гц, 1H), 4,42 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,62 - 3,52 (m, 1H), 2,69 (br d, J=5,8 Гц, 1H), 2,46 - 2,18 (m, 6H), 1,24 (s, 6H)
125		6-метокси-2-{{(4s)-6-[6-(2,2-дифторэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси} пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	541,2	А: 1,53 В: 1,61	ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,57 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,19 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 8,12 (d, J=9,7 Гц, 1H), 7,96 (d, J=9,7 Гц, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,25 (dd, J=9,6, 1,9 Гц, 1H), 6,55 - 6,22 (m, 1H), 5,11 (br t, J=6,9 Гц, 1H), 4,48 - 4,34 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,71 (dt, J=11,4, 5,7 Гц, 1H), 2,49 - 2,26 (m, 4H), 2,24 - 2,13 (m, 2H)

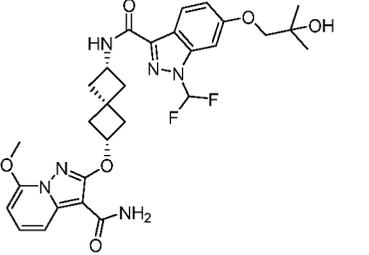
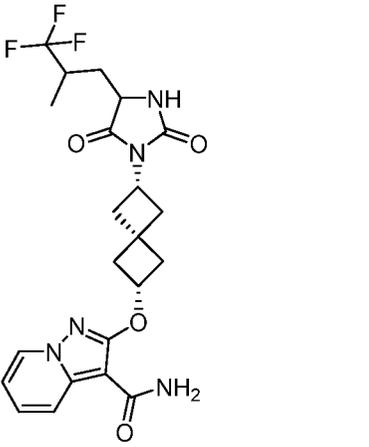
126		1-(дифторметил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-N-[(4s)-6-({3-карбамоил-6-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-1H-индазол-3-карбоксамид	583,4	A: 1,84 B: 1,84	ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,82 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,16 - 8,02 (m, 1H), 7,96 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,42 - 7,26 (m, 2H), 7,08 (br d, J=9,2 Гц, 2H), 6,55 (br s, 1H), 5,10 (br t, J=6,9 Гц, 1H), 4,57 - 4,35 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,81 - 2,60 (m, 1H), 2,47 - 2,17 (m, 8H), 1,25 (s, 7H)
127		6-фтор-2-{{[(4s)-6-[6-(2,2-дифторэтоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил}окси}пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	529,4	A: 1,54 B: 1,53	ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,90 (br d, J=1,8 Гц, 1H), 8,56 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,35 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 8,16 - 7,99 (m, 2H), 7,60 - 7,47 (m, 1H), 7,32 (dd, J=9,8, 1,8 Гц, 1H), 7,15 (br s, 1H), 6,65 (br s, 1H), 6,55 - 6,20 (m, 1H), 5,10 (t, J=7,0 Гц, 1H), 4,48 - 4,26 (m, 3H), 2,75 - 2,62 (m, 1H), 2,48 - 2,40 (m, 1H), 2,39 - 2,24 (m, 3H), 2,22 - 2,11 (m, 2H)

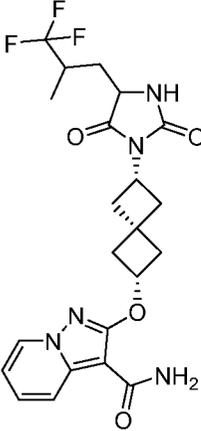
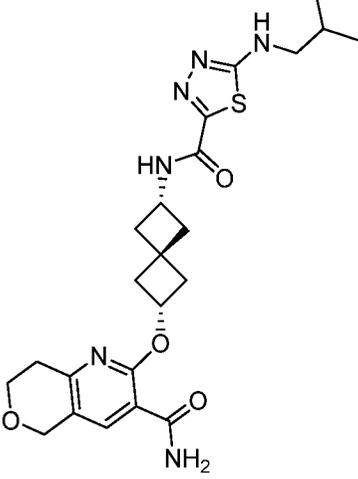
128		1-(дифторметил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-N-[(4s)-6-({3-карбамоил-6-фторпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-1H-индазол-3-карбоксамид	587,1	A: 1,69 В: 1,71	ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,91 (br d, J=2,1 Гц, 1H), 8,83 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 8,10 - 8,02 (m, 2H), 7,60 - 7,51 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,16 (br s, 1H), 7,08 (dd, J=8,9, 1,8 Гц, 1H), 6,64 (br s, 1H), 5,09 (br t, J=6,9 Гц, 1H), 4,48 - 4,35 (m, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,57 (br s, 2H), 2,70 (dt, J=11,1, 5,7 Гц, 1H), 2,47 - 2,21 (m, 6H), 1,24 (s, 6H)
129		1-(4-цианофенил)-5-метил-N-[(4s)-6-({3-карбамоил-6-фторпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-1H-пиразол-4-карбоксамид	514,3	A: 1,54 В: 1,52	ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,85 (br s, 1H), 8,22 - 8,13 (m, 2H), 8,08 (dd, J=9,7, 5,9 Гц, 1H), 8,00 (br d, J=8,3 Гц, 2H), 7,75 (br d, J=8,2 Гц, 2H), 7,53 (br t, J=9,1 Гц, 1H), 5,12 (quin, J=6,8 Гц, 1H), 4,41 - 4,27 (m, 1H), 3,68 - 3,51 (m, 2H), 2,76 - 2,63 (m, 1H), 2,48 - 2,24 (m, 4H), 2,23 - 2,11 (m, 2H)

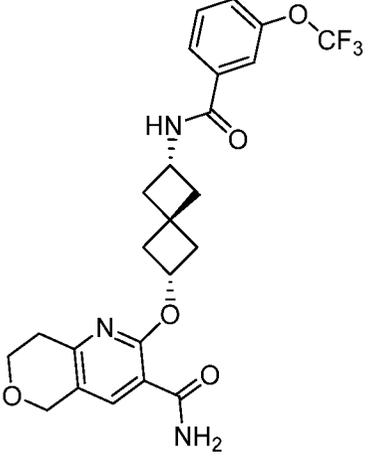
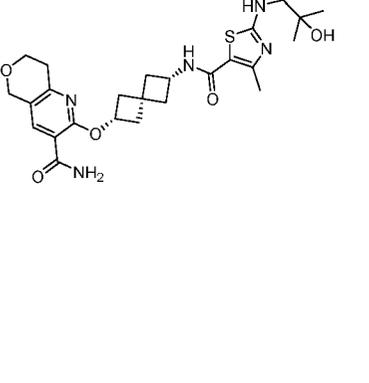
130		1-(дифторметил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-N-[(4s)-6-{[3-карбамоил-6-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил]окси}спиро[3.3]гептан-2-ил]-1H-индазол-3-карбоксамид	637,4	А: 1,97 В: 1,97	ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,18 (s, 1H), 8,65 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 8,32 - 8,12 (m, 2H), 8,11 - 8,01 (m, 1H), 7,66 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,08 (dd, J=8,9, 1,5 Гц, 1H), 5,16 (t, J=6,9 Гц, 1H), 4,51 - 4,37 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,39 - 3,23 (m, 2H), 2,74 (dt, J=11,4, 5,8 Гц, 1H), 2,49 - 2,26 (m, 6H), 1,25 (s, 6H)
131		2-{[(4s)-6-[6-(2,2-дифторэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил]окси}-6-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	579,3	А: 1,78 В: 1,74	ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,26 (s, 1H), 8,60 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,32 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 8,21 (d, J=9,5 Гц, 1H), 8,11 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,68 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 7,41 - 7,26 (m, 2H), 6,72 (br s, 1H), 6,60 - 6,19 (m, 1H), 5,15 (br t, J=7,0 Гц, 1H), 4,53 - 4,24 (m, 3H), 2,72 (dt, J=11,3, 5,6 Гц, 1H), 2,48 - 2,25 (m, 4H), 2,23 - 2,07 (m, 2H)

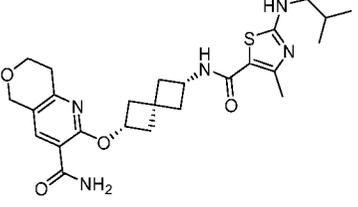
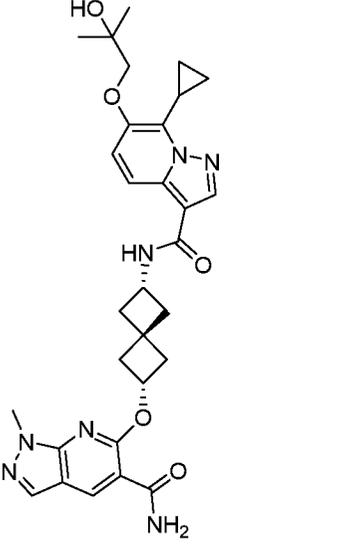
132		1-(дифторметил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-N-[(4s)-6-({3-карбамоил-5-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-1H-индазол-3-карбоксамид	583,4	A: 1,84 B: 1,74	ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,84 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 8,41 (d, J=6,7 Гц, 1H), 8,29 - 7,95 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,15 - 7,02 (m, 1H), 6,97 (br s, 1H), 6,81 (br d, J=5,8 Гц, 1H), 6,61 (br s, 1H), 5,07 (br t, J=7,0 Гц, 1H), 4,48 - 4,33 (m, 1H), 2,75 - 2,62 (m, 1H), 2,47 - 2,20 (m, 9H), 1,23 (s, 6H)
133		1-(дифторметил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-N-[(4s)-6-({3-карбамоил-7-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-1H-индазол-3-карбоксамид	583,4	A: 1,91 B: 1,92	ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,83 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 8,10 - 8,00 (m, 1H), 7,95 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,38 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,15 - 7,01 (m, 2H), 6,89 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 6,63 (br s, 1H), 5,15 (br t, J=7,0 Гц, 1H), 4,52 - 4,29 (m, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,63 - 3,47 (m, 2H), 2,74 (dt, J=10,9, 5,7 Гц, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,48 - 2,40 (m, 1H), 2,39 - 2,23 (m, 5H), 1,24 (s, 6H)

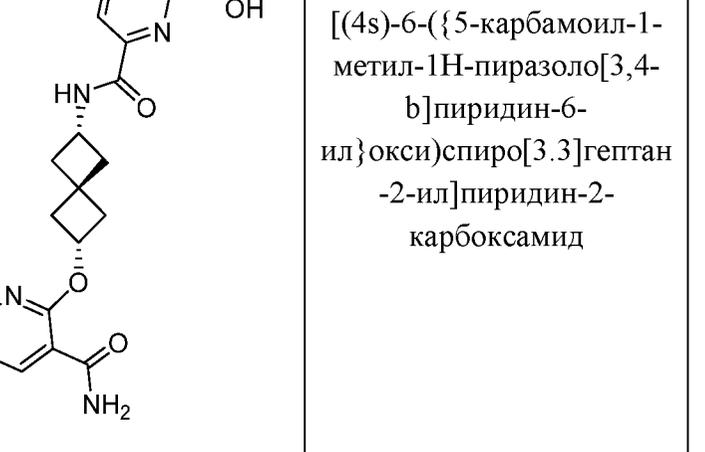
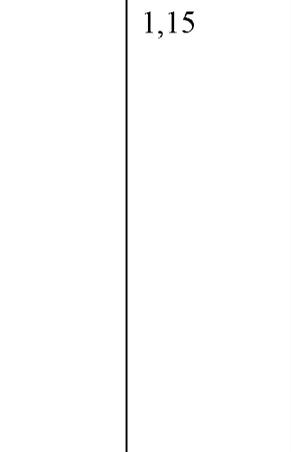
134		1-(дифторметил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-N-[(4s)-6-({3-карбамоил-7-фенилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-1H-индазол-3-карбоксамид	645,4	A: 2,11 В: 2,14	ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,82 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 8,14 - 8,03 (m, 2H), 7,94 (br d, J=6,7 Гц, 2H), 7,62 - 7,48 (m, 4H), 7,35 (s, 1H), 7,18 - 7,01 (m, 3H), 6,63 (br s, 1H), 4,96 (br t, J=7,0 Гц, 1H), 4,50 - 4,32 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,56 - 3,41 (m, 2H), 2,74 - 2,59 (m, 1H), 2,47 (br d, J=5,5 Гц, 1H), 2,41 - 2,19 (m, 6H), 1,24 (s, 6H)
135		1-(дифторметил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-N-([3-карбамоил-6-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил]окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-1H-индазол-3-карбоксамид	664,4	A: 1,83 В: 1,88	ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,06 (s, 1H), 8,69 - 8,57 (m, 2H), 8,43 - 8,32 (m, 1H), 8,15 (d, J=9,0 Гц, 2H), 8,08 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,83 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,29 (dd, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,09 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 5,17 (br t, J=6,9 Гц, 1H), 4,45 (br d, J=8,1 Гц, 1H), 3,86 (s, 2H), 2,82 - 2,68 (m, 1H), 2,57 (br s, 2H), 2,49 - 2,25 (m, 6H), 1,26 (s, 6H)

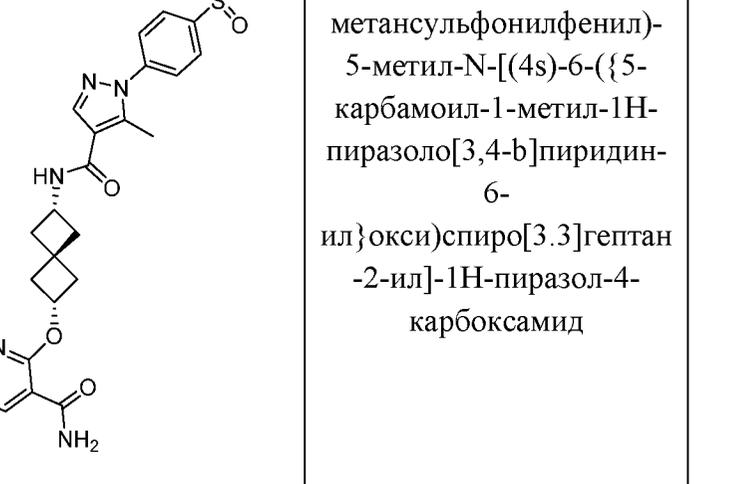
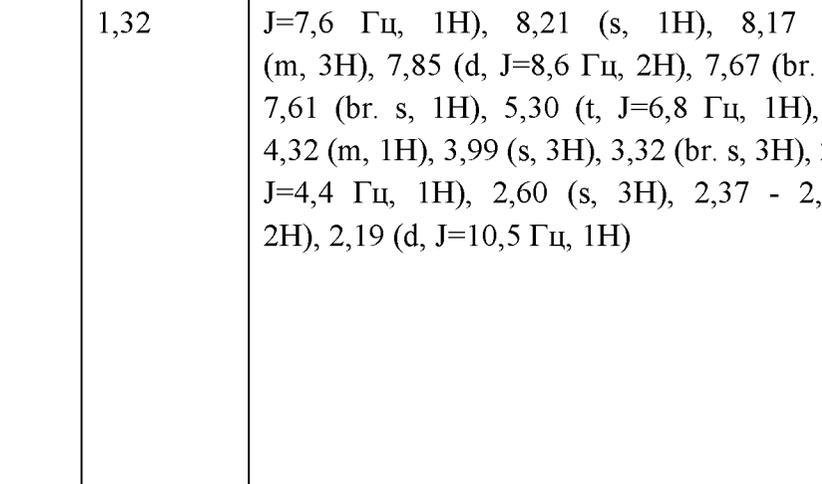
138		1-(дифторметил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-N-[(4s)-6-({3-карбамоил-7-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-1H-индазол-3-карбоксамид	599,4	A:1,64 В:1,65	ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,83 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 8,10 - 8,02 (m, 1H), 7,66 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,44 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,11 - 7,00 (m, 2H), 6,62 (br s, 1H), 6,48 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,15 (br t, J=6,9 Гц, 1H), 4,53 - 4,29 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,65 - 3,43 (m, 3H), 2,71 (dt, J=11,4, 5,6 Гц, 1H), 2,48 - 2,15 (m, 6H), 1,24 (s, 6H)
140		2-{{[(4s)-6-[2,5-диоксо-4-(3,3,3-трифтор-2-метилпропил)имидазолидин-1-ил]спиро[3.3]гептан-2-ил]окси}пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	480,2	C:2,30	ЯМР (500 МГц, METHANOL-d4) δ 8,43 (d, J=6,9 Гц, 1H), 8,10 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 6,97 (td, J=6,9, 1,2 Гц, 1H), 5,28 - 5,10 (m, 1H), 4,60 - 4,42 (m, 1H), 4,19 - 4,05 (m, 1H), 3,06 - 2,93 (m, 2H), 2,83 (dt, J=11,7, 6,0 Гц, 1H), 2,75 - 2,60 (m, 2H), 2,57 - 2,26 (m, 5H), 1,86 (ddd, J=8,8, 5,0, 3,3 Гц, 1H), 1,22 - 1,18 (m, 3H)

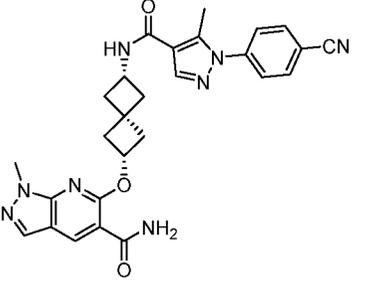
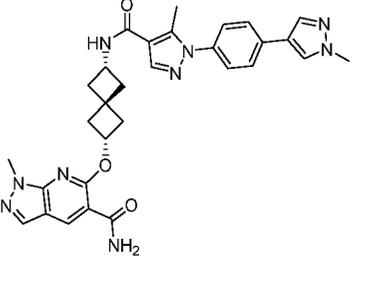
141		2-{{[(4s)-6-[2,5-диоксо-4-(3,3,3-трифтор-2-метилпропил)имидазолидин-1-ил]спиро[3.3]гептан-2-ил]окси}пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	480,1	С: 230	ЯМР (500 МГц, МЕТНАНОЛ-d4) δ 8,43 (d, J=6,9 Гц, 1H), 8,10 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 6,97 (td, J=6,9, 1,2 Гц, 1H), 5,28 - 5,10 (m, 1H), 4,60 - 4,42 (m, 1H), 4,19 - 4,05 (m, 1H), 3,06 - 2,93 (m, 2H), 2,83 (dt, J=11,7, 6,0 Гц, 1H), 2,75 - 2,60 (m, 2H), 2,57 - 2,26 (m, 5H), 1,86 (ddd, J=8,8, 5,0, 3,3 Гц, 1H), 1,22 - 1,18 (m, 3H)
142		5-[(2-метилпропил)амино]-N-[(4s)-6-({3-карбамоил-5H,7H,8H-пирано[4,3-b]пиридин-2-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид	487,3	А: 1,58 В: 1,55	ЯМР (400МГц, DMSO-d6) d 8,96 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,33 - 8,26 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,65 (br. s, 1H), 7,56 (s, 1H), 5,17 (t, J=7,2 Гц, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,31 - 4,20 (m, 1H), 3,94 (t, J=5,7 Гц, 2H), 3,17 (d, J=5,1 Гц, 1H), 3,15 - 3,09 (m, 2H), 2,79 (t, J=5,7 Гц, 2H), 2,63 (s, 1H), 2,46 - 2,34 (m, 2H), 2,29 - 2,12 (m, 5H), 1,90 - 1,81 (m, 1H), 1,23 (s, 2H), 0,91 (d, J=6,6 Гц, 6H)

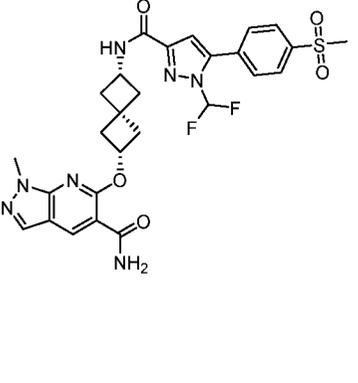
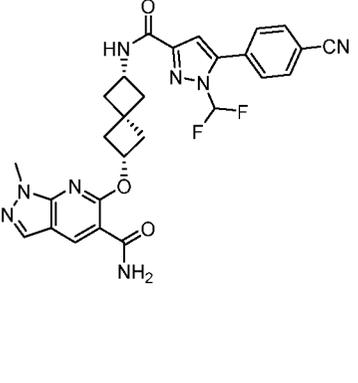
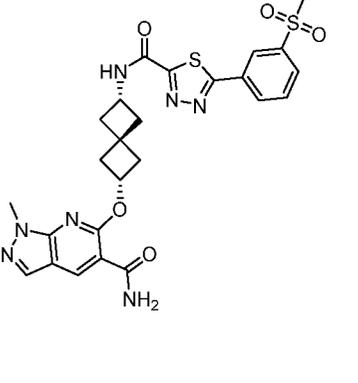
143		<p>2-{[(4s)-6-[3-(трифторметокси)бензамидо]спиро[3.3]гептан-2-ил]окси}-5Н,7Н,8Н-пирано[4,3-в]пиридин-3-карбоксамид</p>	492,2	А: 1,85 В: 1,83	<p>ЯМР (400МГц, DMSO-d6) δ 8,80 (d, J=7,3 Гц, 1Н), 7,95 - 7,84 (m, 2Н), 7,79 (s, 1Н), 7,66 (br. s, 1Н), 7,64 - 7,58 (m, 1Н), 7,58 - 7,47 (m, 2Н), 5,20 (t, J=7,2 Гц, 1Н), 4,65 (s, 2Н), 4,38 - 4,30 (m, 1Н), 3,94 (t, J=5,7 Гц, 2Н), 3,17 (d, J=5,4 Гц, 1Н), 2,80 (t, J=5,6 Гц, 2Н), 2,69 - 2,64 (m, 1Н), 2,49 - 2,43 (m, 2Н), 2,34 (d, J=3,9 Гц, 1Н), 2,28 - 2,16 (m, 4Н), 2,07 (s, 1Н)</p>
144		<p>2-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-4-метил-N-[(4s)-6-({3-карбамоил-5Н,7Н,8Н-пирано[4,3-в]пиридин-2-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид</p>	516,2	А: 1,07 В: 1,24	<p>ЯМР (400МГц, DMSO-d6) δ м,д, =7,91 (s, 1Н), 7,86 (t, J=5,7 Гц, 1Н), 7,74 - 7,59 (m, 2Н), 7,54 (br. s, 1Н), 5,18 (t, J=7,0 Гц, 1Н), 4,70 - 4,55 (m, 3Н), 4,27 - 4,15 (m, 1Н), 3,99 - 3,88 (m, 2Н), 3,18 (d, J=5,6 Гц, 2Н), 2,64 - 2,59 (m, 1Н), 2,43 (d, J=5,1 Гц, 2Н), 2,40 - 2,28 (m, 4Н), 2,28 - 2,02 (m, 6Н), 1,19 - 1,05 (m, 6Н),</p>

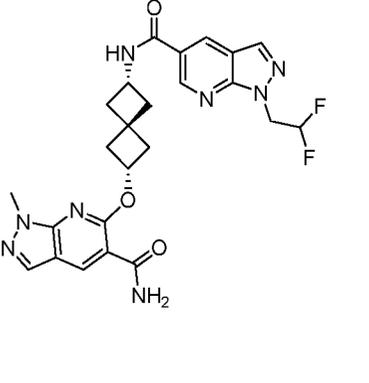
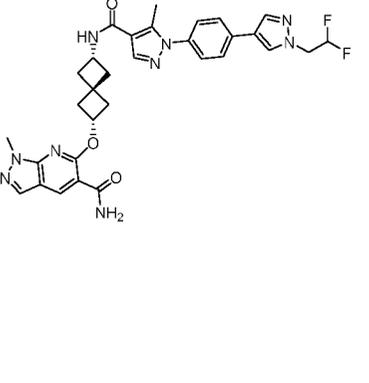
145		<p>4-метил-2-[(2-метилпропил)амино]-N-[(4s)-6-({3-карбамоил-5H,7H,8H-пирано[4,3-b]пиридин-2-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид</p>	500,2	A: 1,59 B: 1,29	<p>ЯМР (400МГц, DMSO-d6) δ м,д, = 8,41 (br. s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,77 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,67 (br. s, 1H), 7,54 (br. s, 1H), 5,18 (t, J=7,1 Гц, 1H), 4,70 - 4,60 (m, 2H), 4,29 - 4,19 (m, 1H), 3,95 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,04 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,80 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2,62 (dd, J=11,0, 5,6 Гц, 1H), 2,58 - 2,54 (m, 3H), 2,47 - 2,38 (m, 1H), 2,35 - 2,06 (m, 6H), 1,87 (dt, J=13,3, 6,4 Гц, 1H), 0,91 (d, J=6,8 Гц, 6H),</p>
147		<p>7-циклопропил-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-N-[(4s)-6-({5-карбамоил-1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксамид</p>	574,3	A: 1,53 B: 1,54	<p>ЯМР (400МГц, DMSO-d6) d 8,62 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,28 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,04 (d, J=9,8 Гц, 1H), 7,66 (br. s, 1H), 7,61 (br. s, 1H), 7,47 (d, J=9,8 Гц, 1H), 5,30 (t, J=7,2 Гц, 1H), 4,41 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 2,84 - 2,78 (m, 1H), 2,65 - 2,57 (m, 3H), 2</p>

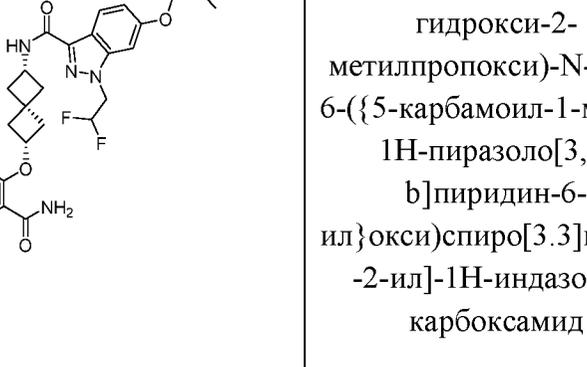
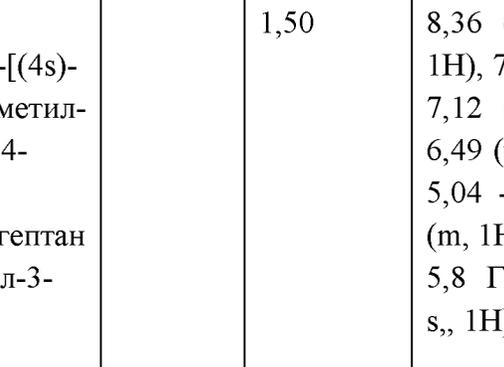
148		6-(гидроксиметил)-N-[(4s)-6-({5-карбамоил-1-метил-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]пиридин-2-карбоксамид	437,2	А: 1,15 А: 1,15	ЯМР (400МГц, DMSO-d6) d 8,86 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,97 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,88 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,61 (d, J=8,1 Гц, 3H), 5,48 (t, J=6,0 Гц, 1H), 5,30 (t, J=7,2 Гц, 1H), 4,67 (d, J=5,9 Гц, 2H), 4,49 - 4,38 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,91 (s, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,82 (dt, J=11,6, 5,9 Гц, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,65 - 2,59 (m, 1H), 2,39 - 2,27 (m, 5H)
149		N-[(4s)-6-({5-карбамоил-1-метил-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-6-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид	558,1	А: 1,99 В: 1,99	ЯМР (400МГц, DMSO-d6) d 9,66 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,36 - 8,21 (m, J=8,1 Гц, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,03 - 7,88 (m, J=8,3 Гц, 2H), 7,66 (br. s, 1H), 7,60 (br. s, 2H), 5,29 (t, J=7,2 Гц, 1H), 4,45 - 4,35 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,84 - 2,78 (m, 1H), 2,60 (dd, J=10,9, 5,3 Гц, 1H), 2,44 - 2,21 (m, 7H)

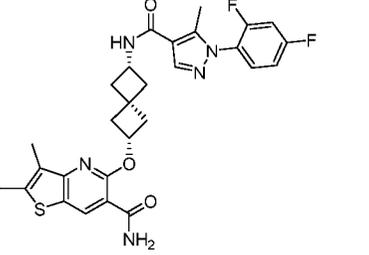
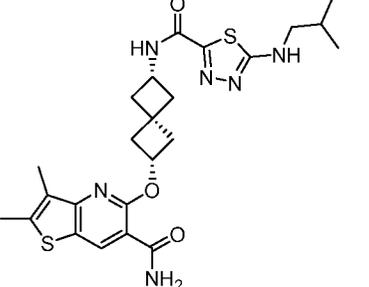
150		<p>1-(4-метансульфонилфенил)-5-метил-N-[(4s)-6-({5-карбамоил-1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>	564,3	A: 1,31 B: 1,32	<p>ЯМР (400МГц, DMSO-d6) d 8,63 (s, 1H), 8,29 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,17 - 8,00 (m, 3H), 7,85 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,67 (br. s, 1H), 7,61 (br. s, 1H), 5,30 (t, J=6,8 Гц, 1H), 4,44 - 4,32 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,32 (br. s, 3H), 2,80 (d, J=4,4 Гц, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,37 - 2,31 (m, 2H), 2,19 (d, J=10,5 Гц, 1H)</p>
151		<p>5-(2,4-дифторфенил)-N-[(4s)-6-({5-карбамоил-1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид</p>	526,2	A: 1,81 B: 1,79	<p>ЯМР (400МГц, DMSO-d6) d 9,62 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,40 (d, J=6,4 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,71 - 7,62 (m, 2H), 7,59 (br. s, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 5,29 (t, J=7,0 Гц, 1H), 4,45 - 4,38 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,81 (s, 1H), 2,60 (d, J=4,6 Гц, 1H), 2,41 - 2,32 (m, 6H), 1,25 (s, 1H)</p>

152		1-(4-цианофенил)-5-метил-N-[(4s)-6-({5-карбамоил-1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-1H-пиразол-4-карбоксамид	511,3	A: 1,45 B: 1,47	ЯМР (400МГц, DMSO-d6) d 8,62 (s, 1H), 8,27 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,07 - 7,95 (m, 2H), 7,84 - 7,73 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 5,29 (t, J=7,2 Гц, 1H), 4,41 - 4,31 (m, 1H), 4,05 - 3,92 (m, 3H), 3,90 (s, 2H), 2,82 - 2,75 (m, 1H), 2,65 - 2,54 (m, 4H), 2,39 - 2,24 (m, 3H), 2,24 - 2,12 (m, 2H)
153		5-метил-1-[4-(1-метил-1H-пиперазол-4-ил)фенил]-N-[(4s)-6-({5-карбамоил-1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-1H-пиразол-4-карбоксамид	566,3	A: 1,42 B: 1,43	ЯМР (400МГц, DMSO-d6) d 8,62 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,19 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,11 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,76 - 7,68 (m, J=8,6 Гц, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,51 - 7,39 (m, J=8,6 Гц, 2H), 5,30 (t, J=7,3 Гц, 1H), 4,41 - 4,34 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,93 - 3,83 (m, 3H), 2,79 (dd, J=12,2, 5,9 Гц, 1H), 2,61 (dd, J=12,2, 6,4 Гц, 1H), 2,39 - 2,25 (m, 3H), 2,24 - 2,16 (m, 2H), 1,24 (s, 1H)

154		1-(дифторметил)-5-(4-метансульфонилфенил)-N-[(4s)-6-({5-карбамоил-1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-1H-пиразол-3-карбоксамид	600,2	A: 1,48 В: 1,49	ЯМР (400МГц, DMSO-d6) δ м,д, = 8,73 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,16 - 8,04 (m, 3H), 7,83 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,29 (quin, J=7,2 Гц, 1H), 4,45 - 4,35 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 2,85 - 2,75 (m, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,46 (br. s, 1H), 2,38 - 2,20 (m, 5H),
155		5-(4-цианофенил)-1-(дифторметил)-N-[(4s)-6-({5-карбамоил-1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-1H-пиразол-3-карбоксамид	547,3	A: 1,65 В: 1,66	ЯМР (400МГц, DMSO-d6) δ м,д, = 8,72 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,07 - 7,99 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,80 - 7,71 (m, J=8,3 Гц, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,29 (t, J=7,2 Гц, 1H), 4,46 - 4,32 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,86 - 2,76 (m, 1H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,49 - 2,44 (m, 1H), 2,39 - 2,18 (m, 5H),
156		5-(3-метансульфонилфенил)-N-[(4s)-6-({5-карбамоил-1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид	568,2	A: 1,44 В: 1,46	ЯМР (400МГц, DMSO-d6) δ м,д, = 9,64 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,55 (t, J=1,6 Гц, 1H), 8,39 (dt, J=8,1, 1,3 Гц, 1H), 8,21 - 8,13 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,88 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 5,35 - 5,22 (m, 1H), 4,47 - 4,36 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,91 (s, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,86 - 2,74 (m, 1H), 2,66 - 2,56 (m, 1H), 2,45 - 2,24 (m, 5H)

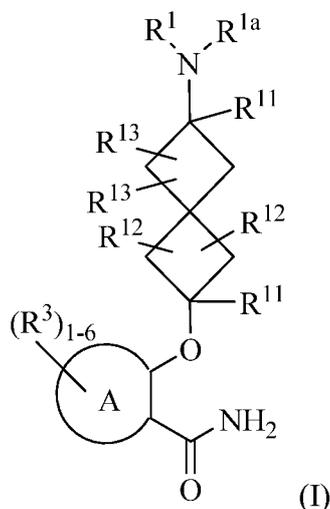
157		<p>1-метил-6-{{[(4s)-6-[1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-амидо]спиро[3.3]гептан-2-ил]окси}-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид</p>	511,2	A: 1,34 B: 1,35	<p>ЯМР (400МГц, DMSO-d6) d 9,03 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,89 - 8,80 (m, 1H), 8,76 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,67 - 8,59 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,15 - 8,06 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,57 - 6,43 (m, 1H), 5,30 (t, J=7,2 Гц, 1H), 4,96 (td, J=15,2, 3,7 Гц, 2H), 4,48 - 4,39 (m, 1H), 4,03 - 3,93 (m, 3H), 2,85 - 2,77 (m, 1H), 2,65 - 2,53 (m, 3H), 2,43 - 2,19 (m, 5H)</p>
158		<p>1-{4-[1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиперазол-4-ил]фенил}-5-метил-N-[(4s)-6-({5-карбамоил-1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>	616,6	A: 1,55 B: 1,54	<p>ЯМР (400МГц, DMSO-d6) d 8,63 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,20 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,80 - 7,68 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,54 - 7,45 (m, J=8,6 Гц, 2H), 6,41 (t, J=3,7 Гц, 1H), 5,30 (t, J=7,2 Гц, 1H), 4,67 (td, J=15,2, 3,7 Гц, 2H), 4,41 - 4,32 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,84 - 2,75 (m, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,40 - 2,26 (m, 3H), 2,24 - 2,13 (m, 2H)</p>

159		1-(2,2-дифторэтил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-N-[(4s)-6-({5-карбамоил-1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-1H-индазол-3-карбоксамид	598,2	A: 1,51 B: 1,50	ЯМР (400МГц, DMSO-d6) d 8,62 (s, 1H), 8,51 - 8,36 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,02 - 7,94 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,23 - 7,12 (m, 1H), 6,94 (dd, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 6,49 (t, J=3,5 Гц, 1H), 5,29 (quin, J=7,1 Гц, 1H), 5,04 - 4,87 (m, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,49 - 4,39 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 2,80 (dt, J=11,6, 5,8 Гц, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,46 (br, s, 1H), 2,39 - 2,19 (m, 5H), 1,34 - 1,21 (m, 6H)
160		1-(2,2-дифторэтил)-6-(2-фтор-2-метилпропокси)-N-[(4s)-6-({5-карбамоил-1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-1H-индазол-3-карбоксамид	600,3	A: 1,80 B: 1,82	ЯМР (400МГц, DMSO-d6) d 8,62 (s, 1H), 8,48 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,02 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,38 (d, J=1,7 Гц, 1H), 6,98 (dd, J=8,9, 2,1 Гц, 1H), 6,50 (t, J=3,8 Гц, 1H), 5,29 (t, J=7,2 Гц, 1H), 4,96 (td, J=14,9, 3,9 Гц, 2H), 4,49 - 4,40 (m, 1H), 4,11 (d, J=19,8 Гц, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,83 - 2,76 (m, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 2H), 2,41 - 2,25 (m, 5H), 1,51 (s, 3H), 1,46 (s, 3H)

161		1-(2,4-дифторфенил)-5-метил-N-[(4s)-6-({6-карбамоил-2,3-диметилтиено[3,2-б]пиридин-5-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-1H-пиразол-4-карбоксамид	552,2	А: 2,05 В: 2,06	ЯМР (400МГц, DMSO-d6) δ м,д, = 8,76 - 8,65 (m, 1H), 8,25 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,78 - 7,51 (m, 4H), 7,38 - 7,26 (m, 1H), 5,29 (quin, J=7,2 Гц, 1H), 4,45 - 4,30 (m, 1H), 3,91 (s, 1H), 2,81 - 2,72 (m, 1H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,55 - 2,53 (m, 3H), 2,41 - 2,14 (m, 11H),
162		5-[(2-метилпропил)амино]-N-[(4s)-6-({6-карбамоил-2,3-диметилтиено[3,2-б]пиридин-5-ил}окси)спиро[3.3]гептан-2-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид	515,2	А: 2,05 В: 2,03	ЯМР (400МГц, DMSO-d6) δ м,д, = 8,99 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,29 (t, J=5,4 Гц, 1H), 7,70 (br. s, 1H), 7,64 (br. s, 1H), 5,26 (t, J=7,2 Гц, 1H), 4,40 - 4,25 (m, 1H), 3,22 - 3,10 (m, 2H), 2,80 - 2,71 (m, 1H), 2,60 - 2,53 (m, 4H), 2,43 (t, J=7,5 Гц, 1H), 2,39 - 2,23 (m, 8H), 1,89 (dt, J=13,3, 6,8 Гц, 1H), 0,92 (d, J=6,6 Гц, 6H),

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):

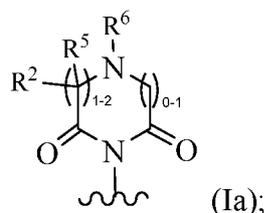


или его стереоизомер, энантиомер, диастереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, где:

Кольцо А выбрано из 5-членного гетероарила, содержащего атомы углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S и бициклического гетероцикла;

R^1 выбран из H и C_{1-4} -алкила;

R^{1a} представляет собой $C(O)R^4$; или R^1 и R^{1a} взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием кольца формулы (Ia);



R^2 выбран из H, C_{1-7} -алкила, C_{2-7} -алкенила, C_{2-7} -алкинила, $-(CR^{10}R^{10})_n C_{3-10}$ -карбоцикла и $-(CR^{10}R^{10})_{n-4}$ - до 15-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, NR^8 , O и $S(O)_p$, где указанные алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл и гетероцикл замещены от 1 до 4 R^7 ;

R^3 , в каждом случае, независимо выбран из H, галогена, C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -алкилтио, C_{1-4} -галогеналкила, $-CH_2OH$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, CN, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ -алкила), $-N(C_{1-4}$ -алкила)₂, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ -алкила), $-CO(C_{1-4}$ -алкила), $-CH_2NH_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ -алкила), $-CON(C_{1-4}$ -алкила)₂, $-OCH_2CO_2H$, $-NHCO(C_{1-4}$ -алкила), $-NHCO_2(C_{1-4}$ -алкила), $-NHSO_2(C_{1-4}$ -алкила), $-SO_2NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, карбоцикла и гетероцикла, где

указанные алкил, алкенил, алкокси, алкилтио, галогеналкил, карбоцикл и гетероцикл замещены от 0 до 4 R⁹;

R⁴ выбран из -(CR¹⁰R¹⁰)_nC₃₋₁₀-карбоцикла и -(CR¹⁰R¹⁰)_{n-4}- до 15-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, NR⁸, O и S(O)_p; где указанные карбоцикл и гетероцикл замещены от 1 до 4 R⁷;

R⁵ представляет собой H; или R² и R⁵ взяты совместно с образованием =O; или R² и R⁵ взяты совместно с атомом углерода, к которому они оба присоединены, с образованием карбоцикла или гетероцикла, где указанные гетероцикл и карбоцикл замещены от 1 до 4 R⁷;

R⁶ выбран из H, C₁₋₄-алкила, -(CR¹⁰R¹⁰)_nC₃₋₁₀-карбоцикла и -(CR¹⁰R¹⁰)_{n-4}- до 15-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, NR⁸, O и S(O)_p; где указанные алкил, алкенил, карбоцикл и гетероцикл замещены от 1 до 4 R⁷; при условии, что R², R⁵ и R⁶ не все являются H;

R⁷, в каждом случае, независимо выбран из H, =O, NO₂, галогена, C₁₋₇-алкила, C₂₋₄-алкенила, C₂₋₄-алкинила, C₁₋₄-алкокси, CN, OH, CHF₂, CF₃, -(CH₂)_n-CO₂H, -(CH₂)_n-CO₂(C₁₋₄-алкила), --(CH₂)_n-NR⁸R⁸, -NHCOH, -NHCO(C₁₋₄-алкила), -NHCOCF₃, -NHCO₂(C₁₋₄-алкила), -NHCO₂(CH₂)₂O(C₁₋₄-алкила), -NHCO₂(CH₂)₃O(C₁₋₄-алкила), -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂NH₂, -NHCO₂(CH₂)₂N(C₁₋₄-алкила)₂, -NHCO₂CH₂CO₂H, -CH₂NHCO₂(C₁₋₄-алкила), -NHC(O)NR⁸R⁸, -NHSO₂(C₁₋₄-алкила), -S(O)_p(C₁₋₄-алкила), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₄-алкила), -SO₂N(C₁₋₄-алкила)₂, -SO₂NH(CH₂)₂OH, -SO₂NH(CH₂)₂O(C₁₋₄-алкила), -(CH₂)_n-CONR⁸R⁸, -O(CH₂)_n-карбоцикла, -O(CH₂)_n-гетероцикла, -NHCO-карбоцикла, -NHCO-гетероцикла, -(CH₂)_n-карбоцикла и -(CH₂)_n-гетероцикла, содержащего атомы углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, NR⁸, O, и S(O)_p, где указанные алкил, алкенил, алкинил, алкокси, карбоцикл и гетероцикл замещены от 0 до 4 R⁹;

R⁸, в каждом случае, независимо выбран из H, C₁₋₇-алкила, C₂₋₄-алкенила, C₂₋₄-алкинила, -(CH₂)_n-C(O)C₁₋₄-алкила, -(CH₂)_n-C(O)карбоцикла, -(CH₂)_n-C(O)гетероцикла, -(CH₂)_n-C(O)NR^aR^a, -(CH₂)_n-NR^aC(O)C₁₋₄-алкила, -(CH₂)_n-C(O)OC₁₋₄-алкила, -(CH₂)_n-C(O)O-карбоцикла, -(CH₂)_n-C(O)O-гетероцикла, -(CH₂)_n-SO₂-алкила, -(CH₂)_nSO₂-карбоцикла, -(CH₂)_n-SO₂-гетероцикла, -(CH₂)_n-SO₂NR^aR^a, -(CH₂)_n-карбоцикла и -(CH₂)_n-гетероцикла, где указанные алкил, карбоцикл и гетероцикл замещены от 0 до 4 R⁹;

в качестве альтернативы, R^8 и R^8 взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием от 4- до 10-членного гетероцикла, замещенного от 0 до 4 R^9 ;

R^9 , в каждом случае, независимо выбран из галогена, OH, =O, CN, NO₂, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкокси, CO(C₁₋₄-алкила), CO₂H, CO₂(C₁₋₄-алкила), -(CHR¹⁰)_nNR^aR^a, S(O)_p(C₁₋₄-алкила), -(CHR¹⁰)_nCONR^aR^a, -(CHR¹⁰)_nNR^aCO(C₁₋₄-алкила), -(CHR¹⁰)_nOCONR^a(CH₂)_nCO₂R^a, S(O)_pC₁₋₄-алкила, S(O)_pNR^aR^a, -O(CHR¹⁰)_nкарбоцикла, -O(CHR¹⁰)_nгетероцикла, -O(CHR¹⁰)_nNR^aR^a и -(CR¹⁰R¹⁰)_n-4- до 10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкокси, карбоцикл и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^b ;

R^{10} , в каждом случае, независимо выбран из H и C₁₋₄-алкила;

R^{11} независимо выбран из H и C₁₋₃-алкила, необязательно замещенного галогеном, C₁₋₄-алкокси, OH, CN, -CO₂H, -CO₂(C₁₋₄-алкила), -CO(C₁₋₄-алкила), -CONH₂, -CONH(C₁₋₄-алкила) и -CON(C₁₋₄-алкила)₂;

R^{12} и R^{13} независимо друг от друга выбраны из H, OH, -OC₁₋₃-алкила, замещенного от 0 до 4 R^d , C₁₋₃-алкила, замещенного от 0 до 4 R^d ;

R^a , в каждом случае, независимо выбран из H, C₁₋₄-алкила, -(CH₂)_nOH, CO(C₁₋₄-алкила), COCF₃, CO₂(C₁₋₄-алкила), -CONH₂, -CONH-C₁₋₄-алкилен-CO₂(C₁₋₄-алкила), C₁₋₄-алкилен-CO₂(C₁₋₄-алкила), R^c , CO₂R^c и CONHR^c; в качестве альтернативы, R^a и R^a взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием от 4- до 10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкилен и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^b ;

R^b , в каждом случае, независимо выбран из =O, OH, галогена, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкокси, OCF₃, OC(O)C₁₋₄-алкила, NH₂, NO₂, N(C₁₋₄-алкила)₂, CO(C₁₋₄-алкила), CO(C₁₋₄-галогеналкила), CO₂H, CO₂(C₁₋₄-алкила), CONH₂, -CONH(C₁₋₄-алкила), -CON(C₁₋₄-алкила)₂, -CONH-C₁₋₄-алкилен-O(C₁₋₄-алкила), -CONH-C₁₋₄-алкилен-NH(C₁₋₄-алкила), -CONH-C₁₋₄-алкилен-N(C₁₋₄-алкила)₂, -C₁₋₄-алкилен-O-P(O)(OH)₂, -NHCO₂(C₁₋₄-алкила), -R^c, COR^c, CO₂R^c и CONHR^c, где указанные алкил и алкокси замещены R^d ;

R^c , в каждом случае, независимо выбран из -(CH₂)_n-C₃₋₆-циклоалкила, -(CH₂)_n-фенила и -(CH₂)_n-5- до 6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из: N, NH, N(C₁₋₄-алкила), O и S(O)_p; где каждый кольцевой фрагмент замещен от 0 до 2 R^d ;

R^d , в каждом случае, независимо выбран из =O, галогена, OH, C₁₋₄-алкила, NH₂, NH(C₁₋₄-алкила), N(C₁₋₄-алкила)₂, C₁₋₄-алкокси и -NHCO(C₁₋₄-алкила);

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

R^4 выбран из C_{3-10} -карбоцикла и от 4- до 15-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, NR^8 , O и $S(O)_p$; где указанные карбоцикл и гетероцикл замещены от 1 до 4 R^7 ;

R^7 , в каждом случае, независимо выбран из H, =O, NO_2 , галогена, C_{1-7} -алкила, C_{2-4} -алкенила, C_{2-4} -алкинила, C_{1-4} -алкокси, CN, OH, CHF_2 , CF_3 , $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2(C_{1-4}$ -алкила), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCOH$, $-NHCO(C_{1-4}$ -алкила), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ -алкила), $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$ -алкила), $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$ -алкила), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$ -алкила) $_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$ -алкила), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ -алкила), $-S(O)_p(C_{1-4}$ -алкила), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ -алкила), $-SO_2N(C_{1-4}$ -алкила) $_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$ -алкила), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$ -карбоцикла, $-O(CH_2)_n$ -гетероцикла, $-NHCO$ -карбоцикла, $-NHCO$ -гетероцикла, $-(CH_2)_n$ -карбоцикла и $-(CH_2)_n$ -гетероцикла, содержащего атомы углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, NR^8 , O, и $S(O)_p$, где указанные алкил, алкенил, алкинил, алкокси, карбоцикл и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^9 ;

R^8 , в каждом случае, независимо выбран из H, C_{1-6} -алкила, C_{2-4} -алкенила, C_{2-4} -алкинила, $-(CH_2)_n-C(O)C_{1-4}$ -алкила, $-(CH_2)_n-C(O)$ карбоцикла, $-(CH_2)_n-C(O)$ гетероцикла, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(O)C_{1-4}$ -алкила, $-(CH_2)_n-C(O)OC_{1-4}$ -алкила, $-(CH_2)_n-C(O)O$ -карбоцикла, $-(CH_2)_n-C(O)O$ -гетероцикла, $-(CH_2)_n-SO_2$ -алкила, $-(CH_2)_nSO_2$ -карбоцикла, $-(CH_2)_n-SO_2$ -гетероцикла, $-(CH_2)_n-SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$ -карбоцикла и $-(CH_2)_n$ -гетероцикла, где указанные алкил, алкенил, алкинил, карбоцикл и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^9 ;

в качестве альтернативы, R^8 и R^8 взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием от 4- до 10-членного гетероцикла, замещенного от 0 до 4 R^9 ;

R^9 , в каждом случае, независимо выбран из галогена, OH, =O, CN, NO_2 , C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, $CO(C_{1-4}$ -алкила), CO_2H , $CO_2(C_{1-4}$ -алкила), $-(CHR^{10})_nNR^aR^a$, $S(O)_p(C_{1-4}$ -алкила), $-(CHR^{10})_nCONR^aR^a$, $-(CHR^{10})_nNR^aCO(C_{1-4}$ -алкила), $-(CHR^{10})_nOCONR^a$, $(CH_2)_nCO_2R^a$, $S(O)_pC_{1-4}$ -алкила, $S(O)_pNR^aR^a$, $-O(CHR^{10})_n$ карбоцикла, $-O(CHR^{10})_n$ гетероцикла, $-O(CHR^{10})_nNR^aR^a$ и $-(CR^{10}R^{10})_n$ -4- до 10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкокси, карбоцикл и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^b ;

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

R^{11} независимо выбран из H и C_{1-3} -алкила, необязательно замещенного галогеном, C_{1-4} -алкокси, OH и CN;

R^a , в каждом случае, независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ -алкила), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ -алкила), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ -алкилен- $CO_2(C_{1-4}$ -алкила), C_{1-4} -алкилен- $CO_2(C_{1-4}$ -алкила), R^c , CO_2R^c и $CONHR^c$; в качестве альтернативы, R^a и R^a взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием от 4- до 10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкилен и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^b ;

R^b , в каждом случае, независимо выбран из $=O$, OH, галогена, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, OCF_3 , $OC(O)C_{1-4}$ -алкила, NH_2 , NO_2 , $N(C_{1-4}$ -алкила) $_2$, $CO(C_{1-4}$ -алкила), $CO(C_{1-4}$ -галогеналкила), CO_2H , $CO_2(C_{1-4}$ -алкила), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ -алкила), $-CON(C_{1-4}$ -алкила) $_2$, $-CONH-C_{1-4}$ -алкилен- $O(C_{1-4}$ -алкила), $-CONH-C_{1-4}$ -алкилен- $N(C_{1-4}$ -алкила) $_2$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ -алкила), $-R^c$, COR^c , CO_2R^c и $CONHR^c$, где указанные алкил и алкокси замещены от 0 до 2 R^d ;

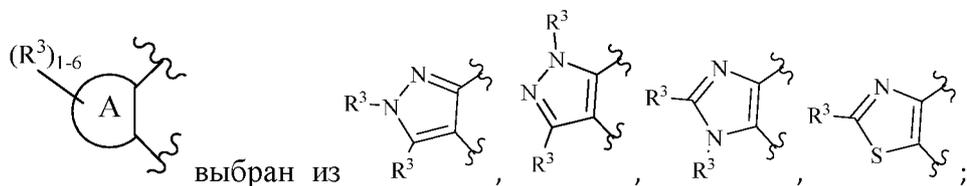
R^c , в каждом случае, независимо выбран из $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ -циклоалкила, $-(CH_2)_n$ -фенила и $-(CH_2)_n$ -5- до 6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из: N, NH, $N(C_{1-4}$ -алкила), O и $S(O)_p$; где каждый кольцевой фрагмент замещен от 0 до 2 R^d ;

R^d , в каждом случае, независимо выбран из $=O$, галогена, OH, C_{1-4} -алкила, NH_2 , $NH(C_{1-4}$ -алкила), $N(C_{1-4}$ -алкила) $_2$, C_{1-4} -алкокси и $-NHCO(C_{1-4}$ -алкила);

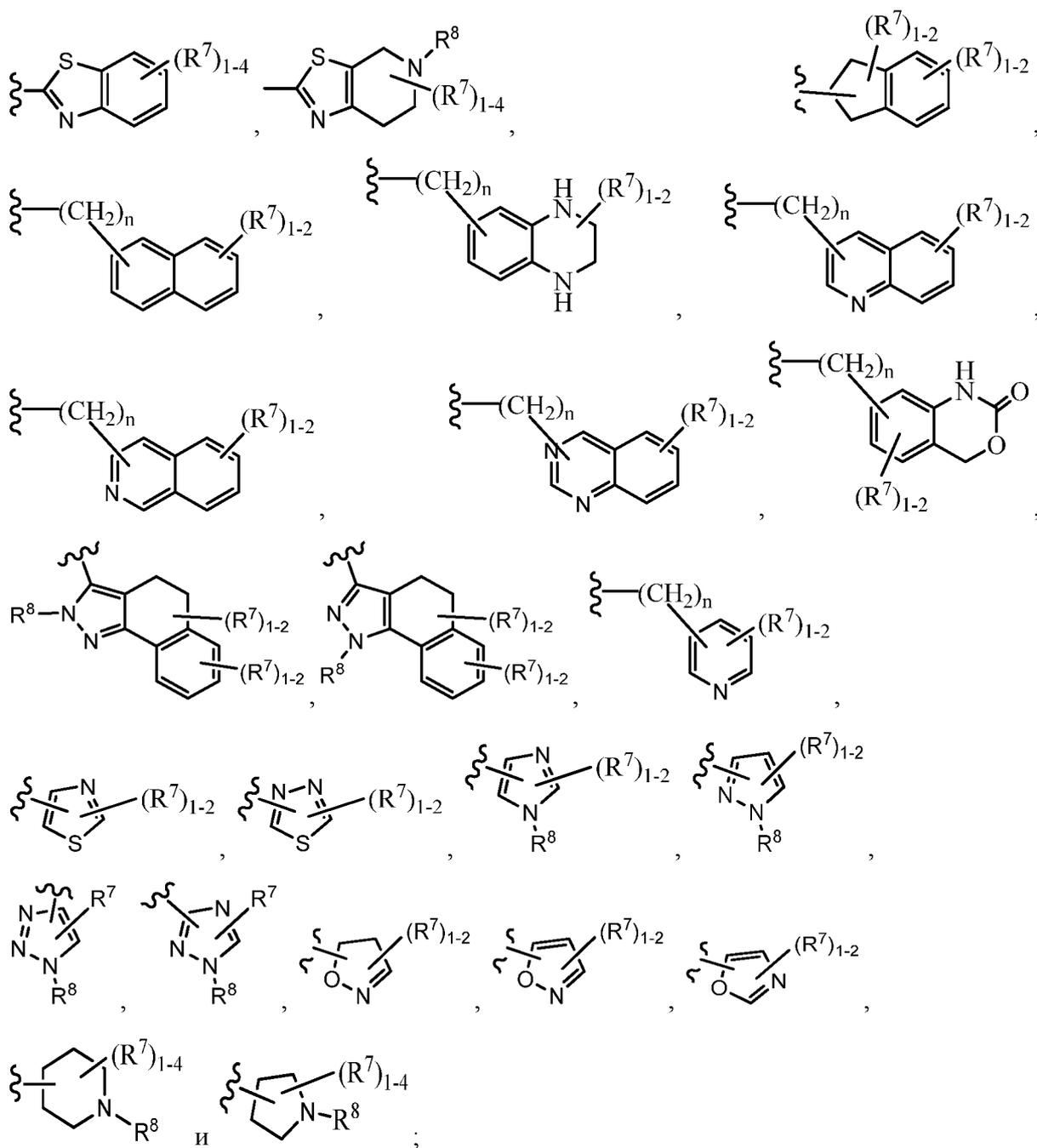
n, в каждом случае, независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4; и

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

3. Соединение по п. 2 или его стереоизомер, энантиомер, диастереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, где:



R^3 , в каждом случае, независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила, карбоцикла и гетероцикла, где указанные алкил, карбоцикл и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^9 ;



R^7 , в каждом случае, независимо выбран из H, =O, NO_2 , галогена, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, CN, OH, CF_3 , $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2(C_{1-4}$ -алкила), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCO(C_{1-4}$ -алкила), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ -алкила), $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$ -алкила), $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$ -алкила), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$ -алкила) $_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$ -алкила), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHSo_2(C_{1-4}$ -алкила), $-S(O)_2(C_{1-4}$ -алкила), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ -алкила), $-SO_2N(C_{1-4}$ -алкила) $_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$ -алкила), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$ -карбоцикла, $-O(CH_2)_n$ -гетероцикла, $-NHCO$ -карбоц

икла, -NHCO-гетероцикла, -SO₂N(C₁₋₄-алкил)₂-карбоцикла, -SO₂N(C₁₋₄-алкил)-гетероцикла, содержащего атомы углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, NR⁸, O, и S(O)_p, -(CH₂)_n-карбоцикла и -(CH₂)_n-гетероцикла, содержащего атомы углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, NR⁸, O, и S(O)_p, где указанные алкил, алкокси, карбоцикл и гетероцикл замещены от 0 до 4 R⁹;

R⁸, в каждом случае, независимо выбран из H, C₁₋₄-алкила, C(O)C₁₋₄-алкила, C(O)карбоцикла, C(O)гетероцикла, -(CH₂)_n-C(O)NR^aR^a, C(O)OC₁₋₄-алкила, C(O)O-карбоцикла, C(O)O-гетероцикла, SO₂-алкила, SO₂-карбоцикла, SO₂-гетероцикла, SO₂NR^aR^a, -(CH₂)_n-карбоцикла и -(CH₂)_n-гетероцикла, где указанные алкил, карбоцикл и гетероцикл замещены от 0 до 4 R⁹;

в качестве альтернативы, R⁸ и R⁸ взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием от 4- до 10-членного гетероцикла, замещенного от 0 до 4 R⁹;

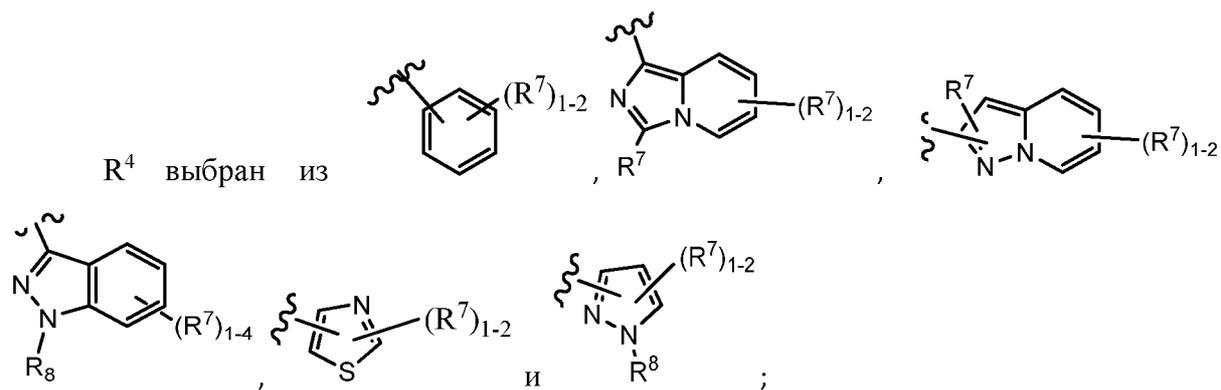
R⁹, в каждом случае, независимо выбран из галогена, OH, =O, CN, NO₂, CHF₂, CF₃, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкокси, CH₂OH, CO₂H, CO₂(C₁₋₄-алкила), CONH₂, -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCONR^aR^a, -(CH₂)_nNHCO(C₁₋₄-алкила), -S(O)₂(C₁₋₄-алкила), -S(O)₂(C₁₋₄-алкила), -O(CH₂)_nгетероцикла, -O(CH₂)₂₋₄NR^aR^a и -(CH₂)_n-4-до 10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкокси, карбоцикл и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^b;

R^a, в каждом случае, независимо выбран из H и C₁₋₄-алкила; в качестве альтернативы, R^a и R^a взяты совместно с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием от 4- до 10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкилен и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^b; и

R^b, в каждом случае, независимо выбран из =O, галогена, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкокси, OCF₃, NH₂, NO₂, N(C₁₋₄-алкила)₂, CO(C₁₋₄-алкила), CO(C₁₋₄-галогеналкила), CO₂(C₁₋₄-алкила), CONH₂, -CONH(C₁₋₄-алкила), -CON(C₁₋₄-алкила)₂, -CONH-C₁₋₄-алкилен-O(C₁₋₄-алкила), -CONH-C₁₋₄-алкилен-N(C₁₋₄-алкила)₂ и -NHCO₂(C₁₋₄-алкила).

4. Соединение по п. 3 или его стереоизомер, энантиомер, диастереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, где:

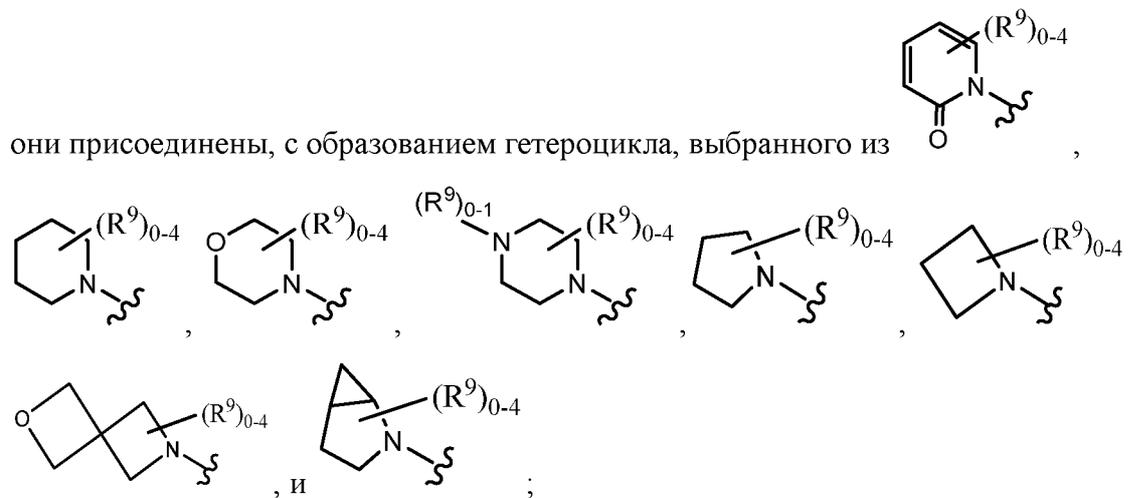
R³, в каждом случае, независимо выбран из H, C₁₋₄-алкила, фенила, C₃₋₆-циклоалкила и гетероцикла, где указанные алкил, фенил, циклоалкил и гетероцикл замещены от 0 до 4 R⁹;



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

R^8 , в каждом случае, независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила, $-(CH_2)_n$ - C_{3-6} -циклоалкила, $-(CH_2)_n$ -фенила и $-(CH_2)_n$ -гетероцикла, где указанные алкил, циклоалкил, фенил и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^9 ;

в качестве альтернативы, R^8 и R^8 взяты совместно с атомом азота, к которому



R^9 , в каждом случае, независимо выбран из F, Cl, OH, =O, CN, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, $-(CH_2)_n NR^a R^a$, $-(CH_2)_n CONR^a R^a$, C_{3-6} -циклоалкила и от 4- до 10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкокси, циклоалкил и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^b ;

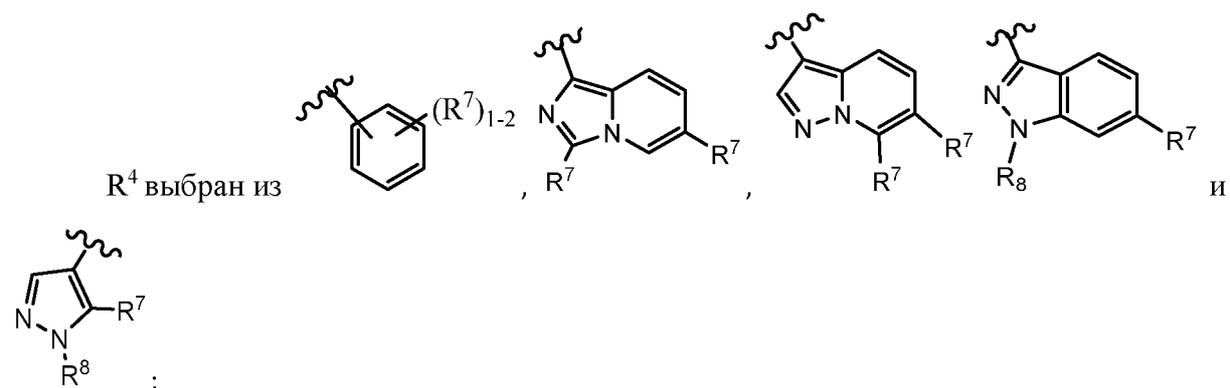
R^a , в каждом случае, независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила, $-(CH_2)_n OH$, $CO(C_{1-4}$ -алкила), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ -алкила), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ -алкилен- $CO_2(C_{1-4}$ -алкила) и C_{1-4} -алкилен- $CO_2(C_{1-4}$ -алкила); и

R^b , в каждом случае, независимо выбран из галогена, OH, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, OCF_3 , NH_2 , NO_2 , $N(C_{1-4}$ -алкила) $_2$, $CO(C_{1-4}$ -алкила), $CO(C_{1-4}$ -галогеналкила),

CO₂(C₁₋₄-алкила), CONH₂, -CONH(C₁₋₄-алкила), -CON(C₁₋₄-алкила)₂, -CONH-C₁₋₄-алкилен-O(C₁₋₄-алкила), -CONH-C₁₋₄-алкилен-N(C₁₋₄-алкила)₂ и -NHCO₂(C₁₋₄-алкила).

5. Соединение по п. 4 или его стереоизомер, энантиомер, диастереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, где:

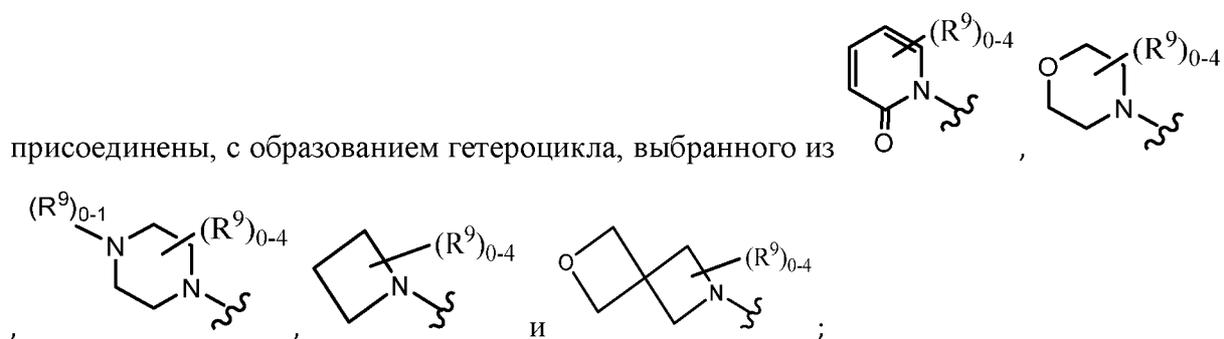
R³, в каждом случае, независимо выбран из H, C₁₋₄-алкила, фенила, C₃₋₆-циклоалкила и гетероцикла, где указанные алкил, фенил, циклоалкил и гетероцикл замещены от 0 до 4 R⁹;



R⁷, в каждом случае, независимо выбран из H, галогена, CN, C₁₋₇-алкила, C₁₋₇-алкокси, -NR⁸R⁸, C₃₋₆-циклоалкила, фенила и -(CH₂)_n-гетероцикла, содержащего атомы углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, NR⁸, O, и S(O)_p, где указанные алкил, алкокси, циклоалкил, фенил и гетероцикл замещены от 0 до 4 R⁹;

R⁸, в каждом случае, независимо выбран из H, C₁₋₄-алкила, -(CH₂)_n-C₃₋₆-циклоалкила, -(CH₂)_n-фенила и -(CH₂)_n-гетероцикла, где указанные алкил, циклоалкил, фенил и гетероцикл замещены от 0 до 4 R⁹;

в качестве альтернативы, R⁸ и R⁸ взяты совместно с атомом азота, к которому они

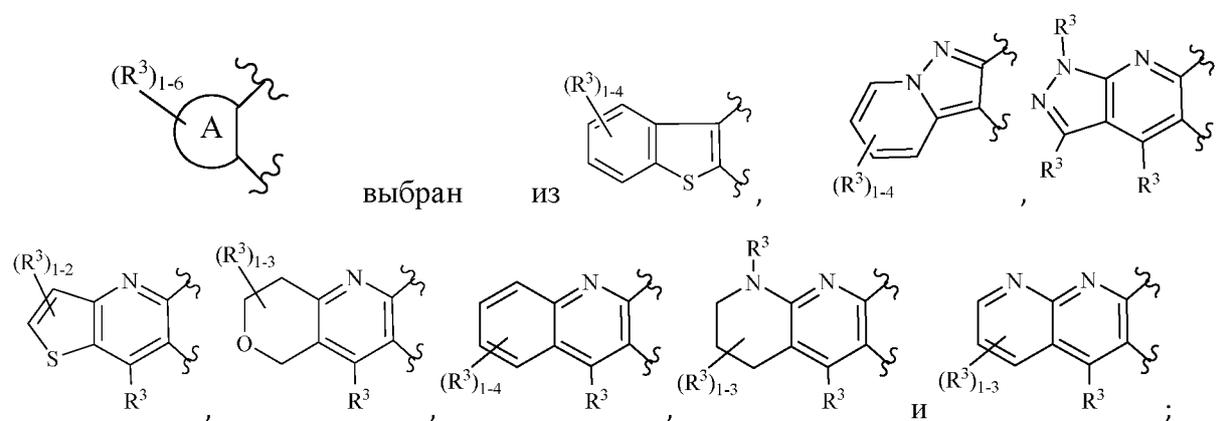


R⁹, в каждом случае, независимо выбран из F, Cl, OH, =O, CN, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкокси, -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCONR^aR^a, C₃₋₆-циклоалкила и от 4- до 10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкокси, циклоалкил и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^b;

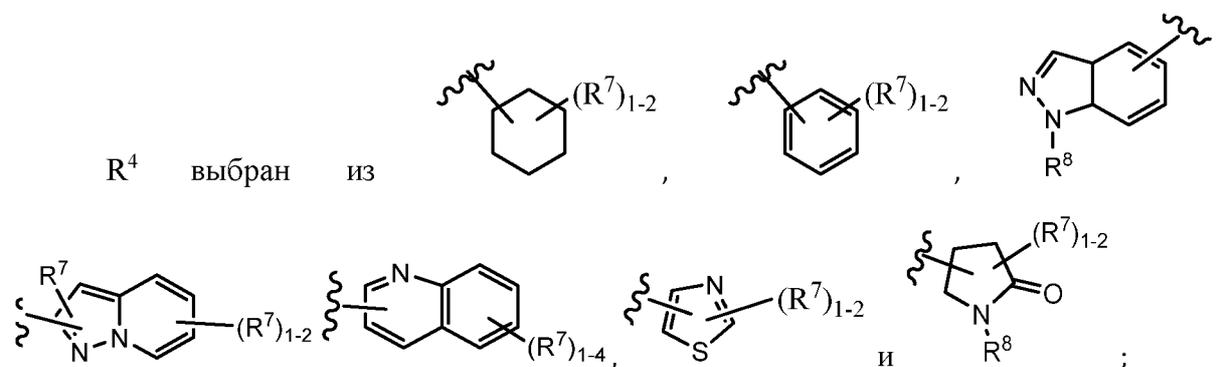
R^a , в каждом случае, независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ -алкила), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ -алкила), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ -алкилен- $CO_2(C_{1-4}$ -алкила) и C_{1-4} -алкилен- $CO_2(C_{1-4}$ -алкила); и

R^b , в каждом случае, независимо выбран из галогена, OH, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, OCF_3 , NH_2 , NO_2 , $N(C_{1-4}$ -алкила) $_2$, $CO(C_{1-4}$ -алкила), $CO(C_{1-4}$ -галогеналкила), $CO_2(C_{1-4}$ -алкила), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ -алкила), $-CON(C_{1-4}$ -алкила) $_2$, $-CONH-C_{1-4}$ -алкилен- $O(C_{1-4}$ -алкила), $-CONH-C_{1-4}$ -алкилен- $N(C_{1-4}$ -алкила) $_2$ и $-NHCO_2(C_{1-4}$ -алкила).

6. Соединение по п. 2 или его стереоизомер, энантиомер, диастереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, где:



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



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

R^8 , в каждом случае, независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила, $-(CH_2)_n$ -фенила и $-(CH_2)_n$ -гетероцикла, где указанные алкил, фенил и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^9 ;

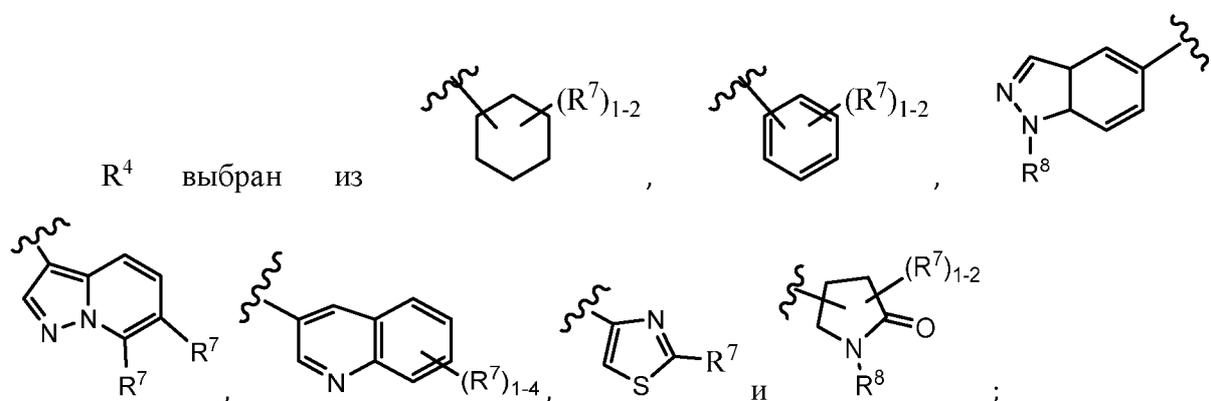
R^9 , в каждом случае, независимо выбран из F, Cl, OH, =O, CN, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, C_{3-6} -циклоалкила и от 4- до 10-членного

гетероцикла, где указанные алкил, алкокси, циклоалкил и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^b;

R^a, в каждом случае, независимо выбран из H, C₁₋₄-алкила, -(CH₂)_nOH, CO(C₁₋₄-алкила), COCF₃, CO₂(C₁₋₄-алкила), -CONH₂, -CONH-C₁₋₄-алкилен-CO₂(C₁₋₄-алкила) и C₁₋₄-алкилен-CO₂(C₁₋₄-алкила); и

R^b, в каждом случае, независимо выбран из галогена, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкокси, OCF₃, NH₂, NO₂ и N(C₁₋₄-алкила)₂.

7. Соединение по п. 6 или его стереоизомер, энантиомер, диастереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, где



R⁷, в каждом случае, независимо выбран из H, галогена, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкокси, -NR⁸R⁸, C₃₋₆-циклоалкила, фенила и -(CH₂)_n-гетероцикла, содержащего атомы углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, NR⁸, O, и S(O)_p, где указанные алкил, алкокси, циклоалкил, фенил и гетероцикл замещены от 0 до 4 R⁹;

R⁸, в каждом случае, независимо выбран из H, C₁₋₄-алкила, -(CH₂)_n-C₃₋₆-циклоалкила, -(CH₂)_n-фенила и -(CH₂)_n-гетероцикла, где указанные алкил, циклоалкил, фенил и гетероцикл замещены от 0 до 4 R⁹;

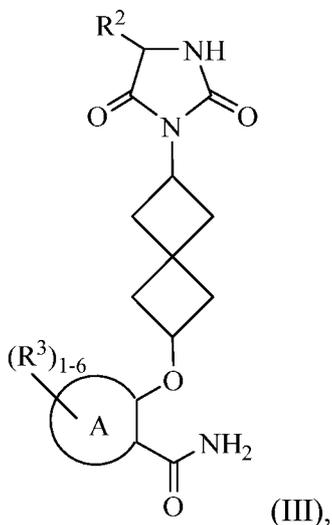
R⁹, в каждом случае, независимо выбран из F, Cl, OH, =O, CN, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкокси, -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCONR^aR^a, C₃₋₆-циклоалкила и от 4- до 10-членного гетероцикла, где указанные алкил, алкокси, циклоалкил и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^b;

R^a, в каждом случае, независимо выбран из H, C₁₋₄-алкила, -(CH₂)_nOH, CO(C₁₋₄-алкила), COCF₃, CO₂(C₁₋₄-алкила), -CONH₂, -CONH-C₁₋₄-алкилен-CO₂(C₁₋₄-алкила) и C₁₋₄-алкилен-CO₂(C₁₋₄-алкила); и

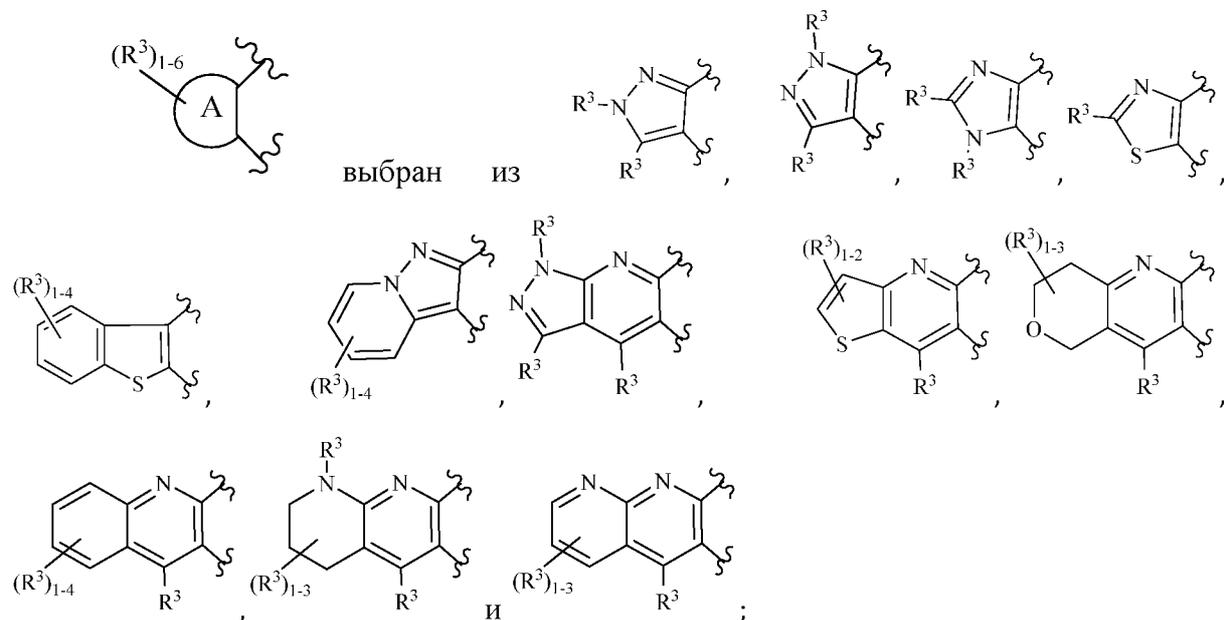
R^b, в каждом случае, независимо выбран из галогена, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкокси, OCF₃, NH₂, NO₂, N(C₁₋₄-алкила)₂, CO(C₁₋₄-алкила), CO(C₁₋₄-галогеналкила), CO₂(C₁₋₄-

алкила), CONH_2 , $-\text{CONH}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$, $-\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})_2$, $-\text{CONH-C}_{1-4}\text{-алкилен-O}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$, $-\text{CONH-C}_{1-4}\text{-алкилен-N}(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})_2$ и $-\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-4}\text{-алкила})$.

8. Соединение по п. 1, имеющее формулу (III):



или его стереоизомер, энантиомер, диастереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, где:

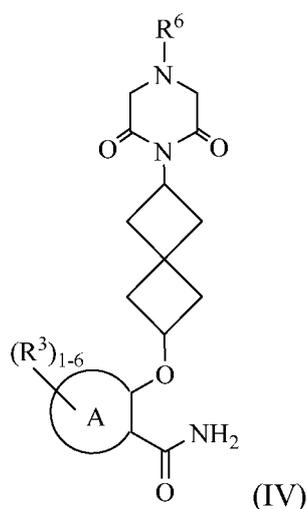


R^2 выбран из C_{1-4} -алкила, $-(\text{CH}_2)_{0-1}$ -фенила и $-(\text{CH}_2)_{4-}$ до 6-членного гетероарила, содержащего атомы углерода и от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S(O)_p, где указанные алкил, фенил и гетероарил замещены от 1 до 4 R^7 ;

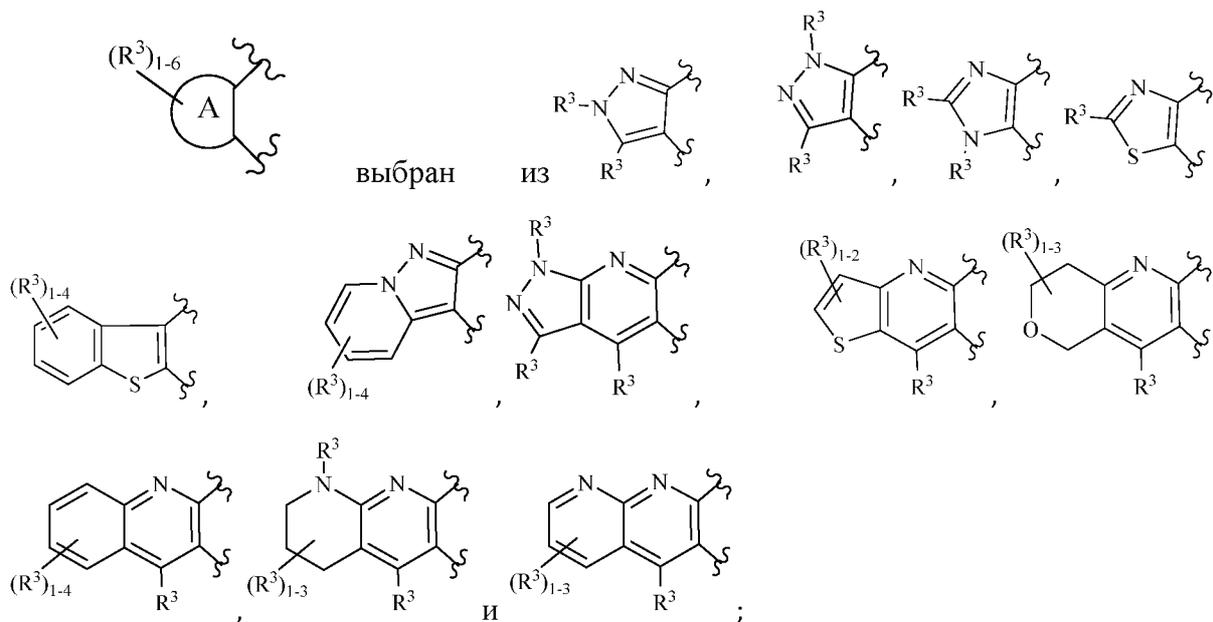
R^3 , в каждом случае, независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила и циклопропила; и

R^7 , в каждом случае, независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, CN, OH, CHF_2 и CF_3 .

9. Соединение по п. 1, имеющее формулу (IV):



или его стереоизомер, энантиомер, диастереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, где:

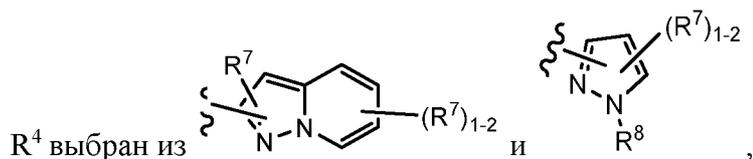


R^3 , в каждом случае, независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила и циклопропила; и R^6 выбран из C_{1-4} -алкила, $-(CH_2)_{0-1}$ -фенила и $-(CH_2)_{4-}$ до 6-членного гетероарила, содержащего атомы углерода и от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S(O)_p.

10. Соединение по п. 3, или его стереоизомер, энантиомер, диастереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, где:



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

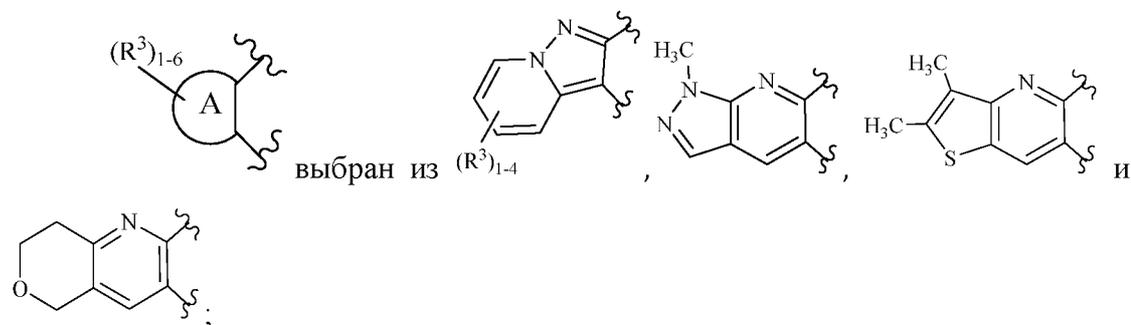


R^7 , в каждом случае, независимо выбран из H, галогена, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, CN и OH, где указанные алкил и алкокси замещены от 0 до 4 R^9 ;

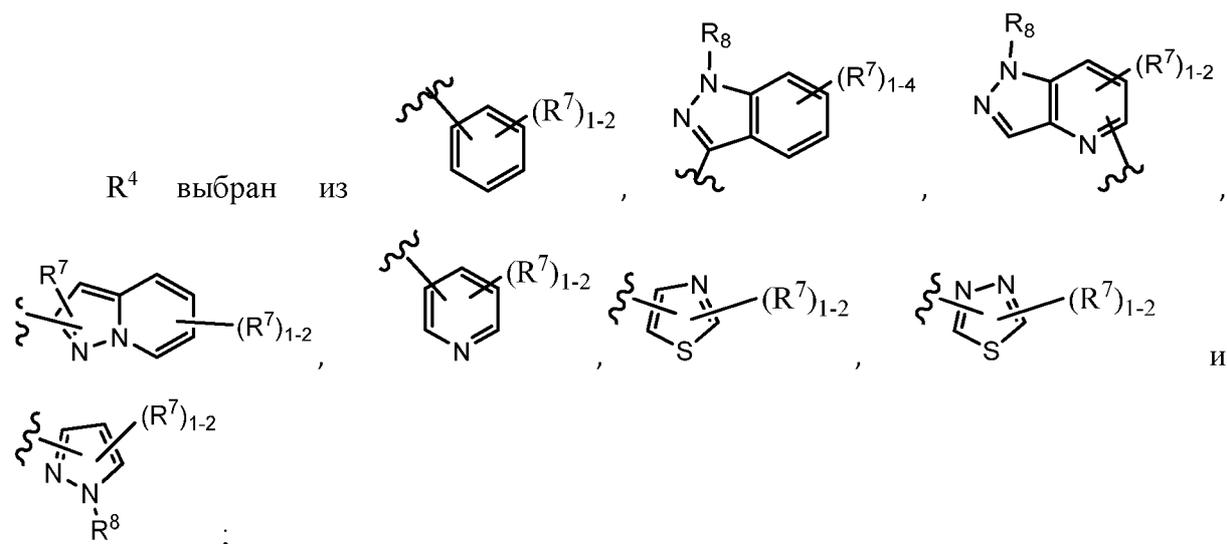
R^8 выбран из 6-членного арила и 6-членного гетероцикла, где указанные арил и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^9 ;

R^9 , в каждом случае, независимо выбран из галогена, OH, CN, CHF_2 и CF_3 .

11. Соединение по п. 2 или его стереоизомер, энантиомер, диастереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, где:



R^3 , в каждом случае, независимо выбран из H, галогена, C_{1-6} -алкила, C_{1-4} -алкокси, карбоцикла и гетероцикла, где указанные алкил, алкокси, карбоцикл и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^9 ;



R^7 , в каждом случае, независимо выбран из H, C_{1-3} -алкила, C_{1-4} -алкокси, NHR^8 и карбоцикла, где указанные алкил, алкокси и карбоцикл замещены от 0 до 4 R^9 ;

R^8 , в каждом случае, независимо выбран из H, C_{1-6} -алкила, карбоцикла и гетероцикла, где указанные алкил, карбоцикл и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^9 ;

R^9 , в каждом случае, независимо выбран из галогена, OH, CN, C_{1-4} -алкила, $S(O)_p$ C_{1-4} -алкила, от 4- до 10-членного гетероцикла, где указанные алкил и гетероцикл замещены от 0 до 4 R^b ;

R^a в каждом случае независимо выбран из H и C_{1-4} -алкила, замещенного от 0 до 4 R^b ;

R^b , в каждом случае, независимо выбран из галогена и C_{1-4} -алкила, замещенного от 0 до 2 R^d ;

R^d представляет собой галоген; и

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

12. Соединение по п. 8 или его стереоизомер, энантиомер, диастереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, где:



R^2 представляет собой C_{1-4} -алкил, замещенный от 0 до 4 R^7 ;

R^7 , в каждом случае, независимо выбран из H, OH, CHF_2 и CF_3 .

13. Фармацевтическая композиция, содержащая одно или более соединений по любому из п.п. 1-12 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

14. Соединение по любому из п.п. 1-12, его стереоизомер, энантиомер, диастереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства.

15. Соединение по любому из п.п. 1-12, его стереоизомер, энантиомер, диастереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль для применения в профилактике и/или лечении заболеваний, связанных с aberrантной активностью Rho-киназы.

16. Соединение, его стереоизомер, энантиомер, диастереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 15, где указанное заболевание выбрано из группы, состоящей из сердечно-сосудистого заболевания, заболевания, связанного с гладкой мускулатурой, фиброзного заболевания, воспалительного

заболевания, невропатических заболеваний, онкологических заболеваний и аутоиммунного заболевания.

17. Соединение, его стереоизомер, энантиомер, диастереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 15, где указанное сердечно-сосудистое заболевание выбрано из группы, состоящей из стенокардии, атеросклероза, инсульта, цереброваскулярного заболевания, сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, заболевания периферических сосудов, стеноза, спазма сосудов, гипертонии и легочной гипертензии.