

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038510**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.09.08

(21) Номер заявки
201990766

(22) Дата подачи заявки
2017.09.21

(51) Int. Cl. **C07D 231/56** (2006.01)
A61P 19/04 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)

(54) ИНДАЗОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИЯХ СУХОЖИЛИЙ И/ИЛИ СВЯЗОК

(31) **62/398,869**

(32) **2016.09.23**

(33) **US**

(43) **2019.08.30**

(86) **PCT/IB2017/055735**

(87) **WO 2018/055550 2018.03.29**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НОВАРТИС АГ (CH)

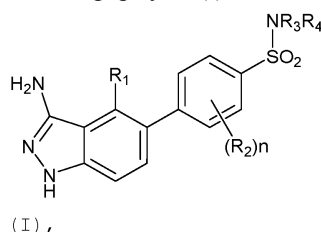
(72) Изобретатель:
Бурсулая Бадри (US), Фиш Андреас (CH), Лэджинесс Джеймс Пол (US), Махауэр Райнер (CH), Малекар Свапнил, Петрасси Ханк Майкл Джеймс (US), Рамазани Фаршад, Ремонд Анне-Кэтрин, Ульрих Томас, Уссельманн Пегги, Вангревелинге Эрик (CH)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) GEOFFROY NOURISSAT ET AL.: "Tendon injury: from biology to tendon repair", NATURE REVIEWS RHEUMATOLOGY, vol. 11, no. 4, 1 January 2015 (2015-01-01), pages 223-233, XP55426579, GB ISSN: 1759-4790, DOI: 10.1038/nrrheum.2015.26 cited in the application abstract Tendon development versus tendon repair; page 229 Conclusions; page 230

ANTONY SAMY S. ET AL.: "Fragment-based discovery of JAK-2 inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 19, no. 1, 1 January 2009 (2009-01-01), pages 279-282, XP025816923, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2008.08.064 [retrieved on 2008-08-22] abstract page 279, left-hand column, paragraph first compound 20

(57) Изобретение предусматривает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль



способ получения соединений по настоящему изобретению и пути их терапевтического применения. Изобретение дополнительно предусматривает фармацевтическую композицию.

038510 B1

038510 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение предусматривает индольные соединения, их применение для лечения повреждений сухожилий и/или связок и способы лечения повреждений сухожилий и/или связок с применением указанных соединений.

Предпосылки изобретения

Сухожилия и связки являются неотъемлемой частью скелетно-мышечной системы в отношении соединения мышц с костями и костей с костями соответственно. Как сухожилия, так и связки образуются вследствие одного и того же процесса дифференциации (Schweitzer, R. et al. Development, 2001 Oct; 128 (19): 3855-66). Хотя и было обнаружено, что ряд конкретных факторов роста и факторов транскрипции вовлечен в теногенез в ходе процессов развития и репарации, четкое понимание патологий сухожилий все еще находится на начальной стадии.

В обзоре биологии сухожилий (Duprez D. et al., Nature, 2015, 11, 223-233) подытожены достижения, которые сделаны в биологии сухожилий к настоящему времени, и подчеркнуто, что все еще остается потребность в эффективных способах лечения повреждений сухожилий.

На сегодняшний день стандартным приемом оказания помощи при разрыве сухожилия является хирургическое вмешательство, тогда как при дистрофии сухожилий применяется физиотерапия.

К числу подходов, которые в настоящее время проходят клинические испытания в отношении лечения повреждений сухожилий, относятся виды клеточной терапии и лечение с использованием плазмы, обогащенной тромбоцитами.

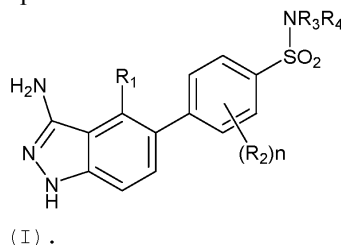
Краткое описание изобретения

Существует необходимость в разработке соединений, которые применимы при лечении поврежденных сухожилий и связок. Такое соединение найдет пути применения, *inter alia*, при лечении повреждений сухожилий и связок, в частности в отношении восстановления сухожилий и связок.

Настоящее изобретение предусматривает соединения, их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтические композиции на их основе и их комбинации, при этом соединения являются индукторами экспрессии гена склеракиса. Настоящее изобретение дополнительно предусматривает способы лечения повреждений сухожилий и/или связок, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по настоящему изобретению.

В данном документе описаны различные варианты осуществления настоящего изобретения.

В определенных аспектах в данном документе предусмотрено соединение формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли



В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения, соответствующего определению формулы (I) или ее подформул (I-1), (II), (II-1), (III), (III-1), в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, определенных в данном документе, и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает комбинацию, в частности фармацевтическую комбинацию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения, соответствующего определению формулы (I) или ее подформул (I-1), (II), (II-1), (III), (III-1), в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, определенных в данном документе, и одно или несколько терапевтически активных средств.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения повреждения сухожилия и/или связки у субъекта, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, соответствующего определению формулы (I) или ее подформул (I-1), (II), (II-1), (III), (III-1), в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, определенных в данном документе.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение, соответствующее определению формулы (I) или ее подформул (I-1), (II), (II-1), (III), (III-1), в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, для применения в качестве лекарственного препарата.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение, соответствующее определению формулы (I) или ее подформул (I-1), (II), (II-1), (III), (III-1), в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, для применения в лечении повреждения сухожилия.

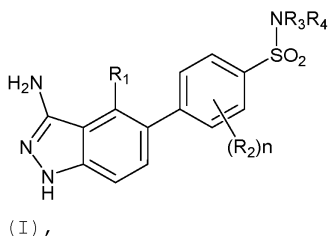
В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение, соответствующее определению формулы (I) или ее подформул (I-1), (II), (II-1), (III), (III-1), в свободной форме или

в форме фармацевтически приемлемой соли, для применения в лечении повреждения связки.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает применение соединения, соответствующего определению формулы (I) или ее подформул (I-1), (II), (II-1), (III), (III-1), в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, в изготовлении лекарственного препарата для лечения повреждения сухожилия и/или связки.

Подробное описание изобретения

Таким образом, настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли



где R_1 выбран из C_1 - C_3 алкила, галогена и C_1 - C_3 алкокси;

R_2 независимо выбран из C_1 - C_3 алкила и галогена;

n равняется 1 или 2;

R_3 выбран из H и C_1 - C_3 алкила, и

R_4 выбран из C_4 - C_6 циклоалкила, необязательно замещенного один раз или более одного раза R_5 ; 5- или 6-членного гетероциклического неароматического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S, необязательно независимо замещенного один раз или более одного раза гидроксильной группой, C_1 - C_3 алкилом, C_1 - C_3 алкокси; при этом R_4 является отличным от 4-гидроксициклогексила или тетрагидрофурана; или

R_3 и R_4 вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое неароматическое кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из N, O или S, при этом указанное кольцо замещено один раз или более одного раза R_6 ;

R_5 независимо выбран из гидроксильной группы, галоген- C_1 - C_3 алкила, галогена, C_1 - C_2 алкила, фенила, бензила, C_3 - C_6 циклоалкила, циано;

R_6 независимо выбран из галогена, гидроксильной группы, C_1 - C_3 алкила, $C(O)NH_2$, гидроксильной группы, C_1 - C_3 алкила, циано, галоген- C_1 - C_3 алкила.

Если не указано иное, термины "соединение(соединения) по настоящему изобретению" или "соединение(соединения) по данному изобретению" относятся к соединению(соединениям) формулы (I) или ее подформул (I-1), (II), (II-1), (III), (III-1) и их солям, а также ко всем стереоизомерам (включая диастереоизомеры и энантиомеры), ротамерам, таутомерам, изомерным продуктам реакций внутреннего присоединения и меченым изотопом соединениям (включая замещения дейтерием), а также исходно образовавшимся фрагментам.

Используемый в данном документе термин " C_1 - C_3 алкил" относится к радикалу с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящему только из атомов углерода и водорода, не содержащему ненасыщенных связей, содержащему от одного до трех атомов углерода и который присоединен к остальной части молекулы посредством одинарной связи. Термин " C_1 - C_3 алкил" следует истолковывать соответствующим образом. Примеры C_1 - C_3 алкила включают метил, этил, n -пропил, 1-метилэтил (изопропил).

Используемый в данном документе термин "гидроксильной группы- C_1 - C_3 алкил" относится к радикалу формулы $-R_a-OH$, где R_a представляет собой C_1 - C_3 алкил, определенный выше. Примеры гидроксильной группы- C_1 - C_3 алкила включают без ограничения гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 2-гидроксипропил, 3-гидроксипропил.

Используемый в данном документе термин " C_3 - C_6 циклоалкил" относится к насыщенным моноциклическим углеводородным группам из 3-6 атомов углерода. Термин " C_4 - C_6 циклоалкил" следует истолковывать соответствующим образом. Примеры C_3 - C_6 циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, цикlopentил и циклогексил.

Используемый в данном документе термин " C_1 - C_3 алкокси" относится к радикалу формулы $-OR_a$, где R_a представляет собой C_1 - C_3 алкильный радикал, в целом определенный выше. Примеры C_1 - C_3 алкокси включают без ограничения метокси, этокси, пропокси, изопропокси.

"Галоген" или "галогено" относится к брому, хлору, фтору или йоду.

Используемый в данном документе термин "галоген- C_1 - C_3 алкил" или "галогено- C_1 - C_3 алкил" относится к C_1 - C_3 алкильному радикалу, определенному выше, замещенному одним или несколькими галогеновыми радикалами, определенными выше. Примеры галоген- C_1 - C_3 алкила включают без ограничения трифторметил, дифторметил, фторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1-фторметил-2-фторэтил, 3-бром-2-фторпропил и 1-бромметил-2-бромэтил.

Используемый в данном документе термин "мезо" относится к оптически неактивному изомеру, со-

держателю по меньшей мере 2 стереоцентра.

Используемый в данном документе термин "5- или 6-членное гетероциклическое неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S" в отношении R₄ относится к 5-членному насыщенному или ненасыщенному кольцу, содержащему по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S, при этом кольцо присоединено к остальной части молекулы посредством атома углерода в кольце, или к 6-членному насыщенному или ненасыщенному кольцу, содержащему по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S, при этом кольцо присоединено к остальной части молекулы посредством атома углерода в кольце и включает без ограничения тетрагидропиран, пирролидин.

Используемый в данном документе термин "4-, 5- или 6-членное гетероциклическое неароматическое кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из N, O или S" в отношении R₃ и R₄ вместе с атомом N, к которому они присоединены, относится к 4-, 5- или 6-членному N-содержащему насыщенному или ненасыщенному кольцу, необязательно содержащему один дополнительный гетероатом, выбранный из N, O или S, и кольцо включает без ограничения азетидин, пирролидин, пиперидин, морфолин. Предпочтительно это пирролидин.

Используемый в данном документе термин "необязательно замещенный один раз или более одного раза" предпочтительно означает один, два или три раза.

Используемое в данном документе "сухожилие" относится к соединительной ткани, которая соединяет мышцу с костью и способна выдерживать натяжение. Предпочтительно сухожилие относится к ахилловому сухожилию или к сухожилию вращательной манжеты плеча.

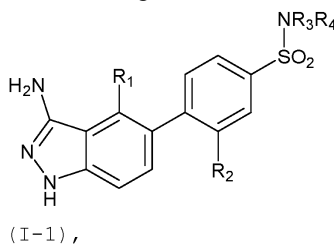
Используемая в данном документе "связка" относится к соединительной ткани, которая соединяет кость с костью.

Используемый в данном документе термин "повреждение сухожилия" или "повреждения сухожилий" включает как острые, так и хронические повреждения. Острые повреждения являются результатом травмирующего события, которое приводит, например, к частичному или полному разрыву сухожилия. Хронические повреждения представляют собой повреждения, которые приводят к дистрофии сухожилия без разрыва сухожилия. Вдобавок к хроническим повреждениям также могут возникать острые повреждения, что приводит к возможному последующему частичному или полному разрыву сухожилия, подверженного дистрофическим изменениям.

Используемый в данном документе термин "повреждение связки" или "повреждения связок" включает как острые, так и хронические повреждения. Острые повреждения являются результатом травмирующего события, которое приводит, например, к частичному или полному разрыву связки. Хронические повреждения представляют собой повреждения, которые приводят к дистрофии связки без разрыва связки. Вдобавок к хроническим повреждениям также могут возникать острые повреждения, что приводит к возможному последующему частичному или полному разрыву связки, подверженной дистрофическим изменениям.

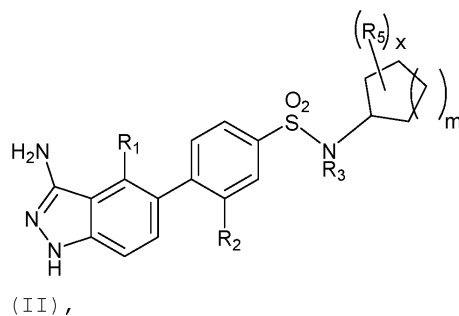
Используемый в данном документе термин "теногенез" относится к образованию ткани сухожилия или связки. Теногенез может быть достигнут посредством индукции экспрессии гена склераксина, экспрессии гена теномодулина и/или коллагена I типа (Colla2).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I-1) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли



где R₁, R₂, R₃ и R₄ являются такими, как определено в данном документе по отношению к соединению формулы (I).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (II) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли



где R_1 , R_2 , R_3 , R_5 являются такими, как определено в данном документе по отношению к соединению формулы (I),

m равняется 0, 1 или 2, а

x равняется 1 или 2.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (II) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, где

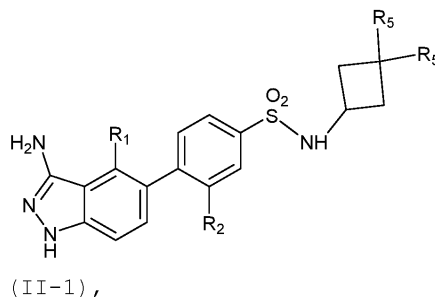
R_1 , R_2 , R_3 являются такими, как определено в данном документе по отношению к соединению формулы (I),

R_5 независимо выбран из гидроксила, галоген C_1 - C_3 алкила, галогена, C_1 - C_2 алкила;

m равняется 0 или 1, а

x равняется 1 или 2.

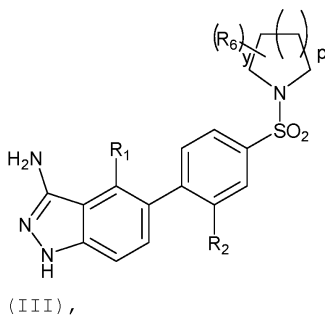
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (II-1)



где R_1 и R_2 являются такими, как определено в данном документе по отношению к соединению формулы (I), и

каждый R_5 независимо выбран из гидроксила, галоген C_1 - C_3 алкила, галогена, C_1 - C_2 алкила.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (III) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли



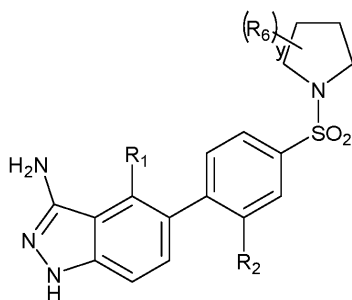
где R_1 и R_2 являются такими, как определено в данном документе по отношению к соединению формулы (I),

R_6 независимо выбран из галогена, гидрокси C_1 - C_3 алкила, $C(O)NH_2$, гидроксила, C_1 - C_3 алкила, циано, галоген C_1 - C_3 алкила;

p равняется 0, 1 или 2, а

u равняется 1, 2 или 3.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (III-1) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли



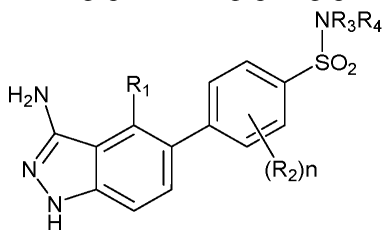
где R_1 и R_2 являются такими, как определено в данном документе по отношению к соединению формулы (I),

R_6 независимо выбран из галогена, гидрокси C_1 - C_3 алкила, C_1 - C_3 алкила, гидроксила, а y равняется 1, 2, или 3.

В данном документе описаны различные пронумерованные варианты осуществления настоящего изобретения. Будет понятно, что характеристики, описанные в каждом варианте осуществления, можно объединять с другими описанными характеристиками с получением дополнительных вариантов осуществления настоящего изобретения.

Вариант осуществления 1.

Соединение формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли



(I),

где R_1 выбран из C_1 - C_3 алкила, галогена и C_1 - C_3 алкокси;

R_2 независимо выбран из C_1 - C_3 алкила и галогена;

n равняется 1 или 2;

R_3 выбран из H и C_1 - C_3 алкила, и

R_4 выбран из C_4 - C_6 циклоалкила, необязательно замещенного один раз или более одного раза R_5 ; 5- или 6-членного гетероциклического неароматического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S, необязательно независимо замещенного один раз или более одного раза гидроксильной группой, C_1 - C_3 алкилом, C_1 - C_3 алкокси; при этом R_4 является отличным от 4-гидроксициклогексила или тетрагидрофурана; или

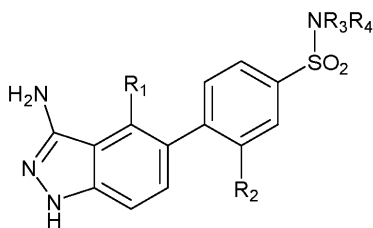
R_3 и R_4 вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое неароматическое кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из N, O или S, при этом указанное кольцо замещено один раз или более одного раза R_6 ;

R_5 независимо выбран из гидроксила, галоген C_1 - C_3 алкила, галогена, C_1 - C_2 алкила, фенила, бензила, C_3 - C_6 циклоалкила, циано;

R_6 независимо выбран из галогена, гидрокси C_1 - C_3 алкила, $C(O)NH_2$, гидроксила, C_1 - C_3 алкила, циано, галоген C_1 - C_3 алкила.

Вариант осуществления 2.

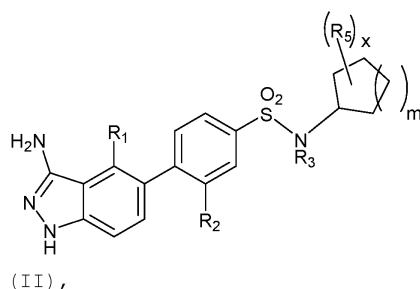
Соединение согласно варианту осуществления 1 формулы (I-1) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли



(I-1).

Вариант осуществления 3.

Соединение согласно варианту осуществления 1 или 2 формулы (II) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли



где m равняется 0, 1 или 2, а x равняется 1 или 2.

Вариант осуществления 4.

Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-3 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, где R_5 независимо выбран из гидроксила, галоген- C_1 - C_3 алкила, галогена, C_1 - C_2 алкила.

Вариант осуществления 5.

Соединение согласно любому из вариантов осуществления 3 или 4 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, где m равняется 0 или 1.

Вариант осуществления 6.

Соединение согласно любому из вариантов осуществления 3-5 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, где x равняется 1.

Вариант осуществления 7.

Соединение согласно любому из вариантов осуществления 3-5 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, где x равняется 2.

Вариант осуществления 8.

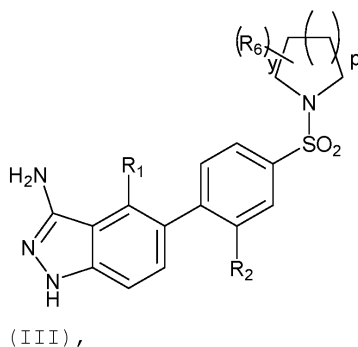
Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-7 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, где R_3 представляет собой H.

Вариант осуществления 9.

Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-7 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, где R_3 представляет собой метил.

Вариант осуществления 10.

Соединение согласно варианту осуществления 1 формулы (III) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли



где p равняется 0, 1 или 2, а y равняется 1, 2 или 3.

Вариант осуществления 11.

Соединение согласно варианту осуществления 10 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, где p равняется 0.

Вариант осуществления 12.

Соединение согласно варианту осуществления 10 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, где p равняется 1.

Вариант осуществления 13.

Соединение согласно варианту осуществления 10 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, где p равняется 2.

Вариант осуществления 14.

Соединение согласно любому из вариантов осуществления 10-13 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, где y равняется 1.

Вариант осуществления 15.

Соединение согласно любому из вариантов осуществления 10-13 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, где y равняется 2.

Вариант осуществления 16.

Соединение согласно любому из вариантов осуществления 10-13 в свободной форме или в форме

фармацевтически приемлемой соли, где у равняется 3.

Вариант осуществления 17.

Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 и 10-16 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, где R₆ независимо выбран из галогена, гидроксис₁-С₃алкила, гидроксила, С₁-С₃алкила.

Вариант осуществления 18.

Соединение согласно любому из предыдущих вариантов осуществления в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, где R₁ представляет собой метил.

Вариант осуществления 19.

Соединение согласно любому из вариантов осуществления I-17 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, где R₁ представляет собой хлор.

Вариант осуществления 20.

Соединение согласно любому из вариантов осуществления I-17 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, где R₁ представляет собой метокси.

Вариант осуществления 21.

Соединение согласно любому из вариантов осуществления I-17 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, где R₁ представляет собой фтор.

Вариант осуществления 22.

Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-21 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, где R₂ представляет собой метил.

Вариант осуществления 23.

Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-21 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, где R₂ представляет собой хлор.

Вариант осуществления 24.

Соединение согласно варианту осуществления 1 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, которое выбрано из

5-(2-хлор-4-((3,3-диметилазетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-4-

метил-1H-индазол-3-амин;

1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-

хлорфенил)сульфонил)пирролидин-3-ола;

1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-

фторфенил)сульфонил)пирролидин-3-ола;

1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-

метилфенил) сульфонил) пирролидин-3-ола;

1- ((4- (3-амино-4-хлор-1H-индазол-5-ил) -3-фторфенил) сульфонил) пирролидин-3-ола;

1- ((4- (3-амино-4-хлор-1H-индазол-5-ил) -3-метилфенил) сульфонил) пирролидин-3-ола;

1- ((4- (3-амино-4-хлор-1H-индазол-5-ил) -3-хлорфенил) сульфонил) пирролидин-3-ола;

4- (3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил) -N- (3-гидроксициклобутил) -3-метилбензолсульфонамида;

1- ((4- (3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил) -3-метилфенил) сульфонил) азетидин-2-ил) метанола;

1- ((4- (3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил) -3-метилфенил) сульфонил) азетидин-3-ола;

1- ((4- (3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил) -3-метилфенил) сульфонил) -3-метилазетидин-3-ола;

1- ((4- (3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил) -3-метилфенил) сульфонил) пиперидин-4-ола;

4- (3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил) -N- (2-гидроксициклопентил) -3-метилбензолсульфонамида;

4- (3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил) -N- (2-гидроксициклогексил) -3-метилбензолсульфонамида;

1- ((4- (3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил) -3-метилфенил) сульфонил) пирролидин-2-ил) метанола;

4- (3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил) -3-метил-N- (тетрагидро-2H-пиран-4-ил) бензолсульфонамида;

1- ((4- (3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил) -3-метилфенил) сульфонил) азетидин-3-карбонитрила;

1- ((4- (3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил) -3-метилфенил) сульфонил) пиперидин-4-карбонитрила;

4- (3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил) -N- (3,3-дифторциклобутил) -3-метилбензолсульфонамида;

4- (3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил) -N- (3-гидроксициклогексил) -3-метилбензолсульфонамида;

4- (3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил) -N- (3-цианоциклогексил) -3-метилбензолсульфонамида;

4- (3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил) -N- (4-цианоциклогексил) -

3-метилбензолсульфонамида;

1-((4-(3-амино-4-хлор-1Н-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола;

4-(3-амино-4-хлор-1Н-индазол-5-ил)-N-(2-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфонамида;

4-(3-амино-4-хлор-1Н-индазол-5-ил)-N-(3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамида;

4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида;

1-((4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола;

1-((4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4-фтор-2,5-дигидро-1Н-пиррол-2-ил)метанола;

4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-хлор-N-(3-гидроксициклобутил)бензолсульфонамида;

4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-N-(3-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфонамида;

4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-N-(3-гидрокси-1-метилциклобутил)-3-метилбензолсульфонамида;

4-(3-амино-4-хлор-1Н-индазол-5-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида;

4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-3-метилбензолсульфонамида;

1-((4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола;

4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-хлор-N-(2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамида;

4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-N-(3-гидрокси-3-метилциклобутил)-3-метилбензолсульфонамида;

1-((4-(3-амино-4-метокси-1Н-индазол-5-ил)-3-фторфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола;

1-((4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-фторфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола;

4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-3-метилбензолсульфонамида;

1- ((4- (3-амино-4-фтор-1Н-индазол-5-ил) -3-метилфенил) сульфенил) -4, 4-дифторпирролидин-2-ил) метанола;

4- (3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил) -N- (4-гидрокситетрагидро-2Н-пиран-3-ил) -3-метилбензолсульфонамида;

1- ((4- (3-амино-4-фтор-1Н-индазол-5-ил) -3-хлорфенил) сульфенил) -4, 4-дифторпирролидин-2-ил) метанола;

1- ((4- (3-амино-4-хлор-1Н-индазол-5-ил) -3-фторфенил) сульфенил) -4, 4-дифторпирролидин-2-ил) метанола;

4- (3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил) -N- (2-гидроксициклопентил) -3-метилбензолсульфонамида;

4- (3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил) -N- (3-этил-3-гидроксициклобутил) -3-метилбензолсульфонамида;

4- (3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил) -N- (3-циклопропил-3-гидроксициклобутил) -3-метилбензолсульфонамида;

4- (3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил) -N- (3-бензил-3-гидроксициклобутил) -3-метилбензолсульфонамида;

4- (3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил) -N- (3-гидрокси-3-фенилциклобутил) -3-метилбензолсульфонамида;

1- ((4- (3-амино-4-хлор-1Н-индазол-5-ил) -3-хлорфенил) сульфенил) -4, 4-дифторпирролидин-2-ил) метанола;

1- ((4- (3-амино-4-хлор-1Н-индазол-5-ил) -3-метилфенил) сульфенил) -4, 4-дифторпирролидин-2-ил) метанола;

4- (3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил) -3-хлор-N- (3-гидрокси-3- (трифторметил) циклобутил) бензолсульфонамида;

1- ((4- (3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил) -3-хлорфенил) сульфенил) -4, 4-дифторпирролидин-2-ил) метанола;

1- ((4- (3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил) -3-метилфенил) сульфенил) -3-метилпирролидин-3-ола;

4- (3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил) -N- (2-гидрокси-2-метилциклопентил) -3-метилбензолсульфонамида;

1- (1- ((4- (3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил) -3-метилфенил) сульфенил) пирролидин-2-ил) этан-1-ола;

1- ((4- (3-амино-4-фтор-1Н-индазол-5-ил) -3-фторфенил) сульфенил) -4, 4-дифторпирролидин-2-ил) метанола;

1- ((4- (3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил) -3-метилфенил) сульфенил) -3- (трифторметил) пирролидин-3-ола;

4- (3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил) -N- (3, 3-дифторциклобутил) -N, 3-диметилбензолсульфонамида;

4- (3-амино-4-хлор-1Н-индазол-5-ил) -3-хлор-N- (3-гидрокси-3- (трифторметил) циклобутил) бензолсульфонамида;

4- (3-амино-4-метокси-1Н-индазол-5-ил) -3-хлор-N- (3-гидрокси-3- (трифторметил) циклобутил) бензолсульфонамида;

4- (3-амино-4-хлор-1Н-индазол-5-ил) -N- (3, 3-дифторциклобутил) -3-метилбензолсульфонамида;

4- (3-амино-4-хлор-1Н-индазол-5-ил) -3-хлор-N- (3, 3-дифторциклобутил) бензолсульфонамида;

4- (3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил) -3-хлор-N- (3, 3-дифторциклобутил) бензолсульфонамида;

4- (3-амино-4-хлор-1Н-индазол-5-ил) -3-хлор-N- (2-гидроксициклопентил) бензолсульфонамида;

4- (3-амино-4-метокси-1Н-индазол-5-ил) -N- (3-гидрокси-3- (трифторметил) циклобутил) -3-метилбензолсульфонамида;

4- (3-амино-4-фтор-1Н-индазол-5-ил) -N- (3-гидрокси-3- (трифторметил) циклобутил) -3-метилбензолсульфонамида;

4- (3-амино-4-фтор-1Н-индазол-5-ил) -3-хлор-N- (3-гидрокси-3- (трифторметил) циклобутил) бензолсульфонамида;

4- (3-амино-4-метокси-1Н-индазол-5-ил) -N- (2-гидроксициклопентил) -3-метилбензолсульфонамида;

4- (3-амино-4-метокси-1Н-индазол-5-ил) -3-хлор-N- (2-гидроксициклопентил) бензолсульфонамида;

4- (3-амино-4-фтор-1Н-индазол-5-ил) -N- (2-гидроксициклопентил) -3-метилбензолсульфонамида;

4- (3-амино-4-фтор-1Н-индазол-5-ил) -3-хлор-N- (2-гидроксициклопентил) бензолсульфонамида;

5- (4- ((3, 3-дифторпирролидин-1-ил) сульфонил) -2-метилфенил) -4-метил-1Н-индазол-3-амин;

5- (4- ((3, 3-дифторазетидин-1-ил) сульфонил) -2-метилфенил) -4-метил-1Н-индазол-3-амин;

5- (4- ((3, 3-дифторпиперидин-1-ил) сульфонил) -2-метилфенил) -4-метил-1Н-индазол-3-амин;

5- (4- ((4, 4-дифторпиперидин-1-ил) сульфонил) -2-метилфенил) -4-метил-1Н-индазол-3-амин;

1- ((4- (3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил) -3-метилфенил) сульфонил) -4, 4-дифторпирролидин-2-карбоксамида;
 мезо-5- (4- ((3, 4-дифторпирролидин-1-ил) сульфонил) -2-метилфенил) -4-метил-1H-индазол-3-амин;
 4- (3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил) -N- (3-гидрокси-3- (трифторметил) циклобутил) -N, 3-диметилбензолсульфонамида;
 4- (3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил) -N- (2-гидроксициклопентил) -N, 3-диметилбензолсульфонамида;
 1- ((4- (3-амино-4-метокси-1H-индазол-5-ил) -3-метилфенил) сульфонил) -4, 4-дифторпирролидин-2-ил) метанола;
 1- ((4- (3-амино-4-метокси-1H-индазол-5-ил) -3-хлорфенил) сульфонил) -4, 4-дифторпирролидин-2-ил) метанола;
 1- ((4- (3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил) -3-метилфенил) сульфонил) -4-фторпирролидин-2-ил) метанола;
 1- ((4- (3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил) -3, 5-дифторфенил) сульфонил) -4, 4-дифторпирролидин-2-ил) метанола;
 1- ((4- (3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил) -2-фторфенил) сульфонил) -4, 4-дифторпирролидин-2-ил) метанола и
 1- ((4- (3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил) -2-метилфенил) сульфонил) -4, 4-дифторпирролидин-2-ил) метанола.

Вариант осуществления 25.

Соединение согласно варианту осуществления 1 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, которое выбрано из

(R) -1- ((4- (3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил) -3-хлорфенил) сульфонил) пирролидин-3-ола;
 (R) -1- ((4- (3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил) -3-метилфенил) сульфонил) пирролидин-3-ола;
 (S) -1- ((4- (3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил) -3-метилфенил) сульфонил) пирролидин-3-ола;
 (R) -1- ((4- (3-амино-4-хлор-1H-индазол-5-ил) -3-фторфенил) сульфонил) пирролидин-3-ола;
 (R) -1- ((4- (3-амино-4-хлор-1H-индазол-5-ил) -3-метилфенил) сульфонил) пирролидин-3-ола;
 (R) -1- ((4- (3-амино-4-хлор-1H-индазол-5-ил) -3-хлорфенил) сульфонил) пирролидин-3-ола;
 4- (3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил) -N- ((1r, 3r) -3-

гидроксициклобутил) -3-метилбензолсульфонамида;

(S) - (1- ((4- (3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил) -3-метилфенил) сульфонил) азетидин-2-ил) метанола;

4- (3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил) -N- ((1s, 3s) -3-гидроксициклобутил) -3-метилбензолсульфонамида;

4- (3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил) -N- ((1R, 2R) -2-гидроксициклопентил) -3-метилбензолсульфонамида;

4- (3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил) -N- ((1R, 2R) -2-гидроксициклогексил) -3-метилбензолсульфонамида;

4- (3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил) -N- ((1R, 2S) -2-гидроксициклогексил) -3-метилбензолсульфонамида;

4- (3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил) -N- ((1R, 2S) -2-гидроксициклопентил) -3-метилбензолсульфонамида;

(S) - (1- ((4- (3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил) -3-метилфенил) сульфонил) пирролидин-2-ил) метанола;

(R) - (1- ((4- (3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил) -3-метилфенил) сульфонил) пирролидин-2-ил) метанола;

4- (3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил) -N- ((1R, 3R) -3-цианоциклогексил) -3-метилбензолсульфонамида;

4- (3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил) -N- ((1s, 4s) -4-цианоциклогексил) -3-метилбензолсульфонамида;

(S) - (1- ((4- (3-амино-4-хлор-1H-индазол-5-ил) -3-метилфенил) сульфонил) пирролидин-2-ил) метанола;

4- (3-амино-4-хлор-1H-индазол-5-ил) -N- ((1R, 2S) -2-гидроксициклопентил) -3-метилбензолсульфонамида;

4- (3-амино-4-хлор-1H-индазол-5-ил) -N- ((1s, 3s) -3-гидроксициклобутил) -3-метилбензолсульфонамида;

4- (3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил) -N- ((1s, 3s) -3-гидрокси-3- (трифторметил) циклобутил) -3-метилбензолсульфонамида;

(S) - (1- ((4- (3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил) -3-метилфенил) сульфонил) -4, 4-дифторпирролидин-2-ил) метанола;

(S) - (1- ((4- (3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил) -3-метилфенил) сульфонил) -4-фтор-2, 5-дигидро-1H-пиррол-2-ил) метанола;

4- (3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил) -3-хлор-N- ((1s, 3s) -3-гидроксициклобутил) бензолсульфонамида;

4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-((1R,3S)-3-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфонамида;

4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-((1S,3S)-3-гидрокси-1-метилциклобутил)-3-метилбензолсульфонамида;

4-(3-амино-4-хлор-1H-индазол-5-ил)-N-((1S,3S)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида;

(S)-(1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола;

4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-хлор-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамида;

4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-((1S,3S)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)-3-метилбензолсульфонамида;

(S)-(1-((4-(3-амино-4-метокси-1H-индазол-5-ил)-3-фторфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола;

(S)-(1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-фторфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола;

(S)-(1-((4-(3-амино-4-фтор-1H-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола;

4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-((3R,4R)-4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)-3-метилбензолсульфонамида;

(S)-(1-((4-(3-амино-4-фтор-1H-индазол-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола;

(S)-(1-((4-(3-амино-4-хлор-1H-индазол-5-ил)-3-фторфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола;

4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-((1S,2R)-2-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфонамида;

(S)-(1-((4-(3-амино-4-хлор-1H-индазол-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола;

(S)-(1-((4-(3-амино-4-хлор-1H-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола;

4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-хлор-N-((1S,3S)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамида;

(S)-(1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола;

4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-((1S,2S)-2-гидрокси-2-метилциклопентил)-3-метилбензолсульфонамида;

4- (3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил) -N- ((1S, 2R) -2-гидрокси-2-метилциклопентил) -3-метилбензолсульфонамида;

1- ((S) -1- ((4- (3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил) -3-метилфенил) сульфони́л) пирролидин-2-ил) этан-1-ола;

(S) - (1- ((4- (3-амино-4-фтор-1Н-индазол-5-ил) -3-фторфенил) сульфони́л) -4, 4-дифторпирролидин-2-ил) метанола;

4- (3-амино-4-хлор-1Н-индазол-5-ил) -3-хлор-N- ((1s, 3s) -3-гидрокси-3- (трифторметил) циклобутил) бензолсульфонамида;

4- (3-амино-4-метокси-1Н-индазол-5-ил) -3-хлор-N- ((1s, 3s) -3-гидрокси-3- (трифторметил) циклобутил) бензолсульфонамида;

4- (3-амино-4-хлор-1Н-индазол-5-ил) -3-хлор-N- ((1R, 2S) -2-гидроксициклопентил) бензолсульфонамида;

4- (3-амино-4-метокси-1Н-индазол-5-ил) -N- ((1s, 3s) -3-гидрокси-3- (трифторметил) циклобутил) -3-метилбензолсульфонамида;

4- (3-амино-4-фтор-1Н-индазол-5-ил) -N- ((1s, 3s) -3-гидрокси-3- (трифторметил) циклобутил) -3-метилбензолсульфонамида;

4- (3-амино-4-фтор-1Н-индазол-5-ил) -3-хлор-N- ((1s, 3s) -3-гидрокси-3- (трифторметил) циклобутил) бензолсульфонамида;

4- (3-амино-4-метокси-1Н-индазол-5-ил) -N- ((1R, 2S) -2-гидроксициклопентил) -3-метилбензолсульфонамида;

4- (3-амино-4-метокси-1Н-индазол-5-ил) -3-хлор-N- ((1R, 2S) -2-гидроксициклопентил) бензолсульфонамида;

4- (3-амино-4-фтор-1Н-индазол-5-ил) -N- ((1R, 2S) -2-гидроксициклопентил) -3-метилбензолсульфонамида;

4- (3-амино-4-фтор-1Н-индазол-5-ил) -3-хлор-N- ((1R, 2S) -2-гидроксициклопентил) бензолсульфонамида;

(S) -1- ((4- (3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил) -3-метилфенил) сульфони́л) -4, 4-дифторпирролидин-2-карбоксамида;

мезо-5- (4- (((3R, 4S) -3, 4-дифторпирролидин-1-ил) сульфони́л) -2-метилфенил) -4-метил-1Н-индазол-3-амин;

4- (3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил) -N- ((1s, 3s) -3-гидрокси-3- (трифторметил) циклобутил) -N, 3-диметилбензолсульфонамида;

4- (3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил) -N- ((1R, 2S) -2-гидроксициклопентил) -N, 3-диметилбензолсульфонамида;

(S) - (1- ((4- (3-амино-4-метокси-1Н-индазол-5-ил) -3-метилфенил) сульфони́л) -4, 4-дифторпирролидин-2-ил) метанола;

(S) – (1 – ((4 – (3-амино-4-метокси-1Н-индазол-5-ил) – 3-хлорфенил) сульфони́л) – 4, 4-дифторпирролидин-2-ил) метанола ;
 ((2S, 4R) – 1 – ((4 – (3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил) – 3-метилфенил) сульфони́л) – 4-фторпирролидин-2-ил) метанола ;
 (R) – (1 – ((4 – (3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил) – 3-метилфенил) сульфони́л) – 4, 4-дифторпирролидин-2-ил) метанола ;
 (S) – (1 – ((4 – (3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил) – 3, 5-дифторфенил) сульфони́л) – 4, 4-дифторпирролидин-2-ил) метанола ;
 (S) – (1 – ((4 – (3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил) – 2-фторфенил) сульфони́л) – 4, 4-дифторпирролидин-2-ил) метанола ;
 (S) – (1 – ((4 – (3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил) – 2-метилфенил) сульфони́л) – 4, 4-дифторпирролидин-2-ил) метанола и
 ((2S, 4S) – 1 – ((4 – (3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил) – 3-метилфенил) сульфони́л) – 4-фторпирролидин-2-ил) метанола .

Вариант осуществления 26.

Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения согласно любому из предыдущих вариантов осуществления в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

Вариант осуществления 27.

Комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-25 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли и одно или несколько терапевтически активных средств.

Вариант осуществления 28.

Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-25 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли для применения в качестве лекарственного препарата.

Вариант осуществления 29.

Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-25 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении повреждения сухожилия.

Вариант осуществления 30.

Соединение для применения согласно варианту осуществления 29 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, где повреждение сухожилия представляет собой частичный разрыв сухожилия.

Вариант осуществления 31.

Соединение для применения согласно варианту осуществления 29 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, где повреждение сухожилия представляет собой полный разрыв сухожилия.

Вариант осуществления 32.

Соединение для применения согласно варианту осуществления 29 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, где повреждение сухожилия представляет собой дистрофию сухожилия.

Вариант осуществления 33.

Соединение для применения согласно любому из вариантов осуществления 29-32 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, где сухожилие представляет собой ахиллово сухожилие.

Вариант осуществления 34.

Соединение для применения согласно любому из вариантов осуществления 29-32 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, где сухожилие представляет собой сухожилие вращательной манжеты плеча.

Вариант осуществления 35.

Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-25 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении повреждения связки.

Вариант осуществления 36.

Соединение для применения согласно варианту осуществления 35 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, где повреждение связки представляет собой частичный разрыв связки.

Вариант осуществления 37.

Соединение для применения согласно варианту осуществления 35 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, где повреждение связки представляет собой полный разрыв связки.

Вариант осуществления 38.

Соединение для применения согласно варианту осуществления 35 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, где повреждение связки представляет собой дистрофию связки.

Вариант осуществления 39.

Соединение для применения согласно любому из вариантов осуществления 28-38, где соединение представляет собой 1-((4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 40.

Соединение для применения согласно любому из вариантов осуществления 28-38, где соединение представляет собой (S)-1-((4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 41.

Соединение для применения согласно любому из вариантов осуществления 28-38, где соединение представляет собой (R)-1-((4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли.

В зависимости от выбора исходных материалов и процедур соединения могут быть представлены в форме чистых оптических изомеров или в виде смесей изомеров, таких как рацематы и смеси диастерео-изомеров, в зависимости от количества асимметрических атомов углерода. Настоящее изобретение подразумевает включение всех таких возможных изомеров, в том числе рацемических смесей, смесей диастереоизомеров и оптически чистых форм. Оптически активные (R)- и (S)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или выделены с применением общепринятых методик. В случае, если соединение содержит двойную связь, заместитель может иметь E- или Z-конфигурацию. Если соединение содержит двузамещенный циклоалкил, циклоалкильный заместитель может иметь цис- или транс-конфигурацию. Также подразумевается включение всех таутомерных форм.

Используемые в данном документе термины "соль" или "соли" относятся к соли присоединения кислоты или присоединения основания соединения согласно настоящему изобретению. "Соли" включают, в частности, "фармацевтически приемлемые соли". Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений согласно настоящему изобретению и которые, как правило, не являются биологически или иным образом нежелательными. Во многих случаях соединения по настоящему изобретению способны образовывать кислотные и/или основные соли вследствие присутствия амино- и/или карбоксильных групп или подобных им групп.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть образованы с помощью неорганических кислот и органических кислот. Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т.п. Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, сульфосалициловую кислоту и т.п.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть образованы с помощью неорганических и органических оснований.

Неорганические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, соли аммония и металлов из колонок I-XII Периодической таблицы элементов. В определенных вариантах осуществления соли получены из натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди; в частности, подходящие соли включают соли аммония, калия, натрия, кальция и магния.

Органические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, в том числе встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т.п. Определенные органические амины включают изопропиламин, бензатин, холинат, диэтиламин, лизин, меглюмин, пиперазин и трометамин.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединения формулы (I), (II) или (III) в форме соли, представляющей собой ацетат, аскорбат, адипат, аспартат, бензоат, безилат, бромид/гидробромид, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, камфорасульфонат, каприат, хлорид/гидрохлорид, хлортеофиллонат, цитрат, этандисульфонат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, глутамат, глутарат, гликолят, гиппурат, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метилсульфат, мукат, нафтоат, напсилат, никотинат, нитрат, октадеканат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактуронат, пропионат, себаат, стеарат, сукцинат, сульфосалицилат, сульфат, тартрат, тозилат трифена-

тат, трифторацетат или ксинафоат.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединения формулы (I), (II) или (III) в форме соли натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка, меди, изопропиламина, бензатина, холината, диэтанолamina, диэтиламина, лизина, меглюмина, пиперазина или трометамина.

Любая формула, приведенная в данном документе, предназначена для представления немеченных форм, а также меченных изотопом форм соединений. Меченные изотопом соединения характеризуются структурами, изображенными посредством формул, приведенных в данном документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены на атом, характеризующийся выбранной атомной массой или массовым числом. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения согласно настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I соответственно. Настоящее изобретение предусматривает различные меченные изотопом соединения, определенные в данном документе, например соединения, в которых присутствуют радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , или соединения, в которых присутствуют изотопы, не являющиеся радиоактивными, такие как ^2H и ^{13}C . Такие меченные изотопами соединения применимы в метаболических исследованиях (с использованием ^{14}C), исследованиях кинетики реакций (с использованием, например ^2H или ^3H), методиках обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), в том числе анализах распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или в лучевой терапии пациентов. В частности, соединение, меченное ^{18}F , может быть особенно востребованным для исследований PET или SPECT. Меченные изотопом соединения формулы (I), как правило, можно получать с помощью традиционных методик, известных специалистам в данной области техники, или посредством способов, аналогичных описанным в сопутствующих примерах, с использованием подходящих меченных изотопом реагентов вместо немеченных реагентов, используемых ранее.

Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, в частности дейтерием (т.е. ^2H или D), может давать определенные терапевтические преимущества, что обусловлено более высокой устойчивостью к инактивации в процессе метаболизма, например увеличенный период полувыведения *in vivo*, или потребности в сниженной дозе, или улучшение в отношении терапевтического индекса. Понятно, что дейтерий в данном контексте рассматривается в качестве заместителя соединения формулы (I). Концентрация такого более тяжелого изотопа, а именно дейтерия, может быть определена посредством коэффициента изотопного обогащения. Используемый в данном документе термин "коэффициент изотопного обогащения" означает соотношение между изобилием изотопа и изобилием в природе указанного изотопа. В случае, если заместитель в соединении согласно настоящему изобретению представляет собой указанный дейтерий, такое соединение характеризуется коэффициентом изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 3500 (введение 52,5% дейтерия при каждом обозначенном атоме дейтерия), по меньшей мере 4000 (введение 60% дейтерия), по меньшей мере 4500 (введение 67,5% дейтерия), по меньшей мере 5000 (введение 75% дейтерия), по меньшей мере 5500 (введение 82,5% дейтерия), по меньшей мере 6000 (введение 90% дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (введение 95% дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (введение 97% дейтерия), по меньшей мере 6600 (введение 99% дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (введение 99,5% дейтерия).

Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с настоящим изобретением включают такие, где растворитель для кристаллизации может быть замещен изотопом, например D_2O , d_6 -ацетон, d_6 -DMSO.

Соединения согласно настоящему изобретению, т.е. соединения формулы (I), которые содержат группы, способные действовать в качестве доноров и/или акцепторов в отношении водородных связей, могут быть способны к образованию сокристаллов с подходящими средствами для образования сокристаллов. Такие сокристаллы могут быть получены из соединений формулы (I) посредством известных процедур образования сокристаллов. Такие процедуры включают измельчение, нагревание, совместную сублимацию, совместное плавление или приведение в растворе соединений формулы (I) в контакт со средством для образования сокристаллов в условиях кристаллизации и выделения сокристаллов, образованных таким образом. Подходящие средства для образования сокристаллов включают описанные в WO 2004/078163. Следовательно, в настоящем изобретении дополнительно предусмотрены сокристаллы, содержащие соединение формулы (I). Например, настоящее изобретение предусматривает сокристалл, содержащий соединение формулы (I) и органическую кислоту, такую как, например, лимонная кислота.

Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемый носитель" включает все возможные растворители, дисперсионные среды, покрытия, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты (например, антибактериальные средства, противогрибковые средства), средства для обеспечения изотоничности, средства, замедляющие абсорбцию, соли, консерванты, стабилизаторы лекарственных средств, связующие средства, наполнители, разрыхляющие средства, смазывающие вещества, подсластители, вкусоароматические средства, красители и т.п. и их комбинации, которые должны быть известны специалистам в данной области (см., например, Remington The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Ed. Pharmaceutical Press, 2013, pp. 1049-1070). За исключением случаев, когда любой тра-

диционный носитель является несовместимым с активным ингредиентом, предполагается его применение в терапевтических или фармацевтических композициях.

Термин "терапевтически эффективное количество" соединения по настоящему изобретению относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ у субъекта, например смягчение симптомов, облегчение состояния.

Используемый в данном документе термин "субъект" относится к человеку.

Используемый в данном документе термин "подавлять", "подавление" или "подавляющий" относится к снижению или ослаблению данного состояния, симптома, или нарушения, или заболевания или значительному снижению исходной активности в отношении биологической активности или процесса.

Используемый в данном документе термин "лечить", "осуществлять лечение" или "лечение" любого заболевания или нарушения относится в одном варианте осуществления к смягчению заболевания или нарушения (т.е. замедлению, или остановке, или снижению развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" относится к смягчению или облегчению по меньшей мере одного физического параметра, включая такие, которые могут быть неявными для пациента. В еще одном варианте осуществления "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" относится к модулированию заболевания или нарушения либо физически (например, стабилизация явного симптома), либо физиологически (например, стабилизация физического параметра), либо с помощью того и другого.

Используемый в данном документе субъект "нуждается в" лечении, если для такого субъекта будет биологическая, медицинская польза или польза в отношении качества жизни в результате такого лечения.

Используемые в данном документе термины в форме единственного числа и подобные термины, применяемые в контексте настоящего изобретения (в частности, в контексте формулы изобретения), следует истолковывать с охватом как формы единственного числа, так и формы множественного числа, если в данном документе не указано иное или нет явного противоречия по контексту.

Все способы, описанные в данном документе, можно осуществлять в любом подходящем порядке, если в данном документе не указано иное или нет иного явного противоречия по контексту. Применение всех возможных примеров или примерных формулировок (например, "такой как"), предоставленных в данном документе, предназначено только для лучшего освещения настоящего изобретения и не предполагает ограничения объема настоящего изобретения, заявленного иным образом.

Любой асимметрический атом (например, углерод или подобный) соединения(ий) согласно настоящему изобретению может находиться в рацемической или энантиомерно обогащенной форме, например в (R)-, (S)- или (R,S)-конфигурации. В определенных вариантах осуществления каждый асимметрический атом предусматривает энантиомерный избыток, составляющий по меньшей мере 50%, энантиомерный избыток, составляющий по меньшей мере 60%, энантиомерный избыток, составляющий по меньшей мере 70%, энантиомерный избыток, составляющий по меньшей мере 80%, энантиомерный избыток, составляющий по меньшей мере 90%, энантиомерный избыток, составляющий по меньшей мере 95%, или энантиомерный избыток, составляющий по меньшей мере 99%, в (R)- или (S)-конфигурации. Заместители при атомах с ненасыщенными двойными связями могут, если это возможно, находиться в цис-(Z)- или транс-(E)-форме.

Соответственно, используемое в данном документе соединение по настоящему изобретению может быть представлено в виде ротамеров, атропоизомеров, таутомеров или их смесей, например в виде практически чистых геометрических (цис- или транс-) изомеров, диастереоизомеров, оптических изомеров (антиподов), рацематов или их смесей.

Любые полученные в результате смеси изомеров могут быть разделены на основании физико-химических отличий, составляющих на чистые или практически чистые геометрические или оптические изомеры, диастереомеры, рацематы, например, посредством хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

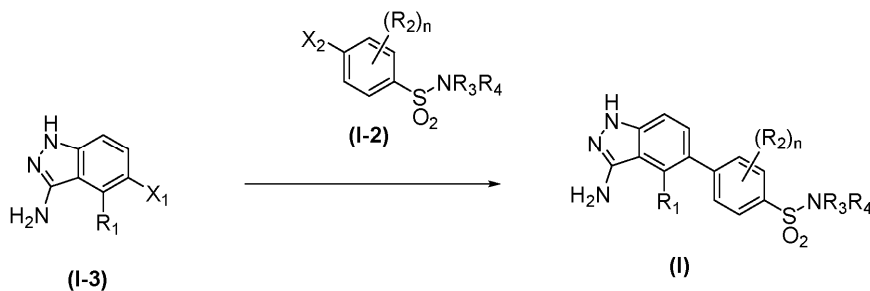
Любые полученные в результате рацематы конечных продуктов или промежуточных соединений могут быть разделены на оптические антиподы посредством известных способов, например посредством разделения их диастереомерных солей, полученных с помощью оптически активных кислоты или основания, и выделения оптически активного кислотного или основного соединения. В частности, основной фрагмент, таким образом, может быть использован для разделения соединений согласно настоящему изобретению на их оптические антиподы, например, посредством фракционной кристаллизации соли, образованной с помощью оптически активной кислоты, например винной кислоты, дибензоилвинной кислоты, диацетилвинной кислоты, ди-О,О'-п-толуолвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты или камфор-10-сульфоновой кислоты. Рацемические продукты также могут быть разделены посредством хиральной хроматографии, например жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC) с применением хирального адсорбента.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению, в том числе их соли, также могут быть получены в форме их гидратов или включают другие растворители, применяемые для их кристаллизации. Соединения согласно настоящему изобретению могут по своей природе или по технологическому

замыслу образовывать сольваты с фармацевтически приемлемыми растворителями (в том числе водой); следовательно, предполагается, что настоящее изобретение охватывает как сольватированные, так и несольватированные формы. Термин "сольват" относится к молекулярному комплексу соединения согласно настоящему изобретению (в том числе его фармацевтически приемлемых солей) с одной или несколькими молекулами растворителя. Такие молекулы растворителя представляют собой широко используемые в фармацевтической области, которые известны как нетоксичные для реципиента, например вода, этанол и т.п. Термин "гидрат" относится к комплексу, в котором молекула растворителя представляет собой воду.

Соединения формулы (I) можно получать в соответствии со схемами, представленными ниже.

Схема 1

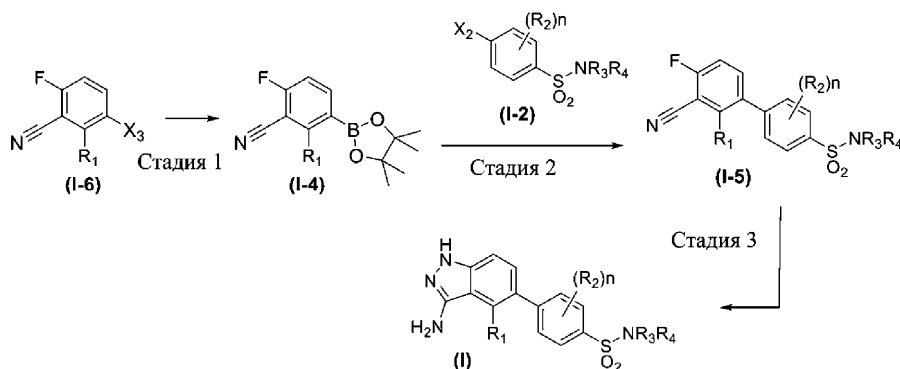


Соединение формулы (I), где n , R_1 , R_2 , R_3 и R_4 являются такими, как определено в данном документе, можно получать в соответствии со схемой 1 посредством сочетания соединения формулы (I-3), где R_1 является таким, как определено в данном документе, а X_1 представляет собой галоген, например хлор, или производное бороновой кислоты, с соединением формулы (I-2), где n , R_2 , R_3 и R_4 являются таким, как определено в данном документе, а X_2 представляет собой галоген или производное бороновой кислоты, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, диоксан, 1,2-диметоксиэтан или ацетонитрил, и подходящего катализатора, предпочтительно катализатора на основе палладия, такого как, например, дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) ($\text{PdCl}_2 \text{ dppf}$), дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) или тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) ($\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$), или подходящей системы катализатор/лиганд, такой как, например, трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) с трициклогексилфосфином (PCy_3). Если X_2 представляет собой производное бороновой кислоты, такое как, например, пинаколат бороновой кислоты, а X_1 представляет собой галоген, то реакцию сочетания можно проводить в присутствии основания, такого как, например, карбонат натрия, карбонат калия или фосфат калия. Если X_2 представляет собой галоген, такой как, например, бромид, и X_1 представляет собой галоген, реакцию сочетания можно проводить в присутствии станнана, такого как, например, гексаметилдиолово.

Если X_1 представляет собой производное бороновой кислоты, такое как пинаколат бороновой кислоты, а X_2 представляет собой галоген, например бром, реакцию сочетания можно проводить в присутствии подходящего основания, такого как, например, карбонат натрия, карбонат калия или фосфат калия, и подходящего катализатора, предпочтительно катализатора на основе палладия, такого как, например, дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) ($\text{PdCl}_2 \text{ dppf}$), дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) или тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) ($\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$), или подходящей системе катализатор/лиганд, такой как, например, трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) с трициклогексилфосфином (PCy_3).

Соединения формулы (I-3) и (I-2) могут быть получены так, как описано на схемах и в примерах, приведенных ниже.

Схема 2



Соединение формулы (I), где n , R_1 , R_2 , R_3 и R_4 являются такими, как определено в данном документе, также можно получать в соответствии со схемой 2.

Стадия 1. Соединение формулы (I-4), где R_1 является таким, как определено в данном документе,

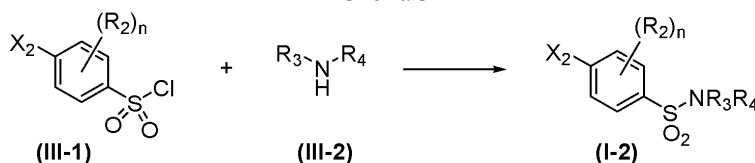
можно получать путем обработки соединения формулы (I-6), где R_1 является таким, как определено в данном документе, а X_2 представляет собой галоген, например бром, с помощью борлирующего средства, такого как, например, бис(пинаколато)дибор, в подходящем растворителе, таком как, например, диоксан, в присутствии подходящего основания, например ацетата калия.

Стадия 2. Соединение формулы (I-5), где n , R_1 , R_2 , R_3 и R_4 являются такими, как определено в данном документе, можно получать путем проведения реакции сочетания соединения формулы (I-2), где n , R_2 , R_3 и R_4 являются такими, как определено в данном документе, и где X_2 представляет собой галоген, например бром, с соединением формулы (I-4), где R_1 является таким, как определено в данном документе, в присутствии подходящего растворителя, например диоксана или 1,2-диметоксиэтана, подходящего основания, например карбоната калия или карбоната цезия, и подходящего катализатора, например дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) ($PdCl_2(dppf)$).

Стадия 3. Соединение формулы (I) где n , R_1 , R_2 , R_3 и R_4 являются такими, как определено в данном документе, можно получать путем обработки соединения формулы (I-5), где n , R_1 , R_2 , R_3 и R_4 являются такими, как определено в данном документе, с помощью раствора, содержащего гидразин, в подходящем растворителе, например в этаноле.

Соединения формулы (I-6), где R_1 является таким, как определено в данном документе, и где X_2 представляет собой галоген, например бром, может быть получено посредством процедур, известных специалистам в данной области техники.

Схема 3



Соединение формулы (I-2), где n , R_2 , R_3 и R_4 являются такими, как определено в данном документе, и где X_2 представляет собой галоген, такой как, например, бром, можно получать путем проведения реакции сочетания соединения формулы (III-1), где n и R_2 являются такими, как определено в данном документе, и где X_2 представляет собой галоген, такой как, например, бром, с соединением формулы (III-2), где R_3 и R_4 являются такими, как определено в данном документе, в присутствии подходящего основания, такого как, например, диизопропилэтиламин или пиридин, в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан или пиридин.

В некоторых случаях можно осуществлять дополнительную модификацию групп R_3 и R_4 после реакции сочетания соединения формулы (III-1) с соединением формулы (III-2). Такие реакции могут включать окисление спиртов, восстановление карбонильной группы и реакции с металлоорганическими соединениями, такие как добавление реактива Гриньяра к содержащим карбонильные группы соединениям.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, включающему стадии:

а) проведение реакции сочетания соединения формулы (I-3), определенного в данном документе, с соединением формулы (I-2), определенным в данном документе; и

с) выделение получаемого таким образом соединения формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, включающему стадии:

а) обработка соединения формулы (I-5), определенного в данном документе, с помощью гидразина;

д) выделение получаемого таким образом соединения формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли.

Соединения формулы (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (I-6), определенные в данном документе, применимы в получении соединений по настоящему изобретению, например соединений формулы (I). Таким образом, в одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (I-6) или его солям. В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (I-6) или его солей в получении соединения формулы (I).

Настоящее изобретение дополнительно включает любой вариант способов согласно настоящему изобретению, в котором промежуточный продукт, получаемый на любой его стадии, применяют в качестве исходного материала и проводят остальные стадии, или в котором исходные материалы получают *in situ* при условиях реакции, или в котором компоненты реакционной смеси применяют в форме их солей или оптически чистого материала.

Соединения согласно настоящему изобретению и промежуточные соединения также могут быть превращены друг в друга в соответствии со способами, общеизвестными специалистам в данной области.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фарма-

цветически приемлемый носитель. В дополнительном варианте осуществления композиция содержит по меньшей мере два фармацевтически приемлемых носителя, таких как описанные в данном документе. Для целей настоящего изобретения, если не обозначено иным образом, сольваты и гидраты обычно подразумевают композиции. Предпочтительно фармацевтически приемлемые носители являются стерильными. Фармацевтическая композиция может быть составлена для конкретных путей введения, таких как внутрисухожильное, внутрисвязочное введение, введение в околосухожильное или околосвязочное пространство. Кроме того, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть изготовлены в жидкой форме (в том числе без ограничения в виде растворов, суспензий или эмульсий). Фармацевтические композиции можно подвергать традиционным фармацевтическим технологическим операциям, таким как стерилизация, и/или они могут содержать традиционные инертные разбавители, смазывающие средства или буферные средства, а также вспомогательные средства, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие средства, эмульгаторы и буферы и т.д.

Некоторые инъекционные композиции представляют собой водные изотонические растворы или суспензии. Указанные композиции могут быть простерилизованными и/или содержать вспомогательные вещества, такие как консервирующие, стабилизирующие, смачивающие или эмульгирующие средства, ускорители растворения, соли для регуляции осмотического давления и/или буферы. Кроме того, они также могут содержать другие терапевтически полезные вещества. Указанные композиции получают в соответствии с традиционными способами смешивания, гранулирования или нанесения покрытия соответственно, и они содержат приблизительно 0,1-75% или содержат приблизительно 1-50% активного ингредиента. В инъекционных составах, содержащих соединение по настоящему изобретению, можно применять изобутират ацетата сахарозы (SAIB) и этанол.

Настоящее изобретение также относится в дополнительном конкретном варианте осуществления к составам с замедленным высвобождением в форме составов на основе микрочастиц (особенно для инъекции), содержащим в качестве активного ингредиента (лекарственного вещества) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько сополимеров полилактида и гликолида (PLGA).

В данном случае лекарственное вещество включают в биологически разлагаемую полимерную матрицу, состоящую из 2 или более различных сополимеров полилактида и гликолида (PLGA). PLGA характеризуются соотношением мономеров лактид:гликолид, составляющим от 100:0 до 0:100, предпочтительно от 75:20 до 20:75, более предпочтительно 50:50.

Предпочтительно PLGA имеет или разновидности PLGA имеют молекулярную массу в диапазоне от приблизительно 10 до 70 кДа.

Предпочтительно состав в виде микрочастиц содержит сополимер DL-лактида и гликолида в молярном соотношении 50:50, вплоть до молярного соотношения 75:25, с характеристической вязкостью, находящейся в диапазоне от 0,15 до 0,60 дЛ/г, со сложноэфирной или кислотной концевой группой, либо разветвленный, либо линейный, или комбинацию двух сополимеров и лекарственное вещество. Количество лекарственного вещества, включенного в микрочастицы, предпочтительно находится в диапазоне от 10 до 42% (вес./вес.). Микрочастицы составлены с обеспечением диапазона среднемассового размера предпочтительно от 5 до 100 мкм. Совокупность микрочастиц составлена для обеспечения доставки посредством игл 22 калибра или больше.

В составы на основе микрочастиц могут быть добавлены дополнительные наполнители, такие как без ограничения натрийкарбоксиметилцеллюлоза, маннит или флоксамер или комбинации двух или всех из них, для достижения изотоничности и способствования проходимости через иглу шприца.

Состав в виде микрочастиц может быть получен в соответствии со способом, включающим следующие стадии (а)-(е):

(а) растворение лекарственного вещества в органическом растворе на основе сополимера молочной и гликолевой кислот, предусматривающем органический растворитель или смесь растворителей, с получением раствора лекарственного средства;

(b) обработка раствора лекарственное вещество-PLGA для удаления растворителя, чтобы он остался в количестве, составляющем 10000 ppm или меньше, например от 100 до 5000 ppm, например, с применением нагревательной камеры; и эмульгирование полученного раствора в микрокапли путем добавления его в водную фазу, содержащую надлежащий эмульгатор, такой как поливиниловый спирт, например, в количестве, составляющем от 0,5 до 2 вес.%, как, например, 1 вес.%;

(с) предпочтительно сбор микрочастиц с контролируемым или замедленным высвобождением с применением вакуумной фильтрации или предпочтительно центрифугирования;

(d) предпочтительно применение второй стадии высушивания для удаления оставшихся растворителей, в частности сублимационного высушивания; и

(е) предпочтительно просеивание собранных микрочастиц с контролируемым или замедленным высвобождением с применением сита, например сита с размером отверстий 150 мкм.

Конкретные органические растворители, используемые для получения микрочастиц на стадии (а), представляют собой, например, дихлорметан (DCM) и этилацетат (EA) или отдельно, или в комбинации, например, объемная доля DCM в смеси DCM/EA может находиться в диапазоне от 5 до 50%.

Соединения формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли проявляют полезные фармакологические свойства, например индукцию маркеров сухожилия, как, например, генов склераксиса, теномодулина и/или внеклеточного матрикса (ECM) в нисходящем направлении, как, например, коллагена 1a2 типа, например, как показано в тестах *in vitro* и *ex vivo*, представленных в примерах, и, следовательно, предназначены для терапии или для применения в качестве изучаемых химических веществ, например, в качестве "инструментальных" соединений.

Соединения по настоящему изобретению, представляющие особый интерес, обладают хорошей активностью в биологических анализах, описанных в данном документе. В другом аспекте они должны обладать благоприятным профилем безопасности. В другом аспекте они должны обладать благоприятными фармакокинетическими свойствами. Кроме того, идеальное лекарственное средство-кандидат будет находиться в форме, которая является стабильной, негигроскопичной и легкой для составления.

Было установлено, что соединения по настоящему изобретению характеризуются индуцирующими свойствами в отношении склераксиса. Склераксис представляет собой фактор транскрипции, специфичный в отношении сухожильных клеток. Основываясь на литературных данных, склераксис, по-видимому, действует в начале пути дифференциации сухожильных клеток, он является маркером как предшественников сухожильных клеток (стволовых клеток сухожилия), так и созревающих теноцитов *in vivo*. Таким образом, без ограничения какой-либо теорией есть основания полагать, что такие свойства указывают на то, что соединения по настоящему изобретению могут быть применимы при лечении повреждений сухожилий и/или связок.

Индукция склераксиса может быть измерена посредством анализов *in vitro* и *ex vivo*, описанных в примерах.

Предпочтительные соединения по настоящему изобретению также обладают индуцирующими свойствами в отношении теномодулина и/или коллагена типа I (Colla2). Было показано, что экспрессия генов теномодулина (Tnmd) повышена в сухожильных клетках и ассоциируется с теногенезом, тогда как увеличение количества коллагена типа I в сухожилии (Colla2) является вторичным по отношению к дифференциации в сухожильных клетках и, как полагают, является необходимым для надлежащего заживления. Таким образом, без ограничения какой-либо теорией есть основания полагать, что такие свойства указывают на то, что соединения по настоящему изобретению могут быть применимы при лечении повреждений сухожилий и/или связок.

Индукция теномодулина и коллагена I типа (Colla2) может быть измерена посредством анализов *ex vivo*, описанных в примерах.

С учетом их активности в качестве индукторов scleraxis соединения формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли применимы в лечении состояний, которые опосредованы активностью белков scleraxis, таких как повреждения сухожилия и/или связки, и/или которые восприимчивы (означая особенно терапевтически благоприятным образом) к индукции scleraxis.

Таким образом, соединения по настоящему изобретению могут быть применимы при лечении повреждений сухожилия и/или связки. Они могут быть применимы при лечении хронического повреждения сухожилия, которое может привести к дистрофии сухожилия. Также они могут быть применимы при лечении дистрофии сухожилия. Они могут быть применимы при лечении острого повреждения сухожилия, такого как частичный или полный разрыв сухожилия. Они могут быть применимы при лечении хронического повреждения связки, которое может привести к дистрофии связки. Также они могут быть применимы при лечении дистрофии связки. Они могут быть применимы при лечении острого повреждения связки, такого как частичный или полный разрыв связки. Частичный или полный разрыв сухожилий и связок можно определить с помощью известных специалисту в данной области методик, таких как ЯМР (магнитно-резонансная томография) или ультразвуковое исследование.

Таким образом, в качестве дополнительного варианта осуществления настоящее изобретение предусматривает применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в терапии. В дополнительном варианте осуществления терапия направлена против заболевания, лечение которого можно осуществлять посредством индукции склераксиса. В другом варианте осуществления заболевание выбрано из вышеуказанного перечня, приемлемо повреждение сухожилия и/или связки, более приемлемо частичного разрыва сухожилия и/или связки, полного разрыва сухожилия и/или связки, дистрофии сухожилия и/или связки.

Повреждения сухожилий и связок могут быть идентифицированы квалифицированным врачом с применением методик, таких как ЯМР (магнитно-резонансная томография) и ультразвуковое исследование.

Таким образом, в качестве дополнительного варианта осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли для применения в терапии. В дополнительном варианте осуществления терапия направлена против заболевания, лечение которого можно осуществлять посредством индукции склераксиса. В другом варианте осуществления заболевание выбрано из вышеуказанного перечня, приемлемо повреждение сухожилия и/или связки, более приемлемо частичного разрыва сухожилия и/или связки, полного разрыва сухожилия и/или связки или дистрофии сухожилия и/или связки.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ лечения заболевания, лечение которого осуществляют посредством индукции склераксиса, включающий введение терапевтически приемлемого количества соединения формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли. В дополнительном варианте осуществления заболевание выбрано из вышеуказанного перечня, приемлемо повреждение сухожилия и/или связки, более приемлемо частичного разрыва сухожилия и/или связки, полного разрыва сухожилия и/или связки или дистрофии сухожилия и/или связки.

Таким образом, в качестве дополнительного варианта осуществления настоящее изобретение предусматривает применение соединения формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата. В дополнительном варианте осуществления лекарственный препарат предназначен для лечения заболевания, лечение которого можно осуществлять посредством индукции склераксиса. В другом варианте осуществления заболевание выбрано из вышеуказанного перечня, приемлемо повреждение сухожилия и/или связки, более приемлемо частичного разрыва сухожилия и/или связки, полного разрыва сухожилия и/или связки или дистрофии сухожилия и/или связки.

В одном варианте осуществления по настоящему изобретению предусматривается 1-((4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол для применения в лечении повреждения сухожилия.

В одном варианте осуществления по настоящему изобретению предусматривается 1-((4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол для применения в лечении повреждения связки.

В одном варианте осуществления по настоящему изобретению предусматривается 1-((4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол для применения в лечении частичного разрыва сухожилия, полного разрыва сухожилия или дистрофии сухожилия.

В одном варианте осуществления по настоящему изобретению предусматривается 1-((4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол для применения в лечении частичного разрыва связки, полного разрыва связки или дистрофии связки.

В одном варианте осуществления по настоящему изобретению предусматривается (S)-1-((4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол для применения в лечении повреждения сухожилия.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается (S)-1-((4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол для применения в лечении повреждения связки.

В одном варианте осуществления по настоящему изобретению предусматривается (S)-1-((4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол для применения в лечении частичного разрыва сухожилия, полного разрыва сухожилия или дистрофии сухожилия.

В одном варианте осуществления по настоящему изобретению предусматривается (S)-1-((4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол для применения в лечении частичного разрыва связки, полного разрыва связки или дистрофии связки.

В одном варианте осуществления по настоящему изобретению предусматривается (R)-1-((4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол для применения в лечении повреждения сухожилия.

В одном варианте осуществления по настоящему изобретению предусматривается (R)-1-((4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол для применения в лечении повреждения связки.

В одном варианте осуществления по настоящему изобретению предусматривается (R)-1-((4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол для применения в лечении частичного разрыва сухожилия, полного разрыва сухожилия или дистрофии сухожилия.

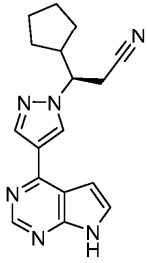
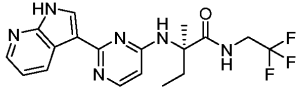
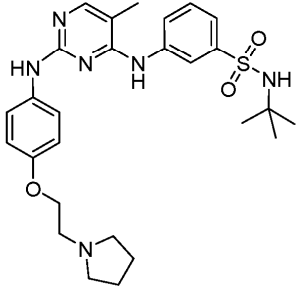
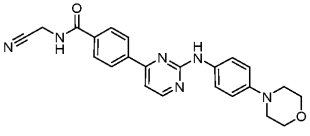
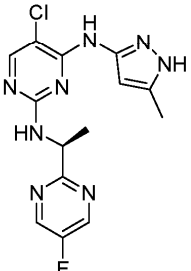
В одном варианте осуществления по настоящему изобретению предусматривается (R)-1-((4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол для применения в лечении частичного разрыва связки, полного разрыва связки или дистрофии связки.

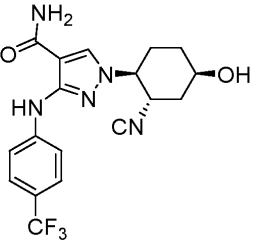
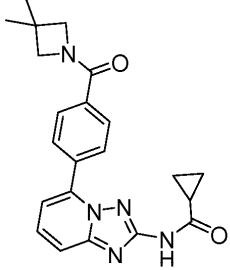
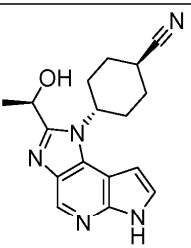
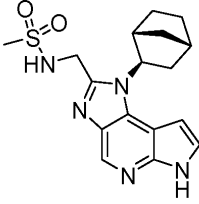
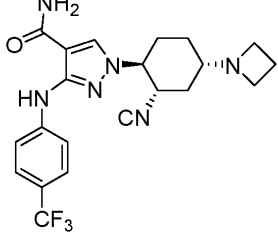
В одном варианте осуществления настоящего изобретения сухожилие представляет собой ахиллово сухожилие. В другом варианте осуществления сухожилие представляет собой сухожилие вращательной манжеты плеча.

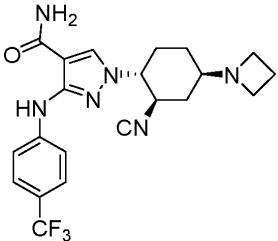
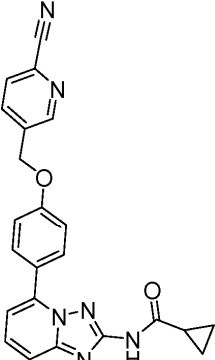
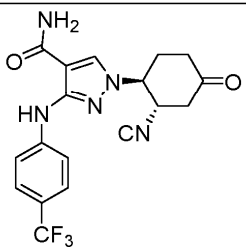
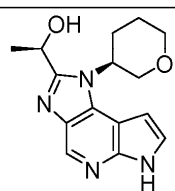
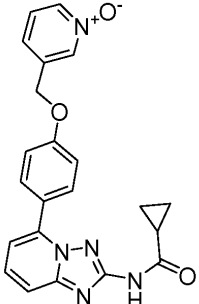
Кроме того, при лечении повреждений сухожилий и/или связок также могут применяться соединения, приведенные в табл. 1, как индукторы склераксиса и других имеющих отношение к сухожилию генов (теномодулина и коллагена).

Следовательно, в одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению из табл. 1 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении повреждения сухожилия и/или связки.

Таблица 1

	Scx- Luc (EC ₅₀ , мкМ)	SCX ex vivo (EC ₅₀ , мкМ)	Tnmd ex vivo (EC ₅₀ , мкМ)	Colla2 ex vivo (EC ₅₀ , мкМ)	JAK 1 (IC ₅₀ 0, мкМ)	JAK2 (IC ₅₀ , мкМ)	JAK3 (IC ₅₀ , мкМ)	TYK2 (IC ₅₀ , мкМ)
	0,12	3,13	0,74	2,64	1E-3	2E-3	0,2	6E-3
	0,03	1,65	1,77	0,88	0,02	0,13	0,01	1,5
	0,62	н. о.	н. о.	н. о.	0,02	8E-3	1,5	0,31
	0,12	3,92	3,27	4,67	0,02	0,02	0,21	0,03
	8E-3	3,37	3,30	2,61	2E-4	7E-4	0,06	2E-3

	2,06	5,65	3,82	3,97	4E-3	0,15	10	0,11
	1,42	3,56	3,69	3,62	H. o.	H. o.	H. o.	H. o.
	2,69	4,27	6,38	6,62	H. o.	H. o.	H. o.	H. o.
	0,18	3,22	4,57	3,76	1E-3	0,19	0,95	0,14
	2,05	1,16	0,08	0,42	0,04	2,7	10	1,8

	0,40	5,63	5,76	3,65	2E- 3	0,24	10	0,12
	0,22	5,77	1,31	0,90	1E- 3	0,03	0,38	0,11
	1,24	0,85	4,83	0,94	H. o.	H. o.	H. o.	H. o.
	0,82	3,31	4,19	4,32	H. o.	H. o.	H. o.	H. o.
	0,02	0,36	5,99	0,40	H. o.	H. o.	H. o.	H. o.

	0,51	0,47	0,08	1,15	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.
	1,34	0,08	6,11	4,66	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.
	4,32	5,34	6,93	5,01	0,0 5	0,46	9,4	0,78
	0,30	2,49	2,52	1,78	7E- 4	0,00 4	0,25	0,03
	0,37	1,46	1,26	2,75	4E- 3	0,03	0,02	0,23
	1,06	3,32	6,71	3,11	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.

н.о.: не определено

Соединения, приведенные в табл. 1, также проявляют биохимическую активность как ингибиторы JAK1, JAK2, JAK3 и/или TYK2.

Ниже описаны анализы, применяемые для измерения показателя активности JAK1, JAK2, JAK3 и/или TYK2.

Панель для определения селективности в отношении киназ, с помощью которой измеряют уровень фосфорилирования субстрата, представляющего собой пептид, настраивали для рекомбинантных Jak1

(а.к. 866-1154), Jak2 (а.к. 808-1132), Jak3 (а.к. 811-1124) и Tyk2 (а.к. 888-1187) человека. Технология, применяемая для описанного анализа, основывается на разделении и количественном определении субстрата и продукта в электрическом поле. В ходе осуществляемой киназой реакции субстрат, представляющий собой пептид, фосфорилируется киназой. Перенос фосфатного остатка также приводит к введению двух дополнительных отрицательных зарядов и, следовательно, к изменению общего заряда фосфорилированного и нефосфорилированного пептиды мигрируют в электрическом поле с разными скоростями.

В применяемом способе это разделение происходит внутри чипа, который содержит сложную капиллярную систему для одновременного анализа 12 образцов ("12-канальный чип", Caliper Technologies Corp., Маунтин-Вью, США). Для того чтобы обеспечить обнаружение и количественное определение пептидов в капиллярной системе, пептиды снабжали флуоресцентной меткой (флуоресцеином). При наличии этой метки количество пептидов можно определять по интенсивности флуоресценции с помощью инструментов лазерной системы и системы обнаружения (LC3000, Caliper Life Sciences).

Анализы проводили в 384-луночных малообъемных аналитических микротитрационных планшетах с конечным объемом реакционной смеси 9 мкл. Кривые зависимости доза-эффект получали путем инкубирования 3 нМ каждой киназы вместе с 2 мкМ флуоресцентно меченного субстрата, представляющего собой пептид, специфичного для каждого фермента (субстрат FITC-Ahx-KKSRGDYMTMQIG-NH₂ для Jak1 и Jak3, субстрат 5(6)-карбокси-флуоресцеин-Ahx-GGEEEEYFELVKKKK для Jak2 и Tyk2), в 50 мМ HEPES с pH 7,5, 0,02% Tween 20, 0,02% BSA, 1 мМ DTT, 10 мкМ Na₃VO₄, 10 мМ В-глицеринфосфата, при конкретных концентрациях MgCl₂ (12 мМ для Jak1, 9 мМ Jak2 и Tyk2, 1,5 мМ для Jak3) и 45 мкМ АТР в течение 60 мин при 30°C в присутствии или в отсутствие соединения, разбавленного в DMSO. Осуществляемую киназой реакцию останавливали путем добавления 15 мкл СТОП-буфера (100 мМ HEPES с pH 7,5, 5% DMSO, 0,1% покрывающего реагента Caliper, 10 мМ EDTA и 0,015% Brij35).

Планшеты, в которых осуществляемые киназой реакции были остановлены, перемещали в рабочую станцию Caliper LC3000 (Caliper Technologies Corp., Маунтин-Вью, США) для считывания. Относительное количество фосфорилированного пептида r рассчитывали с применением значений высоты пика субстрата s и высоты пика продукта p $r = p/(p+s)$.

Учитывая их биохимическую активность, приведенную в табл. 1, и без ограничения какой-либо теорией предполагается, что ингибирование JAK1, и/или JAK2, и/или JAK3, и/или TYK2 может оказывать положительное действие в отношении лечения повреждения сухожилия и/или связки.

Следовательно, в одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения, являющегося ингибитором JAK1, для лечения повреждения сухожилия.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения, являющегося ингибитором JAK1, для лечения повреждения связки.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения, являющегося ингибитором JAK2, для лечения повреждения сухожилия.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения, являющегося ингибитором JAK2, для лечения повреждения связки.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения, являющегося ингибитором JAK3, для лечения повреждения сухожилия.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения, являющегося ингибитором JAK3, для лечения повреждения связки.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения, являющегося ингибитором TYK2, для лечения повреждения сухожилия.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения, являющегося ингибитором TYK2, для лечения повреждения связки.

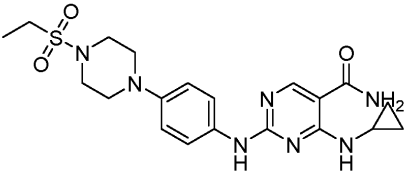
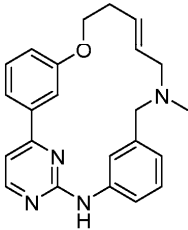
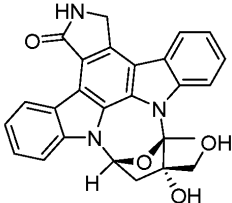
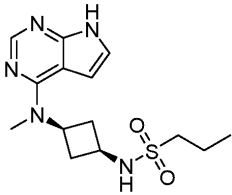
В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения, являющегося ингибитором JAK1/TYK2, для лечения повреждения сухожилия.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения, являющегося ингибитором JAK1/TYK2, для лечения повреждения связки.

Учитывая их известную активность в качестве ингибиторов JAK, следующие приведенные в табл. 2 соединения также могут быть применимы при лечении повреждения сухожилия и/или связки. Таким образом, в одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению из табл. 2 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении повреждения сухожилия и/или связки.

Таблица 2

Соединение	Структура
Упадацитиниб	
ENMD-2076 ((E)-N-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-стирилпиримидин-4-амин)	
JTE-052 (от компании Japanese Tobacco International, LEO Pharma)	Структура неизвестна
R-333 (от Rigel)	Структура неизвестна
BMS-911543 (N,N-дициклопропил-4-((1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)амино)-6-этил-1-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-7-карбоксамид)	
Гандотиниб	
PF-06263276 (от Pfizer)	Структура неизвестна
INCB-52793 (от Incyte)	Структура неизвестна
АС-410 ([(S) - (4-фторфенил) (4-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)хиназолин-2-ил)метанол])	

Цердулатиниб	
TG-02, также известный как SB-1317 от Tragara Pharmaceuticals	
LS-104 (от Aegera Therapeutics)	Структура неизвестна
Пефицитиниб	Структура неизвестна
Итацитиниб	Структура неизвестна
R-348 (от Rigel)	Структура неизвестна
Ганетеспиб	Структура неизвестна
Лестауртиниб	
PF-04965842 (от Pfizer)	
ASN-002 (от Asana Biosciences)	Структура неизвестна
NS-018 (от Nippon Shinyaku)	Структура неизвестна
TD-1473 (от Theravance Biopharma)	Структура неизвестна
R-548 (от Aclaris)	Структура неизвестна
CT-1578 (от Cell Therapeutics)	Структура неизвестна

Соединение по настоящему изобретению можно вводить либо одновременно с одним или несколькими другими терапевтическими средствами, либо перед ними, либо после них. Соединение по настоящему изобретению можно вводить отдельно от других средств, посредством такого же или иного пути введения или же вместе с ними в одной и той же фармацевтической композиции. Терапевтическое средство представляет собой, например, химическое соединение, пептид, антитело, фрагмент антитела или нуклеиновую кислоту, которые являются терапевтически активными или повышают терапевтическую активность при введении пациенту в комбинации с соединением по настоящему изобретению.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает продукт, содержащий соединение формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одно другое терапевтическое средство в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения при терапии. В одном варианте осуществления терапия представляет собой лечение повреждения сухожилия и/или связки. Продукты, предусмотренные в виде комбинированного препарата, включают композицию, содержащую соединение формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли и другое(ие) терапевтическое(ие) сред-

во(а) вместе в одной и той же фармацевтической композиции или соединение формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли и другое(ие) терапевтическое(ие) средство(а) в раздельной форме, например в форме набора.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли и другое(ие) терапевтическое(ие) средство(а). Необязательно фармацевтическая композиция может содержать фармацевтически приемлемый носитель, описанный выше.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает набор, содержащий две или больше отдельных фармацевтических композиций, по меньшей мере одна из которых содержит соединение формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления набор содержит средства для раздельного содержания указанных композиций, такие как контейнер, разделенная бутылка или разделенный пакет из фольги.

В видах комбинированной терапии по настоящему изобретению соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство могут быть изготовлены и/или составлены одним и тем же или разными производителями. Более того, соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство могут быть сведены воедино в комбинированную терапию (i) до того, как комбинированный продукт попадает к врачам (например, в случае набора, содержащего соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство); (ii) самими врачами (или под наблюдением врача) незадолго до введения; (iii) в самих пациентах, например, во время последовательного введения соединения по настоящему изобретению и другого терапевтического средства.

Соответственно, настоящее изобретение предусматривает применение соединения формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли для лечения повреждения сухожилия и/или связки, где лекарственный препарат готовят для введения с другим терапевтическим средством. Настоящее изобретение также предусматривает применение другого терапевтического средства при повреждении сухожилия и/или связки, где лекарственный препарат вводят с соединением формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение также предусматривает соединение формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения повреждения сухожилия и/или связки, где соединение формулы (I) готовят для введения с другим терапевтическим средством. Настоящее изобретение также предусматривает другое терапевтическое средство для применения в способе лечения повреждения сухожилия и/или связки, где другое терапевтическое средство готовят для введения с соединением формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли. Настоящее изобретение также предусматривает соединение формулы (I) для применения в способе лечения повреждения сухожилия и/или связки, где соединение формулы (I) вводят с другим терапевтическим средством. Настоящее изобретение также предусматривает другое терапевтическое средство для применения в способе лечения повреждения сухожилия и/или связки, где другое терапевтическое средство вводят с соединением формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли.

Фармацевтическая композиция или комбинация по настоящему изобретению может быть представлена в однократной дозировке, составляющей приблизительно 1-1000 мг активного(ых) ингредиента(ов) для субъекта весом приблизительно 50-70 кг, или приблизительно 1-500 мг, или приблизительно 1-250 мг, или приблизительно 1-150 мг, или приблизительно 0,5-100 мг, или приблизительно 1-50 мг активных ингредиентов. Терапевтически эффективная доза соединения, фармацевтической композиции или их комбинаций зависит от субъекта, веса тела, возраста и состояния индивидуума, нарушения или заболевания, подлежащих лечению, или их тяжести. Квалифицированный специалист, являющийся врачом, клиницистом или ветеринаром, может легко определить эффективное количество каждого из активных ингредиентов, необходимых для предупреждения, лечения или подавления прогрессирования нарушения или заболевания.

Свойства вышеприведенных дозировок являются очевидными из тестов *in vitro* и *in vivo* с применением преимущественно млекопитающих, например мышей, крыс, собак, обезьян, или выделенных органов, тканей и их препаратов. Соединения по настоящему изобретению можно применять *in vitro* в виде растворов, например водных растворов, и *in vivo* либо околосухожильно, либо внутрисухожильно, например в виде суспензии или в водном растворе. Доза *in vitro* может находиться в диапазоне концентраций от приблизительно 10^{-3} до 10^{-9} моль/л. Терапевтически эффективное количество *in vivo* в зависимости от пути введения может находиться в диапазоне приблизительно 0,1-500 мг/кг или приблизительно 1-100 мг/кг.

Графические материалы

На фиг. 1A показаны данные в отношении разрушающего напряжения, полученные при использовании соединения из примера 32 ("тестируемое соединение") в графической форме из анализа пучков *ex vivo*, описанного в примере 93(D).

На фиг. 1B показаны данные в отношении модуля Юнга, полученные с использованием соединения из примера 32 ("тестируемое соединение") в графической форме из анализа пучков *ex vivo*, описанного в

примере 93(D).

На фиг. 2А показано представление общего высвобождения для составов на основе микрочастиц (F=1-5) на основе соединения из примера 32 в зависимости от времени в буфере PBS, pH 7,4, 1% (об./об.) Tween® 20, в первую очередь числа ссылаются на номера композиций в табл. 4.

На фиг. 2В показано представление общего высвобождения для составов из микрочастиц (F=6-12) на основе соединения из примера 32 в зависимости от времени в буфере PBS с pH 7,4, 1% (об./об.) Tween® 20, в первую очередь числа ссылаются на номера композиции в табл. 4.

Следующие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения, и их не следует истолковывать как ограничивающие его. Значения температуры приведены в градусах Цельсия. Если не указано иное, все операции выпаривания осуществляют при пониженном давлении, как правило, от приблизительно 15 до 100 мм рт.ст. (= 20-133 мбар). Структура конечных продуктов, промежуточных соединений и исходных материалов подтверждена посредством стандартных аналитических способов, например микроанализа и спектроскопических характеристик, например MS, IR, ЯМР. Используемые сокращения представляют собой стандартные в уровне техники сокращения.

Все исходные материалы, структурные элементы, реагенты, кислоты, основания, дегидрирующие средства, растворители и катализаторы, используемые для синтеза соединений по настоящему изобретению, являются либо коммерчески доступными, либо могут быть получены посредством способов органического синтеза, известных специалисту в данной области. Также соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены посредством способов органического синтеза, известных специалисту в данной области, как показано в следующих примерах.

Примеры

Сокращения.

δ	химический сдвиг
ACN	ацетонитрил
водн.	водный
API-MS	масс-спектрометрия с ионизацией при атмосферном давлении
DCM	метиленхлорид
DIPEA	диизопропилэтиламин
DMSO-d ₆	диметилсульфоксид-d ₆
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
ESI-MS	масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением
FIA-MS	масс-спектрометрия с проточно-инжекционным анализом
ч.	час
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
K ₂ CO ₃	карбонат калия
KOAc	ацетат калия
л	литр
LiAlH ₄	алюмогидрид лития
М	моль/л
мг	миллиграмм
мМ	ммоль/л
MeOH	метанол
мин.	минута
мл	миллилитр
MgSO ₄	сульфат магния
МГц	мегагерц
MW	микроволновое излучение
н.	нормальный

Na₂SO₄ сульфат натрия

NaHCO₃ бикарбонат натрия

NaOH гидроксид натрия

NH₄Cl хлорид аммония

NH₄OH гидроксид аммония

ЯМР ядерный магнитный резонанс

PCy₃ трициклогексилфосфин

PdCl₂(dppf)

[1,1'-

бис(дифенилфосфино) ферроцен] дихлорпалладий (II)

ppm части на миллион

к. т. комнатная температура

нас. водн. насыщенный водный

SFC сверхкритическая флюидная хроматография

THF тетрагидрофуран

t_Р время удерживания

UPLC-MS масс-спектрометрия с сверхвысокоэффективной

жидкостной хроматографией

Аналитические способы UPLC-MS.

Способ А.

Колонка: Waters Acquity HSS T3, 1,8 мкм, 2,1×50 мм, термостат при 60°C. Поток: 0,9 мл/мин. Градиент: от 10 до 90% В в течение 1,35 мин, затем 100% В в течение 0,30 мин, затем 10% В в течение 0,35 мин; А=вода+0,05% TFA (об./об.), В=ацетонитрил+0,035% TFA (об./об.). Обнаружение UV/VIS (DAD), ESI (±). Диапазон масс-спектрометра: 100-1000 Да.

Способ В.

Колонка: Waters Acquity HSS T3, 1,8 мкм, 2,1×50 мм, термостат при 60°C. Поток: 0,9 мл/мин. Градиент: от 10 до 100% В в течение 1,35 мин, затем 100% В в течение 0,60 мин, затем 10% В в течение 0,05 мин; А=вода+0,05% TFA (об./об.), В=ацетонитрил+0,035% TFA (об./об.). Обнаружение UV/VIS (DAD), ESI (±). Диапазон масс-спектрометра: 100-1000 Да.

Способ С.

Колонка: Waters Acquity HSS T3, 1,8 мкм, 2,1×50 мм, термостат при 60°C. Поток: 1,0 мл/мин. Градиент: от 5 до 98% В за 1,40 мин, затем 98% В в течение 0,40 мин, от 98 до 5% В за 0,10 мин, 5% В в течение 0,10 мин; А=вода+0,05% муравьиной кислоты+3,75 mM ацетата аммония, В=ацетонитрил+0,04% муравьиной кислоты. Обнаружение UV/VIS (DAD), ESI (±). Диапазон масс-спектрометра: 100-1200 Да.

Способы препаративной хроматографии.

Способ 1.

Препаративная HPLC с обращенной фазой.

Насос для двухкомпонентных смесей Waters 2525 или 2545.

УФ-детектор Waters 2488.

QDA, ZQ или масс-спектрометр Waters 3100.

Сборник фракций/автодозатор Waters 2767.

Насос с потоком подпитки Waters 515.

Колонка: 10 мкм, 19×50 мм, Waters Atlantis T3, 5 мкм, C18.

Скорость потока: 100 мл/мин.

Время записи хроматограммы: 4,25 мин.

Растворитель А: H₂O+0,05% TFA.

Растворитель В: ACN+0,035% TFA.

Способ 2.

Препаративная колоночная хроматография с обращенной фазой (RPCC).

Система Teledyne ISCO CombiFlash.

Колонка: предварительно упакованные высокоэффективные колонки Redisep Rf Gold C18, 15 г или 50 г, с размером частиц 20-40 мкм, средним размером пор 10 нм.

Подвижная фаза: вода и ацетонитрил.

Способ 3.

Колоночная флеш-хроматография на силикагеле (FCC).

Система Teledyne ISCO CombiFlash.

Колонка: предварительно упакованные колонки с силикагелем с обращенной фазой Redisep Rf

Gold, 12 г, 24 г, 40 г или 80 г, с размером частиц 20-40 мкм, средним размером пор 6 нм.

Подвижные фазы: 0-20% метанол в дихлорметане; 0-100% этилацетат в смесях гексанов или гептане; 0-100% (3:1 этилацетат/этанол) в смесях гексанов или гептане.

Промежуточные соединения.

Промежуточное соединение 1: 2-хлор-6-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил.

Смесь 3-бром-2-хлор-6-фторбензонитрила (500 мг, 2,133 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (812 мг, 3,20 ммоль), KOAc (523 мг, 5,33 ммоль), PdCl₂(dppf) (78 мг, 0,107 ммоль) и диоксана (15 мл) барботировали азотом и нагревали при 110°C в герметично закупоренном флаконе в течение 2 ч посредством перемешивания в условиях микроволнового излучения. Реакционные смеси в двух повторностях объединяли, фильтровали и концентрировали, а полученный осадок использовали без дополнительных очистки или анализа. Идентичность промежуточного соединения 1 устанавливали по превращению в промежуточное соединение 5.

Промежуточное соединение 2: 6-фтор-2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил.

К раствору 3-бром-6-фтор-2-метилбензонитрила (№ CAS 1255207-46-6) (1000 мг, 4,67 ммоль) в диоксане добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (Sigma-Aldrich) (1780 мг, 7,01 ммоль), KOAc (1146 мг, 11,68 ммоль) и PdCl₂(dppf) (171 мг, 0,234 ммоль). Смесь дегазировали двумя короткими циклами вакуумирования/обратное заполнение газообразным азотом, а затем нагревали при 110°C в герметично закупоренном флаконе в течение 2 ч посредством перемешивания в условиях микроволнового излучения. Охлажденную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали. Остаток поглощали в этилацетате и раствор промывали водой и соевым раствором. Органический слой разбавляли смесью гексанов, а затем фильтровали через силикагель с получением желтого фильтрата, который концентрировали. Остаток использовали без дополнительных очистки или анализа. Идентичность промежуточного соединения 2 устанавливали по превращению в промежуточное соединение 6.

Промежуточное соединение 3: 2,6-дифтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 2-хлор-6-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (промежуточное соединение 1), используя 3-бром-2,6-дифторбензонитрил вместо 3-бром-2-хлор-6-фторбензонитрила. Неочищенный остаток использовали без дополнительных очистки или анализа. Идентичность промежуточного соединения 3 устанавливали по превращению в промежуточное соединение 7.

Промежуточное соединение 5: 4-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин.

Раствор неочищенного 2-хлор-6-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (промежуточное соединение 1) (1,2 г, 4,26 ммоль) и гидрата гидразина (1,07 г, 21,3 ммоль) в этаноле (43 мл) нагревали при 80°C в течение 1 ч. Охлажденную реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью FCC с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,54 мин; API-MS 294,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 6: 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин.

В раствор 6-фтор-2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (промежуточное соединение 2) (1,0 г, 3,83 ммоль) в этаноле добавляли гидразин (0,601 мл, 19,15 ммоль). Смесь нагревали при 90°C в течение 6 ч, затем охлажденную реакционную смесь концентрировали и остаток разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой собирали и промывали водой и соевым раствором, затем высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью FCC с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ A) t_R 1,42 мин; API-MS 274,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 7: 4-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточного соединения 5), используя 2,6-дифтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил (промежуточного соединения 3) вместо 2-хлор-6-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (промежуточного соединения 1).

Две отдельные реакционные смеси объединяли для очистки с помощью FCC с получением указанного в заголовке соединения 4-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин и отделяли побочный продукт 4-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин. Указанное в заголовке соединение: (UPLC-MS, способ B) t_R 1,43 мин; API-MS 278,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 8: 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-

индазол-3-амин.

Стадия 1. Раствор 2-фтор-6-метоксибензонитрила (10 г, 66,2 ммоль) в трифторметансульфоновой кислоте (100 мл) при 0°C обрабатывали N-бромсукцинимидом (12,4 г, 69,5 ммоль) и обеспечивали нагревание смеси до к.т. с перемешиванием в течение 3 дней. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили с помощью льда и подщелачивали с использованием 6М КОН, а полученное твердое вещество собирали с помощью фильтрации. Осадок на фильтре растворяли в этилацетате и высушивали над сульфатом натрия, а смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением приблизительно 1:1 смеси 3-бром-6-фтор-2-метоксибензонитрила и 3-бром-2-фтор-6-метоксибензонитрила, которую использовали на следующей стадии без очистки или анализа.

Стадия 2. Раствор вышеуказанной неочищенной смеси 3-бром-6-фтор-2-метоксибензонитрила и 3-бром-2-фтор-6-метоксибензонитрила (6,7 г, 29,1 ммоль объединенный), 4,4,4',4'',5,5,5',5''-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (8,14 г, 32,0 ммоль), калия ацетата (6,29 г, 64,1 ммоль) и Siliacat DPP-Pd (2,5 г, 29,1 ммоль) в 2-пропанол (291 мл) дегазировали азотом и нагревали при 95°C в течение 24 ч. Охлажденную реакционную смесь фильтровали, затем добавляли гидразина гидрат (7,08 мл, 146 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 95°C в течение 5 ч. Целит добавляли в охлажденную реакционную смесь и смесь концентрировали, а остаток очищали с помощью FCC с получением указанного в заголовке соединения 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин и отделяли побочный продукт 4-метокси-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин. Указанное в заголовке соединение: (UPLC-MS, способ B) t_R 1,36 мин.; API-MS 290,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 9: 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамид.

Раствор (1s,3s)-3-амино-1-(трифторметил)циклобутанола (249 мг, 1,30 ммоль) в пиридине (6,5 мл) обрабатывали 4-бром-3-метилбензол-1-сульфонилхлоридом (350 мг, 1,30 ммоль) и перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный продукт очищали с помощью FCC с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,67 мин; API-MS 388,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 10: ((2S,4S)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)-4-фторпирролидин-2-ил)метанол.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя ((2S,4S)-4-фторпирролидин-2-ил)метанола, с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,46 мин; API-MS 352,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 11: мезо-(3R,4S)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)-3,4-дифторпирролидин.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя мезо-(3R,4S)-3,4-дифторпирролидин, с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,91 мин; API-MS 340,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 12: (R)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанол.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя (R)-пирролидин-2-ил)метанол, с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,65 мин; API-MS 334,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 13: (R)-1-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)пирролидин-3-ол.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя 4-бром-3-хлорбензол-1-сульфонилхлорид и (R)-пирролидин-3-ол. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 60 мин. Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества. (UPLC-MS, способ C) t_R 0,91 мин; ESI-MS 340,0/342,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 14: (R)-1-((4-бром-3-фторфенил)сульфонил)пирролидин-3-ол.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя 4-бром-3-фторбензол-1-сульфонилхлорид и (R)-пирролидин-3-ол. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,46 мин.; API-MS 324,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 15: (R)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-3-ол.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя (R)-пирролидин-3-ол. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,42 мин; API-MS 320,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 16: 1-((S)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)этан-1-ол (диастереоизмерная смесь).

Стадия 1: (S)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-карбальдегид.

Раствор (S)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 22, см. ниже) (150 мг, 0,47 ммоль) в DCM (4,7 мл) обрабатывали с помощью периодина Деса-Мартина (298 мг, 0,70 ммоль) при к.т. и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Добавляли целит и концентрировали смесь. Остаток очищали с помощью FCC с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,66 мин; API-MS 332,0 [M+H]⁺.

Стадия 2: 1-((S)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)этанол.

Раствор (S)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-карбальдегида (150 мг, 0,452 ммоль) в THF (объем: 4,5 мл) при 0°C обрабатывали раствором метилмагния бромида (3,0М, 181 мкл, 0,542 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили нас. водн. раствором хлорида аммония, разбавляли DCM и пропускали через разделитель фаз. Слой DCM концентрировали и очищали с помощью FCC с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереоизомеров. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,68 мин; API-MS 348,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 17: (S)-1-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол.

Раствор (S)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (120 мг, 0,69 ммоль) в пиридине (3,5 мл) обрабатывали 4-бром-3-хлорбензол-1-сульфонилхлоридом (200 мг, 0,69 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью FCC с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,66 мин; API-MS 390,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 18: (S)-1-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанол.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя 4-бром-3-хлорбензол-1-сульфонилхлорид и (S)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанол, с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,02 мин; ESI-MS 356,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 19: (S)-1-((4-бром-3-фторфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя 4-бром-3-фторбензол-1-сульфонилхлорид и (S)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанол. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,85 мин; API-MS 374,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 20: (S)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол.

Раствор (S)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (№ CAS 771473-90-6) (258 мг, 1,48 ммоль) в пиридине (7,4 мл) обрабатывали 4-бром-3-метилбензол-1-сульфонилхлоридом (№ CAS 77256-93-0) (400 мг, 1,48 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью FCC с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,67 мин; API-MS 370,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 21: (S)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)азетидин-2-ил)метанол.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя (S)-азетидин-2-ил)метанол. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,61 мин; API-MS 320,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 22: (S)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанол.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя (S)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанол, с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,66 мин; API-MS 334,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 23: (S)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя (S)-4,4-дифторпирролидин-2-карбоксамид, с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,78 мин; API-MS 383,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 24: (S)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-3-ол.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя (S)-пирролидин-3-ол, с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ A) t_R 1,41 мин; API-MS 320,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 25: 1-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)-3,3-диметилазетидин.

К перемешиваемому раствору 4-бром-3-хлорбензол-1-сульфонилхлорида (200 мг, 0,69 ммоль) в пиридине (4 мл) добавляли 3,3-диметилазетидин (59 мг, 0,69 ммоль) при 0°C. Реакционной смеси обеспечи-

вали нагревание до к.т. и ее перемешивали в течение дополнительного 1 ч. Реакционную смесь гасили 1н. HCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой последовательно промывали 1н. HCl и соевым раствором, а затем высушивали над безводным сульфатом натрия. Отфильтрованный органический слой концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ A) t_R 1,69 мин; API-MS 337,9 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 26: 1-((4-бром-3-фторфенил)сульфонил)пирролидин-3-ол.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для (R)-1-((4-бром-3-фторфенил)сульфонил)пирролидин-3-ола (промежуточного соединения 14). (UPLC-MS, способ A) t_R 1,46 мин; API-MS 324,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 27: 1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)-3-(трифторметил)пирролидин-3-ол.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя 3-(трифторметил)пирролидин-3-ол, с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,59 мин; API-MS 388,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 28: 1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)-3,3-дифторазетидин.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя 3,3-дифторазетидин, с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,98 мин; API-MS 326,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 29: 1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)-3,3-дифторпиперидин.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя 3,3-дифторпиперидин, с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,99 мин; API-MS 354,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 30: 1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)-3,3-дифторпирролидин.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя 3,3-дифторпирролидин с получением указанного в заголовке соединения (UPLC-MS, способ B) t_R 1,96 мин; API-MS 340,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 31: 1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)-3-метилазетидин-3-ол.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя 3-метилазетидин-3-ол, с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,57 мин; API-MS 320,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 32: 1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)-3-метилпирролидин-3-ол.

Стадия 1: 1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-3-он.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя пирролидин-3-он, с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,65 мин; API-MS 318,0 [M+H]⁺.

Стадия 2: 1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)-3-метилпирролидин-3-ол.

Раствор 1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-3-она (70 мг, 0,22 ммоль) в THF (2,2 мл) при 0°C обрабатывали раствором метилмагния бромида (3,0M, 88 мкл, 0,264 ммоль) и обеспечивали нагревание до к.т. и перемешивали в течение 3 ч. Добавляли дополнительное количество раствора метилмагния бромида (3,0M, 88 мкл, 0,264 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили нас. водн. раствором хлорида аммония, разбавляли DCM и пропускали через разделитель фаз. Слой DCM концентрировали и очищали с помощью FCC с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,59 мин; API-MS 334,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 33: 1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпиперидин.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя 4,4-дифторпиперидин с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 2,03 мин; API-MS 354,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 34: 1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)-4-цианопиперидин.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя 4-цианопиперидин, с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,76 мин; API-MS 343,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 35: 1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)азетидин-3-ол.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9),

используя азетидин-3-ол, с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,51 мин; API-MS 306,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 36: 1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)азетидин-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя азетидин-3-карбонитрил, с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,65 мин; API-MS 315,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 37: 1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пиперидин-4-ол.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя пиперидин-4-ол, с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,62 мин; API-MS 334,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 38: 4-бром-3-хлор-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для (S)-1-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 17), используя (1R,2S)-2-гидроксициклопентиламин, с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,68 мин; API-MS 354,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 39: 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для (S)-1-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 17), используя (1s,3s)-3-амино-1-(трифторметил)циклобутанол, с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,68 мин; API-MS 408,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 41: 4-бром-3-метил-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя (1R,2S)-2-гидроксициклопентиламин, с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,67 мин; API-MS 334,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 43: 4-бром-3-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя 1-аминотетрагидро-2H-пиран, с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,62 мин; API-MS 334,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 44: 4-бром-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя (1R,2R)-2-гидроксициклогексиламин, с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,66 мин; API-MS 348,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 45: 4-бром-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя (1R,2R)-2-гидроксициклопентиламин, с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,56 мин; API-MS 334,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 46: 4-бром-N-((1R,2S)-2-гидроксициклогексил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя (1R,2S)-2-гидроксициклогексиламин, с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,68 мин; API-MS 348,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 47: 4-бром-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)-N,3-диметилбензолсульфонамид.

Стадия 1: (1s,2R)-2-(метиламино)циклопентанол.

Раствор (1s,2R)-2-аминоциклопентанола (200 мг, 1,45 ммоль) и DIPEA (0,76 мл, 4,4 ммоль) в THF (14,5 мл) обрабатывали метилхлорформиатом (225 мкл, 2,91 ммоль) и раствор перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и обрабатывали раствором LiAlH₄ (1,0M, 7,3 мл, 7,3 ммоль) и нагревали при 60°C в течение 4 ч. Охлажденную реакционную смесь обрабатывали водой, 1N. NaOH и водой, смесь фильтровали. Полученный раствор концентрировали, а остаток использовали без

дополнительной очистки. (UPLC-MS, способ B) t_R 0,39 мин; API-MS 116,2 [M+H]⁺.

Стадия 2: 4-бром-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)-N,3-диметилбензолсульфонамид.

Раствор неочищенного (1s,2R)-2-(метиламино)циклопентанола (167 мг, 1,45 ммоль) в пиридине (7,3 мл) обрабатывали 4-бром-3-метилбензол-1-сульфонилхлоридом (390 мг, 1,45 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч. Охлажденную реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью FCC с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,95 мин; API-MS 348,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 48: 4-бром-N-((1R,3R)-3-цианоциклогексил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя 4-бром-3-метилбензол-1-сульфонилхлорид и (1R,3R)-3-аминоциклогексан-1-карбонитрил, с получением указанного в заголовке соединения (UPLC-MS, способ B) t_R 1,64 мин; API-MS 357,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 49: 4-бром-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя (1r,3r)-3-аминоциклобутан-1-ол, с получением указанного в заголовке соединения (UPLC-MS, способ B) t_R 1,47 мин; API-MS 320,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 50: 4-бром-N-((1R,3S)-3-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя (1R,3S)-3-гидроксициклопентиламин, с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,55 мин; API-MS 334,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 51: 4-бром-N-((1s,2R)-2-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя (1S,2R)-2-гидроксициклопентиламин, с получением указанного в заголовке соединения (UPLC-MS, способ B) t_R 1,68 мин; API-MS 334,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 52: 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-1-метилциклобутил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя (1s,3s)-3-гидрокси-1-метилциклобутиламин, с получением указанного в заголовке соединения (UPLC-MS, способ B) t_R 1,49 мин; API-MS 334,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 53: 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя (1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутиламин, с получением указанного в заголовке соединения (UPLC-MS, способ B) t_R 1,49 мин; API-MS 356,0 [M+Na]⁺.

Промежуточное соединение 54: 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя 4-бром-3-хлорбензол-1-сульфонилхлорид и (1s,3s)-3-аминоциклобутанол, с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,45 мин; API-MS 340,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 55: 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя 4-бром-3-хлорбензол-1-сульфонилхлорид и (1s,3s)-3-аминоциклобутанол, с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,46 мин; API-MS 320,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 56: 4-бром-N-((1s,4s)-4-цианоциклогексил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя 4-бром-3-метилбензол-1-сульфонилхлорид и (1s,4s)-4-аминоциклогексан-1-карбонитрил, с получением указанного в заголовке соединения (UPLC-MS, способ B) t_R 1,58 мин; API-MS 357,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 57: 4-бром-N-((3R,4R)-4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)-3-

метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя (3R,4R)-3-аминотетрагидро-2H-пиран-4-ол, с получением указанного в заголовке соединения (UPLC-MS, способ B) t_R 1,44 мин; API-MS 350,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 58: 4-бром-N-(3,3-дифторциклобутил)-3-хлорбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя 4-бром-3-хлорбензол-1-сульфонилхлорид и 1-амино-3,3-дифторциклобутан, с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,72 мин; API-MS 360,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 59: 4-бром-N-(3,3-дифторциклобутил)-3-метилбензолсульфонамид метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя 1-амино-3,3-дифторциклобутан, с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,60 мин; API-MS 340,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 60: 4-бром-N-(3,3-дифторциклобутил)-N,3-диметилбензолсульфонамид.

Смесь 4-бром-N-(3,3-дифторциклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 80) (100 мг, 0,29 ммоль), карбоната калия (81 мг, 0,59 ммоль) и DMF (4 мл) обрабатывали метилиодидом (0,037 мл, 0,588 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали в потоке азота в течение ночи. Полученный осадок поглощали в DCM и фильтровали и очищали непосредственно с помощью FCC с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,71 мин; API-MS 354,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 61: 4-бром-N-(3-циклопропил-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамид.

Стадия 1: 4-бром-3-метил-N-(3-оксоциклобутил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя 3-аминоциклобутанон, с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,59 мин; API-MS 318,0 [M+H]⁺.

Стадия 2: 4-бром-N-(3-циклопропил-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамид.

Раствор 4-бром-3-метил-N-(3-оксоциклобутил)бензолсульфонамида (25 мг, 0,079 ммоль) в 2-Ме-THF (1,6 мл) при 0°C обрабатывали раствором циклопропилмагния бромида (0,5M, 0,31 мл, 0,157 ммоль) и перемешивали и обеспечивали медленное нагревание до к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили нас. водн. раствором NH₄Cl, разбавляли DCM и пропускали через разделитель фаз. Слой DCM концентрировали и очищали с помощью FCC с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,61 мин; API-MS 382,0 [M+Na]⁺.

Промежуточное соединение 62: 4-бром-N-(3-этил-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-(3-циклопропил-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 82), используя этилмагния бромид на стадии 2 вместо циклопропилмагния бромида, с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,60 мин; API-MS 370,0 [M+Na]⁺.

Промежуточное соединение 63: 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-N,3-диметилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)-N,3-диметилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 47), используя (1s,3s)-3-амино-1-(трифторметил)циклобутанол вместо (1S,2R)-2-аминоциклопентанола на стадии 1, с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,90 мин; API-MS 402,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 64: 4-бром-N-(3-гидрокси-3-фенилциклобутил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-(3-циклопропил-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 61), используя фенилмагния бромид на стадии 2 вместо циклопропилмагния бромида, с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,73 мин; API-MS 418,1 [M+Na]⁺.

Промежуточное соединение 65: 4-бром-N-(3-гидроксициклогексил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя 4-бром-3-метилбензол-1-сульфонилхлорид и (1R,3R)-3-аминоциклогексан-1-карбонитрил, с получением указанного в заголовке соединения (UPLC-MS, способ B) t_R 1,46 мин; API-MS 348,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 66: 4-бром-N-(4,4-дифторциклогексил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя 4,4-дифторциклогексанамина, с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,58 мин; API-MS 368,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 67: (S)-(1-((4-бром-2-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя 4-бром-2-метилбензол-1-сульфонилхлорид и (S)-4,4-(дифторпирролидин-2-ил)метанол, с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,55 мин; API-MS 370,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 68: (S)-(1-((4-бром-2-фторфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол.

4-Бром-2-фторбензол-1-сульфонилхлорид (95 мг, 0,35 ммоль) добавляли в раствор (S)-(4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола гидрохлорида (60 мг, 0,35 ммоль) и DIEA (0,15 мл, 0,86 ммоль) в THF (2 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью FCC с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,50 мин; API-MS 374,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 69: (S)-(1-((4-бром-3,5-дифторфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для (S)-(1-((4-бром-2-фторфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 68), используя 4-бром-3,5-дифторбензол-1-сульфонилхлорид и (S)-4,4-(дифторпирролидин-2-ил)метанол, с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,58 мин; API-MS 392,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 70: N-(3-бензил-3-гидроксициклобутил)-4-бром-3-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-(3-циклопропил-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 61), используя бензилмагния хлорид на стадии 2 вместо циклопропилмагния бромида, с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,74 мин; API-MS 432,1 [M+Na]⁺.

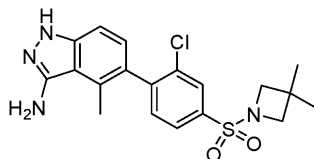
Промежуточное соединение 71: ((2S,4R)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)-4-фторпирролидин-2-ил)метанол.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя ((2S,4R)-4-фторпирролидин-2-ил)метанол, с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,47 мин; API-MS 352,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 2: (R)-(1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол.

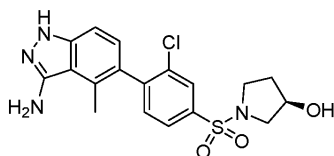
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), используя (R)-4,4-(дифторпирролидин-2-ил)метанол, с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,56 мин; API-MS 370,0 [M+H]⁺.

Пример 1: 5-(2-хлор-4-((3,3-диметилазетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-4-метил-1H-индазол-3-амин



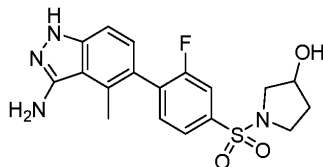
Раствор 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточного соединения 6) (20 мг, 0,073 ммоль), 1-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)-3,3-диметилазетидина (промежуточного соединения 25) (25 мг, 0,073 ммоль), карбоната цезия (72 мг, 0,220 ммоль) и PdCl₂(dppf) (5,4 мг, 7,3 мкмоль) вакуумировали с помощью высокого вакуума, а затем продували азотом. Дегазированную смесь DME/вода (4:1, 2 мл) добавляли в колбу и смесь нагревали при 150°C в течение 30 мин в условиях микроволнового излучения. Охлажденную реакционную смесь фильтровали через целит, а затем реакционную смесь очищали с помощью RPCC (способ 2). (UPLC-MS, способ A) t_R 1,52 мин.; API-MS 405,1 [M+H]⁺.

Пример 2: (R)-1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)пирролидин-3-ол



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 1, используя (R)-1-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)пирролидин-3-ол (промежуточное соединение 13) вместо 1-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)-3,3-диметилазетидина (промежуточного соединения 25). (UPLC-MS, способ А) t_R 1,24 мин; API-MS 407,05 $[M+H]^+$.

Пример 3: 1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-фторфенил)сульфонил)пирролидин-3-ол



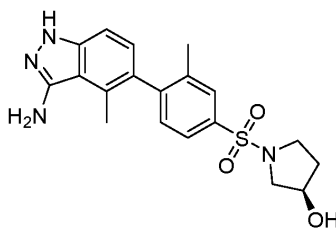
Стадия 1: 2',4-дифтор-4'-((3-гидроксипирролидин-1-ил)сульфонил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 1, используя 1-((4-бром-3-фторфенил)сульфонил)пирролидин-3-ол (промежуточное соединение 26) вместо 1-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)-3,3-диметилазетидина (промежуточного соединения 25) и используя 6-фтор-2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил (промежуточное соединение 2) вместо 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточного соединения 6). Неочищенную реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой, а затем органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительных очистки или анализа. Идентичность реакционного продукта устанавливали путем его превращения в 1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-фторфенил)сульфонил)пирролидин-3-ол на стадии 2.

Стадия 2: 1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-фторфенил)сульфонил)пирролидин-3-ол.

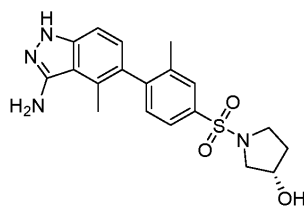
В раствор 2',4-дифтор-4'-((3-гидроксипирролидин-1-ил)сульфонил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-карбонитрила (получен на стадии 1) (30 мг, 0,079 ммоль) в этаноле добавляли гидразин (0,025 мл, 0,793 ммоль) и полученную реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Охлажденную реакционную смесь очищали непосредственно с помощью RPCC (способ 2). (UPLC-MS, способ А) t_R 1,20 мин; API-MS 391,1 $[M+H]^+$.

Пример 4: (R)-1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-3-ол



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 1, используя (R)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-3-ол (промежуточное соединение 15) вместо 1-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)-3,3-диметилазетидина (промежуточного соединения 25). Отфильтрованную реакционную смесь очищали непосредственно с помощью HPLC с обращенной фазой (способ 1). Исходный продукт поглощали в метаноле и пропускали через SPE PL-HCO₃ MP-смола Stratospheres от Varian Inc. Элюент концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ А) t_R 1,25 мин; API-MS 387,1 $[M+H]^+$.

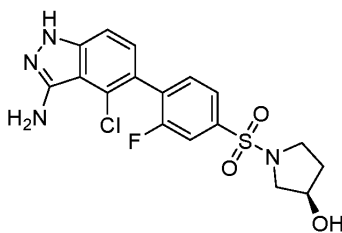
Пример 5: (S)-1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-3-ол



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 1, с использованием (S)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-3-ола (промежуточного соединения 24) вместо 1-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)-3,3-диметилазетидина (промежуточного соединения 25). От-

фильтрованную реакционную смесь очищали непосредственно с помощью HPLC с обращенной фазой (способ 1). Исходный продукт поглощали в метаноле и пропускали через смолу SPE PL-HCO₃ MP Strato-spheres от Varian Inc. Элюент концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ A) t_R 1,25 мин; API-MS 387,1 [M+H]⁺.

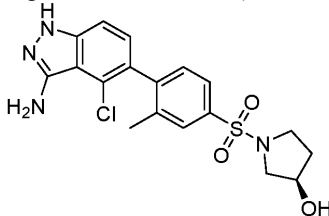
Пример 6: (R)-1-((4-(3-амино-4-хлор-1H-индазол-5-ил)-3-фторфенил)сульфонил)пирролидин-3-ол



Смесь 4-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточное соединение 5) (20 мг, 0,068 ммоль), (R)-1-((4-бром-3-фторфенил)сульфонил)пирролидин-3-ола (промежуточного соединения 14) (24 мг, 0,075 ммоль), трициклогексилфосфина (4,6 мг, 0,016 ммоль), Pd₂(dba)₃ (6,2 мг, 6,8 мкмоль), K₃PO₄ (43 мг, 0,20 ммоль) и диоксана/воды (6:1, 3,4 мл) барботировали азотом и нагревали при 150°C в течение 1 ч. Охлажденную реакционную смесь концентрировали и остаток очищали непосредственно с помощью FCC с получением указанного в заголовке соединения.

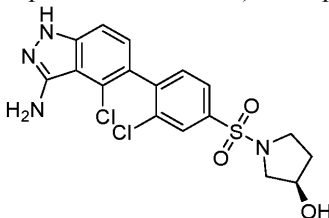
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,02 (s, ¹H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,66 (d, J=6, 9 Гц, ¹H), 7,32 (d, J=8,6 Гц, ¹H), 7,22 (d, J=8,6 Гц, ¹H), 5,32 (s, 2H), 4,98 (d, J=3,3 Гц, ¹H), 4,21 (s, ¹H), 3,39-3,36 (m, 3H), 3,16-3,11 (m, ¹H), 1,87-1,60 (m, 2H). (UPLC-MS, способ B) t_R 1,34 мин; API-MS 411,1 [M+H]⁺.

Пример 7: (R)-1-((4-(3-амино-4-хлор-1H-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-3-ол



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 6, используя (R)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-3-ол (промежуточное соединение 15) вместо (R)-1-((4-бром-3-фторфенил)сульфонил)пирролидин-3-ола (промежуточного соединения 14). (UPLC-MS, способ B) t_R 1,32 мин; API-MS 407,1 [M+H]⁺.

Пример 8: (R)-1-((4-(3-амино-4-хлор-1H-индазол-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)пирролидин-3-ол

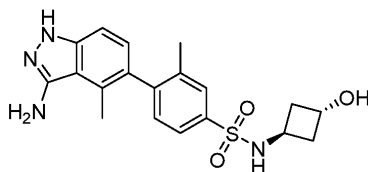


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 6, используя (R)-1-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)пирролидин-3-ол (промежуточное соединение 13) вместо (R)-1-((4-бром-3-фторфенил)сульфонил)пирролидин-3-ола (промежуточного соединения 14).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,01 (s, ¹H), 7,86-7,76 (m, 2H), 7,63 (d, J=8,0 Гц, ¹H), 7,31 (d, J=8,5 Гц, ¹H), 7,22-7,19 (m, ¹H), 5,29 (s, 2H), 4,99 (d, J=3,3 Гц, ¹H), 4,22 (s, ¹H), 3,36 (dd, J=3,1, 1,1 Гц, 3H), 3,14 (d, J=10,9 Гц, ¹H), 1,88-1,58 (m, 2H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,40 мин; API-MS 427,1 [M+H]⁺. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,32 мин; API-MS 407,1 [M+H]⁺.

Пример 9: 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-((1R,3R)-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамид



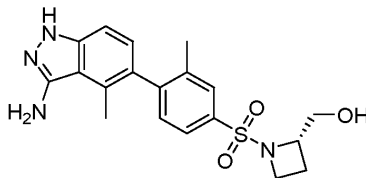
4-Метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточное соединение 6), 4-бром-N-((1R,3R)-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамид (промежуточное соединение 49) (10 мг, 0,037 ммоль), трициклогексилфосфин (6,3 мкл, 8,8 мкмоль), Pd₂(dba)₃ (3,3 мг, 3,66

мкмоль), K_3PO_4 (23 мг, 0,110 ммоль) и диоксан (6:1, 5,5 мл) дегазировали азотом и нагревали при 150°C в течение 30 мин в условиях микроволнового излучения. Охлажденную реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью FCC с получением указанного в заголовке соединения.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 11,57 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,70 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,62 (dd, $J=7,9$, 1,7 Гц, 1H), 7,29 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,91 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,01-4,91 (m, 3H), 4,19-4,10 (m, 1H), 3,79 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,04-1,95 (m, 2H), 1,91 (ddd, $J=9,8$, 7,9, 3,9 Гц, 2H), 1,80 (d, $J=8,2$ Гц, 1H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,02 мин; API-MS 387,2 $[M+H]^+$.

Пример 10: (S)-1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)азетидин-2-ил)метанол

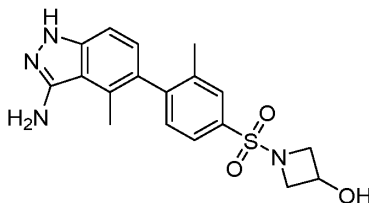


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 9, используя (S)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)азетидин-2-ил)метанол (промежуточное соединение 21) вместо 4-бром-N-((1R,3R)-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 49).

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 11,59 (s, 1H), 7,75 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,66 (dd, $J=7,9$, 1,7 Гц, 1H), 7,39 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,13 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,95 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,90 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 3,95-3,87 (m, 1H), 3,69-3,49 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,13-2,08 (m, 1H), 1,93-1,84 (m, 1H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,29 мин; API-MS 387,2 $[M+H]^+$.

Пример 11: 1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)азетидин-3-ол

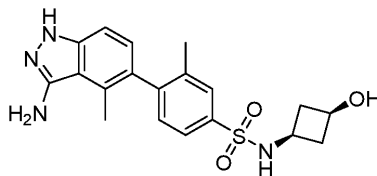


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 9, используя 1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)азетидин-3-ол (промежуточное соединение 35) вместо 4-бром-N-((1R,3R)-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 49).

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 11,59 (s, 1H), 7,75 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,66 (dd, $J=7,9$, 1,7 Гц, 1H), 7,39 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,13 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,95 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,79 (s, 4H), 5,00 (s, 2H), 4,32 (s, 1H), 3,97-3,88 (m, 2H), 3,46-3,39 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,12 мин; API-MS 373,2 $[M+H]^+$.

Пример 12: 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-((1S,3S)-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамид

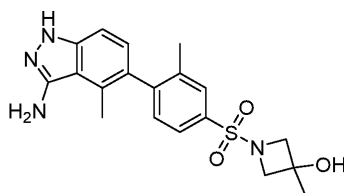


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 9, используя 4-бром-N-((1S,3S)-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамид (промежуточное соединения 55) вместо 4-бром-N-((1R,3R)-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 49).

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 11,57 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,70 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,62 (dd, $J=7,9$, 1,7 Гц, 1H), 7,29 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,91 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,01-4,91 (m, 3H), 4,19-4,10 (m, 1H), 3,79 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,04-1,95 (m, 2H), 1,91 (ddd, $J=9,8$, 7,9, 3,9 Гц, 2H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,11 мин; API-MS 387,2 $[M+H]^+$.

Пример 13: 1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-3-метилазетидин-3-ол

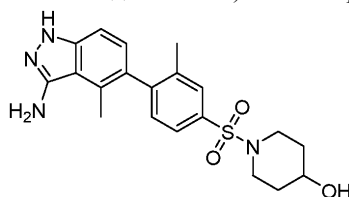


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 9, используя 1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)-3-метилазетидин-3-ола (промежуточное соединение 31) вместо 4-бром-N-((1R,3r)-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточное соединение 49).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,58 (s, ^1H), 7,76 (d, $J=1,6$ Гц, ^1H), 7,66 (dd, $J=7,9, 1,7$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,13 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,93 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,67 (s, ^1H), 4,99 (s, 2H), 3,66-3,51 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,17 (s, 3H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,25 мин; API-MS 387,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 14: 1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)пиперидин-4-ол

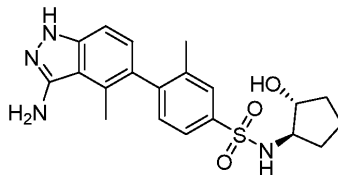


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 9, используя 1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пиперидин-4-ол (промежуточное соединение 37) вместо 4-бром-N-((1R,3r)-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 49).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,58 (s, ^1H), 7,68 (d, $J=1,6$ Гц, ^1H), 7,59 (dd, $J=7,9, 1,7$ Гц, ^1H), 7,34 (d, $J=7,9$ Гц, ^1H), 7,12 (d, $J=8,5$ Гц, ^1H), 6,93 (d, $J=8,5$ Гц, ^1H), 4,99 (s, 2H), 4,72 (d, $J=3,4$ Гц, ^1H), 3,62-3,53 (m, ^1H), 3,21 (ddd, $J=10,7, 6,5, 3,4$ Гц, 2H), 2,85-2,76 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,67 (m, 2H), 1,47 (dtd, $J=11,8, 8,0, 3,6$ Гц, 2H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,26 мин; API-MS 401,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 15: 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфонамид

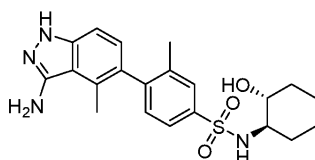


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 9, используя 4-бром-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфонамид (промежуточное соединение 45) вместо 4-бром-N-((1R,3r)-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 49).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,57 (s, ^1H), 7,75 (s, ^1H), 7,67 (dd, $J=7,9, 1,9$ Гц, ^1H), 7,54 (d, $J=6,8$ Гц, ^1H), 7,29 (d, $J=7,9$ Гц, ^1H), 7,12 (d, $J=8,5$ Гц, ^1H), 6,92 (d, $J=8,5$ Гц, ^1H), 4,98 (s, 2H), 4,71 (d, $J=4,3$ Гц, ^1H), 3,88-3,79 (m, ^1H), 3,24 (p, $J=6, 8$ Гц, ^1H), 2,29 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,80-1,66 (m, 2H), 1,54 (p, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,37 (dtd, $J=11,0, 7,3, 6,8, 4,4$ Гц, ^1H), 1,28 (td, $J=12,8, 7,5$ Гц, ^1H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,26 мин; API-MS 401,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 16: 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-3-метилбензолсульфонамид

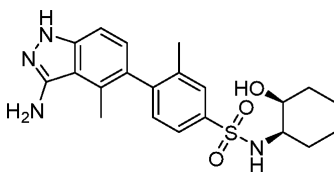


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 9, используя 4-бром-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-3-метилбензолсульфонамид (промежуточное соединение 44) вместо 4-бром-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 49).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,56 (s, ^1H), 7,78 (s, ^1H), 7,69 (d, $J=7,9$ Гц, ^1H), 7,46 (d, $J=7,1$ Гц, ^1H), 7,26 (d, $J=7,9$ Гц, ^1H), 7,11 (d, $J=8,5$ Гц, ^1H), 6,91 (d, $J=8,5$ Гц, ^1H), 4,97 (s, 2H), 4,55 (dd, $J=4,6, 1,6$ Гц, ^1H), 3,24 (dq, $J=8,3, 4,2$ Гц, ^1H), 2,92-2,82 (m, ^1H), 2,29 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,79 (d, $J=11,0$ Гц, ^1H), 1,66 (d, $J=9,1$ Гц, ^1H), 1,58-1,45 (m, 2H), 1,13 (dq, $J=19,4, 11,4, 10,5$ Гц, 4H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,35 мин; API-MS 415,2 $[M+H]^+$.

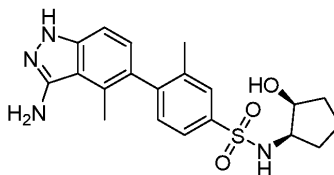
Пример 17: 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-((1R,2S)-2-гидроксициклогексил)-3-метилбензолсульфонамид



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 9, используя 4-бром-N-((1R,2S)-2-гидроксициклогексил)-3-метилбензолсульфонамид (промежуточное соединение 46) вместо 4-бром-N-((1R,3R)-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 49).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,36 мин; API-MS 415,2 $[M+H]^+$.

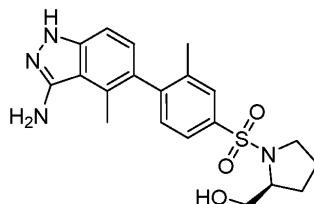
Пример 18: 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфонамид



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 9, используя 4-бром-3-метил-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамид (промежуточное соединение 41) вместо 4-бром-N-((1R,3R)-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 49).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,28 мин; API-MS 401,2 $[M+H]^+$.

Пример 19: (S)-(1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанол

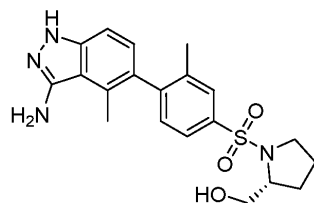


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 9, используя (S)-(1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанол (промежуточное соединение 22) вместо 4-бром-N-((1R,3R)-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 49).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,58 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,67 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,92 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,86 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,64-3,54 (m, 2H), 3,38-3,29 (m, 2H), 3,15 (qd, $J=7,2, 4,0$ Гц, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,81 (dq, $J=11,7, 7,1, 5,3$ Гц, 2H), 1,47 (dt, $J=16,7, 6,9$ Гц, 2H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,33 мин; API-MS 401,2 $[M+H]^+$.

Пример 20: (R)-(1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанол

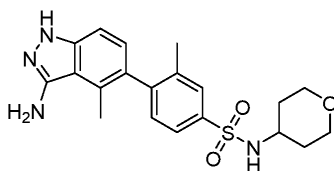


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 9, используя (R)-(1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанол (промежуточное соединение 12) вместо 4-бром-N-((1R,3R)-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 49).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,58 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,67 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,92 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,86 (t, $J=5,4$ Гц, 1H), 3,64-3,54 (m, 2H), 3,38-3,30 (m, 2H), 3,20-3,09 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,54-1,40 (m, 2H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,28 мин; API-MS 401,2 $[M+H]^+$.

Пример 21: 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)бензолсульфонамид

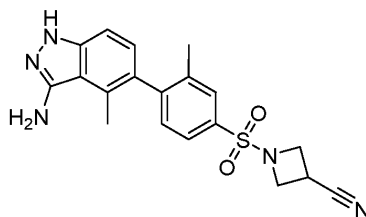


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 9, используя 4-бром-3-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)бензолсульфонамид (промежуточное соединение 43) вместо 4-бром-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 49).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,57 (s, ^1H), 7,79 (d, $J=7,3$ Гц, ^1H), 7,76 (d, $J=1,4$ Гц, ^1H), 7,68 (dd, $J=7,9$, $1,7$ Гц, ^1H), 7,29 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,91 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,74 (dd, $J=8,2$, $3,3$ Гц, 2H), 3,30-3,20 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,56 (d, $J=10,3$ Гц, 2H), 1,46-1,33 (m, 2H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,31 мин; API-MS 401,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 22: 1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)азетидин-3-карбонитрил

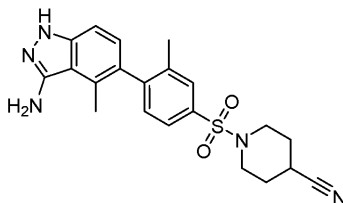


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 9, используя 1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)азетидин-3-карбонитрил (промежуточное соединение 36) вместо 4-бром-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 49).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,59 (s, ^1H), 7,81 (d, $J=1,6$ Гц, ^1H), 7,71 (dd, $J=7,9$, $1,7$ Гц, ^1H), 7,43 (d, $J=7,9$ Гц, ^1H), 7,13 (d, $J=8,5$ Гц, ^1H), 6,93 (d, $J=8,5$ Гц, ^1H), 4,99 (s, 2H), 4,08 (t, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,89 (ddd, $J=8,4$, $6,1$, $2,0$ Гц, 2H), 3,68 (ddd, $J=8,9$, $6,1$, $2,8$ Гц, ^1H), 2,32 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,37 мин; API-MS 382,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 23: 1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)пиперидин-4-карбонитрил

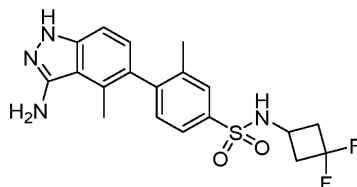


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 9, используя 1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)-4-цианопиперидин (промежуточное соединение 34) вместо 4-бром-N-((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 49).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,58 (s, ^1H), 7,70 (d, $J=1,6$ Гц, ^1H), 7,61 (dd, $J=7,9$, $1,7$ Гц, ^1H), 7,36 (d, $J=8,0$ Гц, ^1H), 7,12 (d, $J=8,5$ Гц, ^1H), 6,92 (d, $J=8,5$ Гц, ^1H), 4,99 (s, 2H), 3,28-3,20 (m, 2H), 2,98 (tt, $J=8,4$, $4,0$ Гц, ^1H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,98 (dq, $J=9,4$, $3,1$ Гц, 2H), 1,79 (dtd, $J=12,6$, $8,9$, $3,5$ Гц, 2H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,42 мин; API-MS 410,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

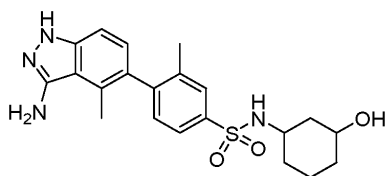
Пример 24: 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-(3,3-дифторциклобутил)-3-метилбензолсульфонамид



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 1, используя 4-бром-N-(3,3-дифторциклобутил)-3-метилбензолсульфонамид (промежуточное соединение 59) вместо 1-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)-3,3-диметилазетидина (промежуточного соединения 25).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,33 мин; API-MS 407,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

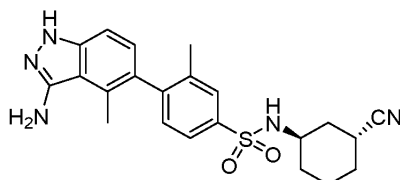
Пример 25: 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-(3-гидроксициклогексил)-3-метилбензолсульфонамид



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 1, используя 4-бром-N-(3-гидроксициклогексил)-3-метилбензолсульфонамид (промежуточное соединение 65) вместо 1-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)-3,3-диметилазетидина (промежуточного соединения 25).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,17 мин; API-MS 415,2 $[M+H]^+$.

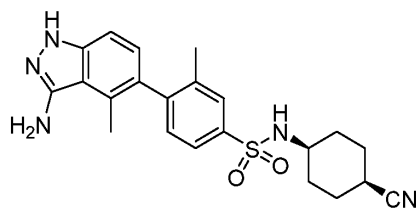
Пример 26: 4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-N-((1R,3R)-3-цианоциклогексил)-3-метилбензолсульфонамид



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 1, с применением 4-бром-N-((1R,3R)-3-цианоциклогексил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточное соединение 48) вместо 1-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)-3,3-диметилазетидина (промежуточное соединение 25).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,31 мин; API-MS 424,1 $[M+H]^+$.

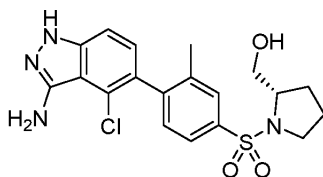
Пример 27: 4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-N-((1S,4S)-4-цианоциклогексил)-3-метилбензолсульфонамид



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 1, используя 4-бром-N-((1S,4S)-4-цианоциклогексил)-3-метилбензолсульфонамид (промежуточное соединение 56) вместо 1-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)-3,3-диметилазетидина (промежуточного соединения 25).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,31 мин; API-MS 424,2 $[M+H]^+$.

Пример 28: (S)-1-((4-(3-амино-4-хлор-1Н-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанол

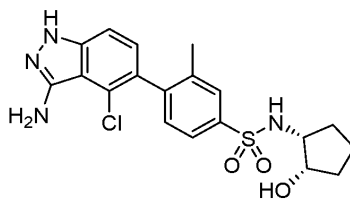


Смесь 4-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-3-амин (промежуточного соединения 5) (25 мг, 0,085 ммоль), (S)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 22) (31 мг, 0,094 ммоль), $PdCl_2(dppf)$ (3,1 мг, 4,3 мкмоль), карбоната калия (24 мг, 0,17 ммоль) и 4:1 диоксан/вода (5 мл) барботировали азотом и нагревали при 150°C в течение 1 ч в условиях микроволнового излучения. Охлажденную реакционную смесь добавляли в целит, концентрировали и очищали с помощью FCC с получением указанного в заголовке соединения.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,96 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,30 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,87 (t, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,11 (q, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,63-3,55 (m, 2H), 3,38-3,34 (m, 1H), 3,16-3,11 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,87-1,75 (m, 2H), 1,47 (dq, $J=17,5, 7,0, 5,7$ Гц, 2H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,37 мин; API-MS 421,1 $[M+H]^+$.

Пример 29: 4-(3-амино-4-хлор-1Н-индазол-5-ил)-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфонамид

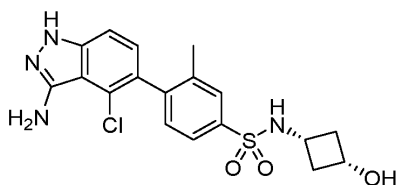


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 28, используя 4-бром-3-метил-N-((1R,2S)-2-гидроxicиклопентил)бензолсульфонамид (промежуточное соединение 41) вместо (S)-(1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 22).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,95 (s, ^1H), 7,81 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,73 (dt, $J=8,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,36-7,26 (m, 3H), 7,09 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,68 (d, $J=4,0$ Гц, ^1H), 3,82 (dd, $J=4,2, 1,9$ Гц, ^1H), 3,31 (ddd, $J=2,8, 1,3, 0,6$ Гц, ^1H), 1,71-1,56 (m, 2H), 1,53-1,42 (m, 3H), 1,36 (td, $J=12,5, 12,0, 7,5$ Гц, ^1H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,37 мин; API-MS 421,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 30: 4-(3-амино-4-хлор-1H-индазол-5-ил)-N-((1s,3s)-3-гидроxicиклобутил)-3-метилбензолсульфонамид

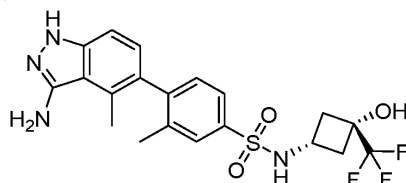


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 28, используя 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидроxicиклобутил)-3-метилбензолсульфонамид (промежуточное соединение 55) вместо (S)-(1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 22).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,95 (s, ^1H), 7,89 (d, $J=8,5$ Гц, ^1H), 7,73 (s, ^1H), 7,66 (dd, $J=8,0, 1,6$ Гц, ^1H), 7,35 (d, $J=8,0$ Гц, ^1H), 7,29 (d, $J=8,5$ Гц, ^1H), 7,08 (d, $J=8,5$ Гц, ^1H), 5,25 (s, 2H), 5,04 (d, $J=5, 6$ Гц, ^1H), 3,73-3,64 (m, ^1H), 3,14 (d, $J=7,4$ Гц, ^1H), 2,27 (dp, $J=9,4, 3,6$ Гц, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,63 (qd, $J=8,7, 2,9$ Гц, 2H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,22 мин; API-MS 407,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 31: 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамид

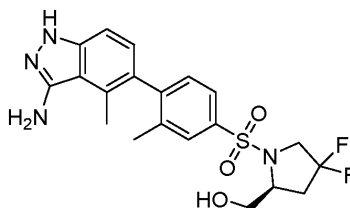


Смесь 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточного соединения 6) (10 мг, 0,037 ммоль), 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9) (14 мг, 0,037 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (1,339 мг, 1,831 мкмоль), карбоната калия (10 мг, 0,073 ммоль) и диоксана/воды (4:1, 0,7 мл) барботировали азотом, а затем нагревали при 150°C в течение 1 ч. Целит добавляли и смесь концентрировали, затем остаток очищали с помощью FCC с получением указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,57 (s, ^1H), 8,14 (d, $J=8,4$ Гц, ^1H), 7,73 (d, $J=1,7$ Гц, ^1H), 7,64 (dd, $J=7,9, 1,7$ Гц, ^1H), 7,30 (d, $J=8,0$ Гц, ^1H), 7,11 (d, $J=8,5$ Гц, ^1H), 6,90 (d, $J=8,5$ Гц, ^1H), 6,63 (s, ^1H), 4,97 (s, 2H), 3,44-3,37 (m, ^1H), 2,53 (dd, $J=6,8, 2,9$ Гц, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,04 (d, $J=13,0$ Гц, 2H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,41 мин; API-MS 455,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 32: (S)-(1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол



Смесь 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточного соединения 6) (200 мг, 0,732 ммоль), (S)-(1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 20) (298 мг, 0,805 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$

(27 мг, 0,037 ммоль), карбоната калия (304 мг, 2,20 ммоль) и диоксана/воды (4:1, 15 мл) барботировали азотом, а затем нагревали при 150°C в условиях микроволнового излучения в течение 1 ч.

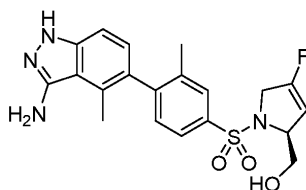
Реакционную смесь добавляли в целит, затем концентрировали. Адсорбированный целитом остаток очищали с помощью FCC с получением указанного в заголовке соединения.

Смесь 900 мг продукта после хроматографии и 45 мл изопропилового спирта нагревали с обратным холодильником. В полученный раствор добавляли 180 мл воды и образовывался белый осадок. Смесь нагревали до 90°C и раствор становился прозрачным. Смеси давали остыть до к.т., а затем помещали в морозильную камеру при -20°C в течение 4 ч. Затем смесь оставляли при к.т. в течение 20 ч, на протяжении которых образовывался осадок. Осадок собирали с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого кристаллического твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,58 (s, ¹H), 7,85-7,80 (m, ¹H), 7,72 (dt, J=7,9, 2,6 Гц, ¹H), 7,33 (d, J=8,0 Гц, ¹H), 7,12 (d, J=8,5 Гц, ¹H), 6,91 (d, J=8,5 Гц, ¹H), 5,11 (td, J=5, 6, 0,8 Гц, ¹H), 4,99 (s, 2H), 3,91 (ddd, J=8,6, 6,3, 3,7 Гц, ¹H), 3,87-3,67 (m, 2H), 3,61 (dp, J=11,0, 5,8 Гц, 2H), 2,47-2,28 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,27 мин; APIMS 437,2 [M+H]⁺.

Пример 33: (S)-1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4-фтор-2,5-дигидро-1H-пиррол-2-ил)метанол

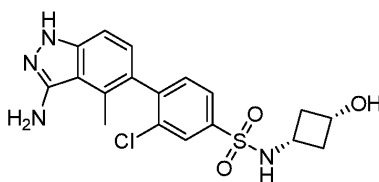


Смесь 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточного соединения 6) (10,02 г, 36,7 ммоль), (S)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 20) (14,94 г, 40,4 ммоль), PdCl₂(dppf) (1,34 г, 1,83 ммоль), карбоната калия (15,2 г, 110 ммоль) и диоксана/воды (4:1, 366 мл) барботировали аргоном, а затем нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Целит добавляли в охлажденную реакционную смесь и смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (колонка 220 г, градиент 0-100% [3:1 этилацетат:этанол]/DCM). Затем смесь частично очищенного продукта подвергли RPCC (способ 2) с получением основного продукта (S)-1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола в виде белого аморфного твердого вещества и (S)-1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4-фтор-2,5-дигидро-1H-пиррол-2-ил)метанола в виде второстепенного продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,57 (s, ¹H), 7,82 (s, ¹H), 7,72 (d, J=9,8 Гц, ¹H), 7,34 (d, J=8,0 Гц, ¹H), 7,11 (d, J=8,5 Гц, ¹H), 6,92 (d, J=8,5 Гц, ¹H), 5,33-5,27 (m, ¹H), 4,98 (s, 2H), 4,96 (t, J=8,0 Гц, ¹H), 4,36 (brs, ¹H), 4,18 (brs, 2H), 3,73-3,63 (m, ¹H), 3,55-3,48 (m, ¹H), 2,58-2,49 (m, ¹H), 2,27 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,29 мин; API-MS 417,2 [M+H]⁺.

Пример 34: 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)бензолсульфонамид

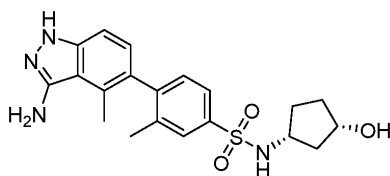


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 31, используя 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)-3-хлорбензолсульфонамид (промежуточное соединение 54) вместо 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,64 (s, ¹H), 8,08 (s, ¹H), 7,91 (d, J=1,8 Гц, ¹H), 7,78 (dd, J=8,0, 1,8 Гц, ¹H), 7,53 (d, J=8,0 Гц, ¹H), 7,13 (d, J=8,5 Гц, ¹H), 6,96 (d, J=8,5 Гц, ¹H), 5,09 (s, ¹H), 5,03 (s, 2H), 3,69 (q, J=7,0 Гц, ¹H), 3,21 (d, J=7,4 Гц, ¹H), 2,34 (s, 3H), 2,28 (dt, J=10,7, 6,6 Гц, 2H), 1,63 (q, J=9,2 Гц, 2H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,11 мин; API-MS 407,1 [M+H]⁺.

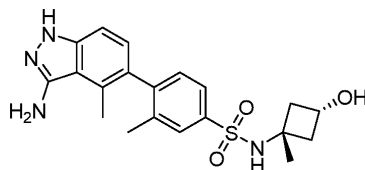
Пример 35: 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-((1R,3S)-3-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфонамид



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 31, используя 4-бром-N-((1R,3S)-3-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфонамид (промежуточное соединение 50) вместо 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,12 мин; API-MS 401,2 $[M+H]^+$.

Пример 36: 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-((1s,3s)-3-гидрокси-1-метилциклобутил)-3-метилбензолсульфонамид

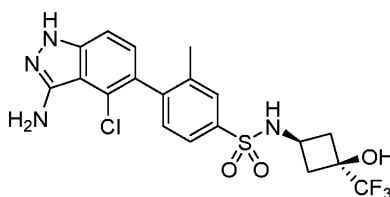


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 31, используя 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-1-метилциклобутил)-3-метилбензолсульфонамид (промежуточное соединение 52) вместо 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,57 (s, 1H), 7,83 (s, $1H$), 7,74 (d, $J=1,7$ Гц, $1H$), 7,66 (dd, $J=7,9$, $1,7$ Гц, $1H$), 7,28 (d, $J=8,0$ Гц, $1H$), 7,11 (d, $J=8,5$ Гц, $1H$), 6,91 (d, $J=8,5$ Гц, $1H$), 5,02 (d, $J=5,7$ Гц, $1H$), 4,98 (s, $2H$), 3,87 (h, $J=7,3$ Гц, $1H$), 2,29 (s, $3H$), 2,08 (s, $3H$), 2,06 (dd, $J=6,8$, $2,6$ Гц, $2H$), 1,97 (t, $J=9,5$ Гц, $2H$), 1,21 (s, $3H$).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,11 мин; API-MS 401,2 $[M+H]^+$.

Пример 37: 4-(3-амино-4-хлор-1H-индазол-5-ил)-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамид

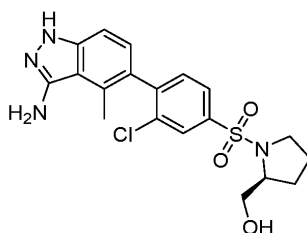


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 28, используя 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточное соединения 9) вместо (S)-(1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 22), с нагреванием при $150^\circ C$ в условиях микроволнового излучения в течение 30 мин.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,96 (s, 1H), 8,18 (d, $J=8,3$ Гц, $1H$), 7,75 (d, $J=1,4$ Гц, $1H$), 7,67 (dd, $J=8,0$, $1,7$ Гц, $1H$), 7,38 (d, $J=8,0$ Гц, $1H$), 7,30 (d, $J=8,5$ Гц, $1H$), 7,09 (d, $J=8,5$ Гц, $1H$), 6,63 (s, $1H$), 5,25 (s, $2H$), 3,46-3,37 (m, $1H$), 2,55 (dd, $J=6,9$, $2,9$ Гц, $2H$), 2,15 (s, $3H$), 2,10-2,03 (m, $2H$).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,39 мин; API-MS 475,1 $[M+H]^+$.

Пример 38: (S)-(1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанол

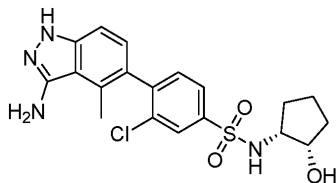


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 31, используя (S)-(1-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанол (промежуточное соединение 18) вместо 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,64 (s, 1H), 7,94 (t, $J=1,8$ Гц, $1H$), 7,84 (d, $J=8,6$ Гц, $1H$), 7,57 (d, $J=8,0$ Гц, $1H$), 7,13 (d, $J=8,5$ Гц, $1H$), 6,98 (d, $J=8,5$ Гц, $1H$), 5,03 (s, $2H$), 4,94-4,85 (m, $4H$), 3,67-3,54 (m, $2H$),

3,41-3,35 (m, 2H), 3,21 (d, J=6,9 Гц, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,83 (dd, J=10,8, 6,8 Гц, 2H), 1,52 (d, J=7,5 Гц, 2H).
(UPLC-MS, способ В) t_R 1,34 мин; API-MS 421,2 [M+H]⁺.

Пример 39: 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-хлор-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамид

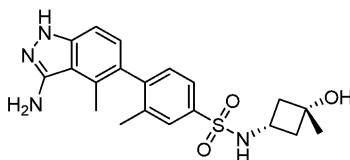


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 31, используя 4-бром-3-хлор-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамид (промежуточное соединение 38) вместо 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,62 (s, ¹H), 8,02 (dd, J=5,4, 1,8 Гц, ¹H), 7,87-7,81 (m, ¹H), 7,58 (d, J=8,0 Гц, ¹H), 7,51 (dd, J=8,0, 1,0 Гц, ¹H), 7,13 (d, J=8,5 Гц, ¹H), 6,96 (d, J=8,5 Гц, ¹H), 5,02 (s, 2H), 4,74 (dd, J=3,9, 1,6 Гц, ¹H), 3,86-3,77 (m, ¹H), 3,41-3,38 (m, ¹H), 2,33 (s, 3H), 1,70-1,58 (m, 2H), 1,54-1,41 (m, 3H), 1,37 (dd, J=12,7, 8,5 Гц, 1H).

(UPLC-MS, способ В) t_R 1,33 мин; API-MS 421,1 [M+H]⁺.

Пример 40: 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)-3-метилбензолсульфонамид

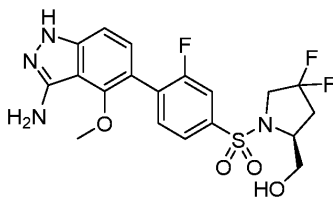


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 31, используя 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)-3-метилбензолсульфонамид (промежуточное соединение 53) вместо 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,56 (s, ¹H), 7,85 (d, J=5,9 Гц, ¹H), 7,71 (d, J=1, 6 Гц, ¹H), 7,63 (dd, J=7,9, 1,7 Гц, ¹H), 7,27 (d, J=7,9 Гц, ¹H), 7,11 (d, J=8,5 Гц, ¹H), 6,90 (d, J=8,5 Гц, ¹H), 4,97 (s, 2H), 4,93 (s, ¹H), 3,26 (d, J=7,9 Гц, ¹H), 2,28 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,04-1,95 (m, 2H), 1,82 (t, J=10,0 Гц, 2H), 1,12 (s, 3H).

(UPLC-MS, способ В) t_R 1,12 мин; API-MS 401,2 [M+H]⁺.

Пример 41: (S)-(1-((4-(3-амино-4-метокси-1H-индазол-5-ил)-3-фторфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол

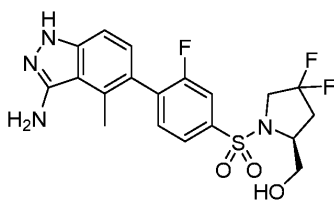


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 28, используя 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточное соединение 8) вместо 4-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточного соединения 5) и используя (S)-(1-((4-бром-3-фторфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол (промежуточное соединение 19) вместо (S)-(1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 22), с нагреванием при 150°C в условиях микроволнового излучения в течение 20 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,71 (s, ¹H), 7,84 (d, J=9,3 Гц, ¹H), 7,78 (dd, J=8,1, 1,5 Гц, ¹H), 7,71 (t, J=7,6 Гц, ¹H), 7,15 (d, J=8,5 Гц, ¹H), 7,08 (d, J=8,5 Гц, ¹H), 5,18 (s, 2H), 5,12 (t, J=5,6 Гц, ¹H), 3,98-3,89 (m, 2H), 3,74 (ddd, J=23,6, 13,0, 6,9 Гц, ¹H), 3,61 (t, J=4,9 Гц, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,35 (ddd, J=28,4, 15,9, 6,2 Гц, 2H).

(UPLC-MS, способ В) t_R 1,26 мин; API-MS 457,2 [M+H]⁺.

Пример 42: (S)-(1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-фторфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол

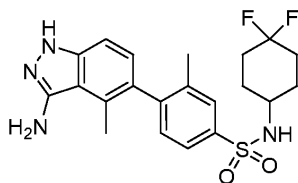


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 28, используя 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточное соединение 6) вместо 4-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточного соединения 5) и используя (S)-1-((4-бром-3-фторфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол (промежуточное соединение 19) вместо (S)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (промежуточное соединение 22), с нагреванием при 150°C в условиях микроволнового излучения в течение 20 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,65 (s, ^1H), 7,85 (dd, $J=9,2$, 1,8 Гц, ^1H), 7,78 (dd, $J=8,0$, 1,8 Гц, ^1H), 7,58 (t, $J=7,7$ Гц, ^1H), 7,16 (d, $J=8,6$ Гц, ^1H), 7,05 (d, $J=8,6$ Гц, ^1H), 5,13 (t, $J=5,7$ Гц, ^1H), 5,06 (s, 2H), 3,95 (q, $J=11,5$, 8,0 Гц, 2H), 3,74 (ddd, $J=23,4$, 13,0, 7,0 Гц, ^1H), 3,62 (t, $J=5,1$ Гц, 2H), 2,44-2,40 (m, 3H), 2,41-2,29 (m, 2H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,26 мин; API-MS 441,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

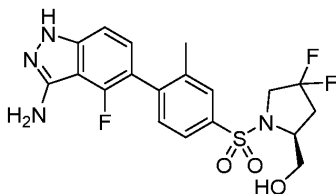
Пример 43: 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-3-метилбензолсульфонамид



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 1, используя 4-бром-N-(4,4-дифторциклогексил)-3-метилбензолсульфонамид (промежуточное соединение 66) вместо 1-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)-3,3-диметилазетидина (промежуточного соединения 25).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,50 мин; API-MS 435,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

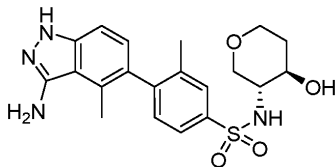
Пример 44: (S)-1-((4-(3-амино-4-фтор-1H-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 28, используя 4-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточное соединение 7) вместо 4-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточного соединения 5), с нагреванием при 150°C в условиях микроволнового излучения в течение 20 мин.

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,30 мин; API-MS 441,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

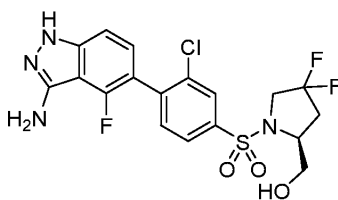
Пример 45: 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-((3R,4R)-4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)-3-метилбензолсульфонамид



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 1, используя 4-бром-N-((3R,4R)-4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)-3-метилбензолсульфонамид (промежуточное соединение 57) вместо 1-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)-3,3-диметилазетидина (промежуточного соединения 25).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,22 мин; API-MS 417,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 46: (S)-1-((4-(3-амино-4-фтор-1H-индазол-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол

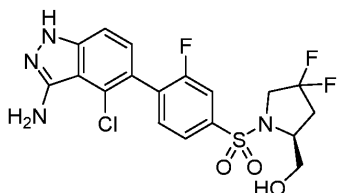


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 28, используя 4-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)-1Н-индазол-3-амин (промежуточное соединение 7) вместо 4-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)-1Н-индазол-3-амин (промежуточного соединения 5) и используя (S)-1-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол (промежуточное соединение 17) вместо (S)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 22), с нагреванием при 150°C в условиях микроволнового излучения в течение 20 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,93 (s, ^1H), 8,07 (d, $J=1,9$ Гц, ^1H), 7,95-7,90 (m, ^1H), 7,70 (d, $J=8,1$ Гц, ^1H), 7,20-7,13 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 5,13 (t, $J=5,7$ Гц, ^1H), 4,01-3,95 (m, 2H), 3,75 (ddd, $J=23,3, 13,0, 7,0$ Гц, ^1H), 3,62 (t, $J=5,2$ Гц, 2H), 2,40 (ddt, $J=18,9, 14,5, 7,3$ Гц, 2H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,32 мин; API-MS 461,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 47: (S)-1-((4-(3-амино-4-хлор-1Н-индазол-5-ил)-3-фторфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол

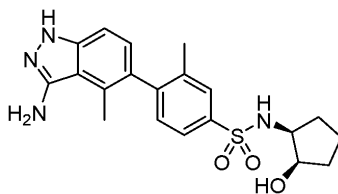


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 28, используя (S)-1-((4-бром-3-фторфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол (промежуточное соединение 19) вместо (S)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 22), с нагреванием при 150°C в условиях микроволнового излучения в течение 20 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,03 (s, ^1H), 7,89 (dd, $J=9,2, 1,8$ Гц, ^1H), 7,81 (dd, $J=8,0, 1,8$ Гц, ^1H), 7,70-7,63 (m, ^1H), 7,33 (d, $J=8,5$ Гц, ^1H), 7,21 (d, $J=8,5$ Гц, ^1H), 5,32 (s, 2H), 5,13 (t, $J=5,7$ Гц, ^1H), 3,99-3,93 (m, 2H), 3,75 (ddd, $J=23,0, 13,0, 7,1$ Гц, ^1H), 3,62 (t, $J=5,1$ Гц, 2H), 2,46-2,31 (m, 2H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,31 мин; API-MS 461,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 48: 4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-N-((1S,2R)-2-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфонамид

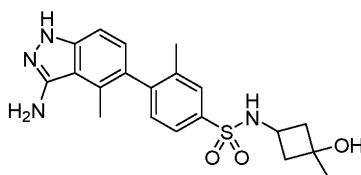


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 31, используя 4-бром-N-((1S,2R)-2-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфонамид (промежуточное соединение 51) вместо 4-бром-N-((1S,3S)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9). Нагревание проводили с помощью микроволнового излучения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,56 (s, ^1H), 7,80-7,77 (m, ^1H), 7,70 (dt, $J=7,9, 2,4$ Гц, ^1H), 7,27 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,11 (d, $J=8,5$ Гц, ^1H), 6,91 (d, $J=8,5$ Гц, ^1H), 4,98 (s, 2H), 4,67 (d, $J=4,0$ Гц, ^1H), 3,80 (dd, $J=5,2, 3,3$ Гц, ^1H), 3,32-3,26 (m, ^1H), 2,29 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,69-1,57 (m, 2H), 1,52-1,41 (m, 3H), 1,36 (td, $J=12,1, 11,5, 7,1$ Гц, ^1H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,28 мин; API-MS 401,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 49: 4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-N-(3-этил-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамид

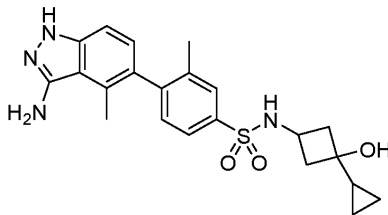


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 31, используя 4-

бром-N-(3-этил-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамид (промежуточное соединение 62) вместо 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9).

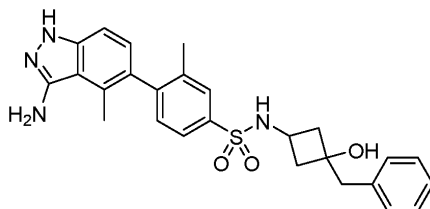
(UPLC-MS, способ B) t_R 1,32 мин; API-MS 415,2 $[M+H]^+$.

Пример 50: 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-(3-циклопропил-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамид



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 31, используя 4-бром-N-(3-циклопропил-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамид (промежуточное соединение 61) вместо 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9). (UPLC-MS, способ B) t_R 1,33 мин; API-MS 427,2 $[M+H]^+$.

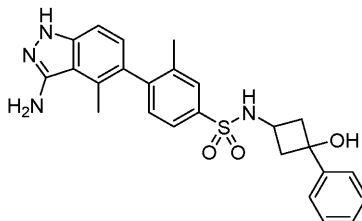
Пример 51: 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-(3-бензил-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамид



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 31, используя N-(3-бензил-3-гидроксициклобутил)-4-бром-3-метилбензолсульфонамид (промежуточное соединение 70) вместо 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,50 мин; API-MS 477,2 $[M+H]^+$.

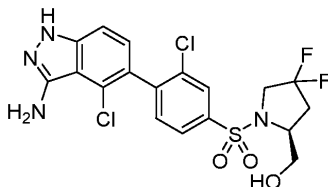
Пример 52: 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-(3-гидрокси-3-фенилциклобутил)-3-метилбензолсульфонамид



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 31, используя 4-бром-N-(3-гидрокси-3-фенилциклобутил)-3-метилбензолсульфонамид (промежуточное соединение 64) вместо 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,46 мин; API-MS 463,2 $[M+H]^+$.

Пример 53: (S)-(1-((4-(3-амино-4-хлор-1H-индазол-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол

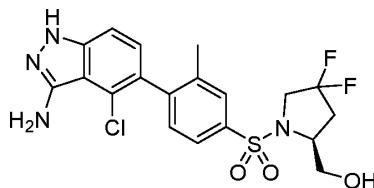


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 28, используя (S)-(1-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол (промежуточное соединение 17) вместо (S)-(1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 22), с нагреванием при 150°C в условиях микроволнового излучения в течение 20 мин.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,01 (s, 1H), 8,07 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,95-7,91 (m, 1H), 7,64 (dd, $J=8,0$, 1,1 Гц, 1H), 7,32 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,13 (dd, $J=8,5$, 0,8 Гц, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,14 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,01-3,95 (m, 2H), 3,75 (ddd, $J=23,5$, 13,0, 6,9 Гц, 4H), 3,62 (t, $J=5,1$ Гц, 2H), 2,45-2,34 (m, 2H).

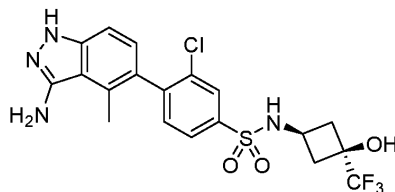
(UPLC-MS, способ В) t_R 1,35 мин; API-MS 477,1 $[M+H]^+$.

Пример 54: (S)-1-((4-(3-амино-4-хлор-1Н-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 28, с применением (S)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола (промежуточное соединение 20) вместо (S)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 22), с нагреванием при 150°C в условиях микроволнового излучения в течение 30 мин. (UPLC-MS, способ В) t_R 1,42 мин; API-MS 457,1 $[M+H]^+$.

Пример 55: 4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамид

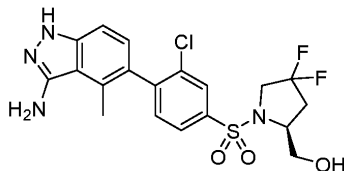


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 31, используя 4-бром-3-хлор-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамид (промежуточное соединение 39) вместо 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), с нагреванием при 150°C в условиях микроволнового излучения в течение 30 мин.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,63 (s, 1H), 8,37 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,93 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,80 (dd, $J=8,0, 1,9$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,13 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,96 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,50-3,41 (m, 1H), 2,60-2,56 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,12-2,03 (m, 2H).

(UPLC-MS, способ В) t_R 1,28 мин; API-MS 475,1 $[M+H]^+$.

Пример 56: (S)-1-((4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол

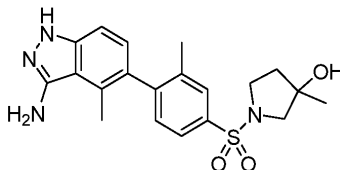


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 31, используя (S)-1-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол (промежуточное соединение 17) вместо 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), с нагреванием при 150°C в условиях микроволнового излучения в течение 30 мин.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,63 (s, 1H), 8,04 (dd, $J=4,2, 1,9$ Гц, 1H), 7,89 (ddd, $J=8,0, 3,6, 1,9$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,13 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,95 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,13 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,98-3,89 (m, 2H), 3,74 (ddd, $J=24,0, 13,1, 6,9$ Гц, 1H), 3,62 (t, $J=5,2$ Гц, 2H), 2,44-2,33 (m, 2H), 2,32 (d, $J=1,2$ Гц, 3H).

(UPLC-MS, способ В) t_R 1,40 мин; API-MS 457,1 $[M+H]^+$.

Пример 57: 1-((4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-3-метилпирролидин-3-ол

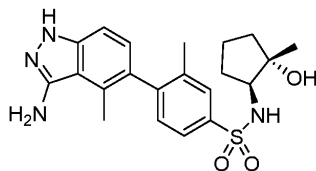


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 31, используя 1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)-3-метилпирролидин-3-ол (промежуточное соединение 32) вместо 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), с нагреванием при 150°C в условиях микроволнового излучения в течение 30 мин.

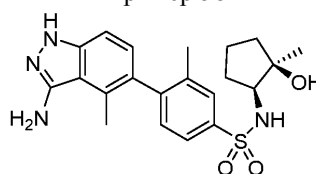
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,50 (s, ^1H), 7,66 (s, ^1H), 7,57 (dd, $J=7,9, 1,8$ Гц, ^1H), 7,24 (d, $J=7,9$ Гц, ^1H), 7,07-7,01 (m, ^1H), 6,84 (d, $J=8,5$ Гц, ^1H), 4,91 (s, 2H), 4,70 (s, ^1H), 3,26-3,23 (m, 2H), 3,12-2,99 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,68 (dt, $J=11,0, 5,2$ Гц, ^1H), 1,57 (dt, $J=12,5, 8,6$ Гц, 1H), 1,06 (s, 3H).

(UPLC-MS, способ В) t_R 1,32 мин; API-MS 401,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 58: 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-((1S,2S)-2-гидрокси-2-метилциклопентил)-3-метилбензолсульфонамид и пример 59: 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-((1S,2R)-2-гидрокси-2-метилциклопентил)-3-метилбензолсульфонамид



Пример 58



Пример 59

Стадия 1: 4-бром-3-метил-N-(2-оксоциклопентил)бензолсульфонамид.

Раствор 4-бром-N-((1S,2R)-2-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 51) (104 мг, 0,311 ммоль) в DCM (3 мл) при к.т. обрабатывали с периодином Десса-Мартина (198 мг, 0,467 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали на целите и очищали с помощью FCC с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ В) t_R 1,63 мин; API-MS 332,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 4-бром-N-((1S,2S)-2-гидрокси-2-метилциклопентил)-3-метилбензолсульфонамид и 4-бром-N-((1S,2R)-2-гидрокси-2-метилциклопентил)-3-метилбензолсульфонамид (смесь диастереоизомеров).

Раствор 4-бром-3-метил-N-(2-оксоциклопентил)бензолсульфонамида (81 мг, 0,24 ммоль) в THF (24 мл) при 0°C обрабатывали раствором метилмагния бромида (3,0M, 98 мкл, 0,29 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 3 ч. LCMS анализ показал образование продукта (массы в виде M-18 и M+23). Реакционную смесь гасили нас. водн. раствором хлорида аммония, разбавляли DCM и пропускали через разделитель фаз. Слой DCM концентрировали и очищали с помощью FCC с получением 4-бром-N-((1S,2R)-2-гидрокси-2-метилциклопентил)-3-метилбензолсульфонамида (основной) и 4-бром-N-((1S,2S)-2-гидрокси-2-метилциклопентил)-3-метилбензолсульфонамида (второстепенный) в виде неразделимой смеси в примерном соотношении 2:1. (UPLC-MS, способ В) t_R 1,59 мин (основной) и 1,69 мин (второстепенный); API-MS 371,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Стадия 3: 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-((1S,2S)-2-гидрокси-2-метилциклопентил)-3-метилбензолсульфонамид и 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-((1S,2R)-2-гидрокси-2-метилциклопентил)-3-метилбензолсульфонамид.

Указанные в заголовке соединения получали способом, аналогичным для примера 31, используя смесь 4-бром-N-((1S,2R)-2-гидрокси-2-метилциклопентил)-3-метилбензолсульфонамида (основной) и 4-бром-N-((1S,2S)-2-гидрокси-2-метилциклопентил)-3-метилбензолсульфонамида (второстепенный) со стадии 2 вместо 4-бром-N-((1S,3S)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), с нагреванием при 150°C в условиях микроволнового излучения в течение 30 мин.

Пример 58: 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-((1S,2S)-2-гидрокси-2-метилциклопентил)-3-метилбензолсульфонамид (второстепенный продукт).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,56 (s, 1H), 7,80 (s, ^1H), 7,70 (d, $J=7,9$ Гц, ^1H), 7,46-7,41 (m, ^1H), 7,26 (d, $J=7,9$ Гц, ^1H), 7,11 (d, $J=8,4$ Гц, ^1H), 6,90 (d, $J=8,5$ Гц, ^1H), 4,97 (s, 2H), 4,32 (s, ^1H), 3,09 (t, $J=8,9$ Гц, ^1H), 2,27 (s, 3H), 2,11 (s, ^1H), 2,07 (s, 3H), 1,58-1,54 (m, 2H), 1,48-1,46 (m, 2H), 1,38-1,30 (m, 1H), 1,04 (s, 3H).

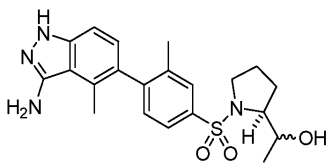
(UPLC-MS, способ В) t_R 1,38 мин; API-MS 415,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 59: 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-((1S,2R)-2-гидрокси-2-метилциклопентил)-3-метилбензолсульфонамид (основной продукт).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,57 (s, ^1H), 7,74 (s, ^1H), 7,68-7,63 (m, ^1H), 7,43 (d, $J=9, 0$ Гц, ^1H), 7,28 (d, $J=7,9$ Гц, 4H), 7,11 (d, $J=8,5$ Гц, ^1H), 6,91 (d, $J=8,5$ Гц, ^1H), 4,98 (s, 2H), 4,42 (s, ^1H), 3,25 (q, $J=8,0$ Гц, ^1H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (s, ^1H), 2,08 (s, 3H), 1,73 (dt, $J=13,6, 7,3$ Гц, ^1H), 1,51 (s, 2H), 1,21-1,13 (m, 2H), 1,11 (s, 3H).

(UPLC-MS, способ В) t_R 1,29 мин; API-MS 415,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 60: 1-((S)-1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)этан-1-ол

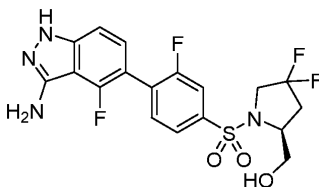


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 31, используя 1-((S)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)этан-1-ол (промежуточное соединение 16) вместо 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), с нагреванием при 150°C в условиях микроволнового излучения в течение 30 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,58 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,68 (dd, J=7,9, 1,8 Гц, 1H), 7,33 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,12 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,92 (dd, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,73 (dd, J=6,9, 4,9 Гц, 1H), 3,92-3,81 (m, 1H), 3,51 (dt, J=8,1, 3,9 Гц, 1H), 3,31-3,22 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,94-1,65 (m, 2H), 1,39-1,22 (m, 2H), 1,11-1,05 (m, 3H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,29 мин; API-MS 415,2 [M+H]⁺.

Пример 61: (S)-1-((4-(3-амино-4-фтор-1H-индазол-5-ил)-3-фторфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол

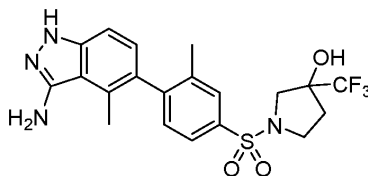


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 28, используя 4-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточное соединение 7) вместо 4-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточное соединение 5), и с применением (S)-1-((4-бром-3-фторфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола (промежуточное соединение 19) вместо (S)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 22), с нагреванием при 150°C в условиях микроволнового излучения в течение 20 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,95 (s, 1H), 7,89 (dd, J=9,5, 1,7 Гц, 1H), 7,81 (dd, J=8,1, 1,8 Гц, 1H), 7,76-7,71 (m, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,18 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,13 (t, J=5,7 Гц, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,75 (ddd, J=20,3, 12,8, 7,2 Гц, 1H), 3,62 (t, J=5,1 Гц, 2H), 2,45-2,30 (m, 2H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,29 мин; API-MS 445,1 [M+H]⁺.

Пример 62: 1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-3-(трифторметил)пирролидин-3-ол

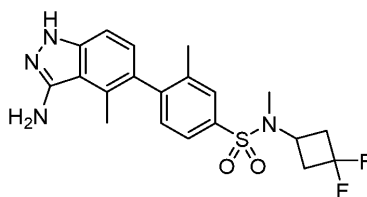


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 28, используя 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточное соединение 6) вместо 4-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточного соединения 5) и используя 1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)-3-(трифторметил)пирролидин-3-ол (промежуточное соединение 27) вместо (S)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 22), с нагреванием при 150°C в условиях микроволнового излучения в течение 20 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,57 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68 (dt, J=7,9, 2,0 Гц, 1H), 7,34 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,12 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,90 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,55-3,49 (m, 1H), 3,47 (dd, J=11,4, 2,4 Гц, 1H), 3,33-3,28 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,00-1,92 (m, 2H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,35 мин; API-MS 455,2 [M+H]⁺.

Пример 63: 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-(3,3-дифторциклобутил)-N,3-диметилбензолсульфонамид

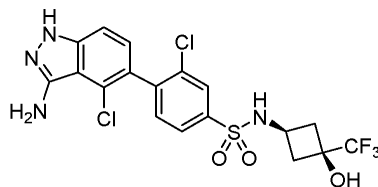


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 28, используя 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-3-амин (промежуточное соединение 6) вместо 4-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-3-амин (промежуточного соединения 5) и используя 4-бром-N-(3,3-дифторциклобутил)-N,3-диметилбензолсульфонамид (промежуточное соединение 60) вместо (S)-(1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 22), с нагреванием при 150°C в условиях микроволнового излучения в течение 1 ч.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,57 (s, ^1H), 7,73 (d, $J=1,7$ Гц, ^1H), 7,64 (dd, $J=7,9, 1,7$ Гц, ^1H), 7,34 (d, $J=8,0$ Гц, ^1H), 7,11 (d, $J=8,5$ Гц, ^1H), 6,91 (d, $J=8,5$ Гц, ^1H), 4,98 (s, 2H), 3,89 (tdd, $J=8,0, 4,7, 1,4$ Гц, ^1H), 2,83-2,73 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

(UPLC-MS, способ В) t_R 1,44 мин; API-MS 421,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 64: 4-(3-амино-4-хлор-1Н-индазол-5-ил)-3-хлор-N-((1S,3S)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамид

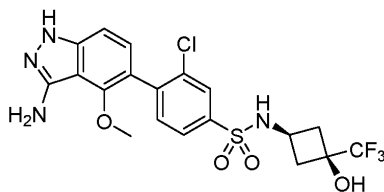


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 28, используя 4-бром-3-хлор-N-((1S,3S)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамид (промежуточное соединение 39) вместо 4-бром-N-((1S,3S)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), с нагреванием при 150°C в условиях микроволнового излучения в течение 20 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,01 (s, 1H), 8,40 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,95 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,83 (dd, $J=8,0, 1,9$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,44 (dt, $J=16,4, 8,2$ Гц, 1H), 2,57 (dd, $J=12,9, 8,0$ Гц, 2H), 2,13-2,02 (m, 2H).

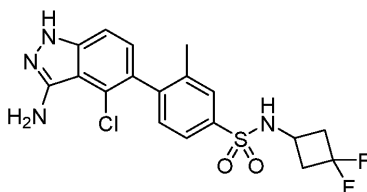
(UPLC-MS, способ В) t_R 1,52 мин; API-MS 495,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 65: 4-(3-амино-4-метокси-1Н-индазол-5-ил)-3-хлор-N-((1S,3S)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамид



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 28, используя 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-3-амин (промежуточное соединение 8) вместо 4-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-3-амин (промежуточного соединения 5) и используя 4-бром-3-хлор-N-((1S,3S)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамид (промежуточное соединение 39) вместо (S)-(1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 22), с нагреванием при 150°C в условиях микроволнового излучения в течение 20 мин. (UPLC-MS, способ В) t_R 1,45 мин; API-MS 491,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 66: 4-(3-амино-4-хлор-1Н-индазол-5-ил)-N-(3,3-дифторциклобутил)-3-метилбензолсульфонамид

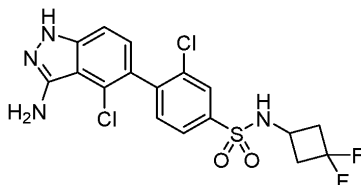


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 28, используя 4-бром-N-(3,3-дифторциклобутил)-3-метилбензолсульфонамид (промежуточное соединение 59) вместо (S)-

(1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 22), с нагреванием при 150°C в условиях микроволнового излучения в течение 30 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,95 (s, 1H), 8,18 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,76 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,68 (dd, J=7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,38 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,10 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,67-3,56 (m, 1H), 2,75 (tdd, J=14,5, 8,0, 3,9 Гц, 2H), 2,46-2,29 (m, 2H), 2,15 (s, 3H). (UPLC-MS, способ B) t_R 1,53 мин; API-MS 427,1 [M+H]⁺.

Пример 67: 4-(3-амино-4-хлор-1H-индазол-5-ил)-3-хлор-N-(3,3-дифторциклобутил)бензолсульфонамид

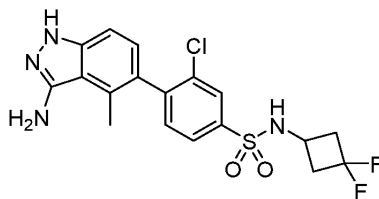


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 28, используя 4-бром-N-(3,3-дифторциклобутил)-3-хлорбензолсульфонамид (промежуточное соединение 58) вместо (S)-(1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 22), с нагреванием при 150°C в условиях микроволнового излучения в течение 30 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,00 (s, 1H), 8,40 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,97-7,92 (m, 1H), 7,63 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,20-7,13 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 3,72-3,62 (m, 1H), 2,80 (tdd, J=13,3, 8,1, 5,5 Гц, 2H), 2,48-2,36 (m, 2H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,55 мин; API-MS 447,1 [M+H]⁺.

Пример 68: 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-хлор-N-(3,3-дифторциклобутил)бензолсульфонамид

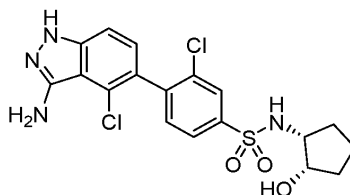


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 31, используя 4-бром-N-(3,3-дифторциклобутил)-3-хлорбензолсульфонамид (промежуточное соединение 58) вместо 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида (промежуточного соединения 9), с нагреванием в условиях микроволнового излучения при 150°C в течение 30 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,95 (s, 1H), 8,18 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,76 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,68 (dd, J=7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,38 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,10 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,67-3,56 (m, 1H), 2,75 (tdd, J=14,5, 8,0, 3,9 Гц, 2H), 2,46-2,29 (m, 2H), 2,15 (s, 3H).

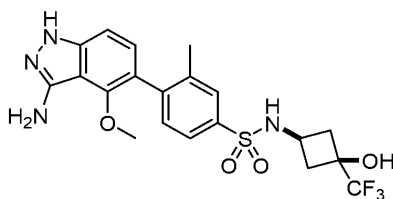
(UPLC-MS, способ B) t_R 1,49 мин; API-MS 427,1 [M+H]⁺.

Пример 69: 4-(3-амино-4-хлор-1H-индазол-5-ил)-3-хлор-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамид



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 28, используя 4-бром-3-хлор-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамид (промежуточное соединение 38) вместо (S)-(1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 22), и нагреванием при 150°C в условиях микроволнового излучения в течение 30 мин. После проведения FCC продукт дополнительно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (способ 1) с последующим пропусканием полученного продукта через SPE PL-HCO₃ МР-смолы Stratospheres Varian Inc. с получением указанного в заголовке соединения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,39 мин; API-MS 441,0 [M+H]⁺.

Пример 70: 4-(3-амино-4-метокси-1H-индазол-5-ил)-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамид

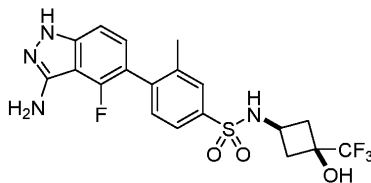


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 28, используя 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточное соединение 8) вместо 4-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточного соединения 5) и используя 4-бром-N-((1S,3S)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамид (промежуточное соединение 9) вместо (S)-(1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 22), с нагреванием при 150°C в условиях микроволнового излучения в течение 30 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,62 (s, 1H), 8,15 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,73 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,66 (dd, J=8,0, 1,7 Гц, 1H), 7,46 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,06-6,98 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,43-3,39 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,49-2,45 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,09-2,00 (m, 2H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,28 мин; API-MS 471,0 [M+H]⁺.

Пример 71: 4-(3-амино-4-фтор-1H-индазол-5-ил)-N-((1S,3S)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамид

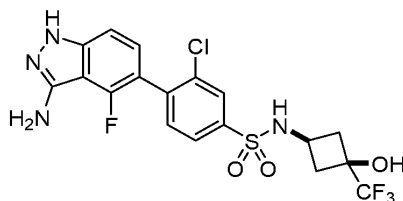


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 28, используя 4-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточное соединение 7) вместо 4-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточное соединение 5) и используя 4-бром-N-((1S,3S)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамид (промежуточное соединение 9) вместо (S)-(1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 22), с нагреванием при 150°C в условиях микроволнового излучения в течение 30 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 10,10 (s, 1H), 7,80 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,72 (dd, J=8,0, 1,7 Гц, 1H), 7,47 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,23-7,17 (m, 2H), 6,14 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,42 (s, 1H), 3,64-3,52 (m, 1H), 2,75-2,67 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,10 (dddd, J=12,7, 6,5, 2,7, 1,3 Гц, 2H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,37 мин; API-MS 459,0 [M+H]⁺.

Пример 72: 4-(3-амино-4-фтор-1H-индазол-5-ил)-3-хлор-N-((1S,3S)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамид

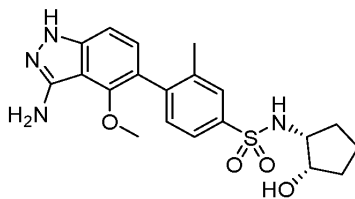


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 28, используя 4-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточное соединение 7) вместо 4-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточного соединения 5) и используя 4-бром-3-хлор-N-((1S,3S)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамид (промежуточное соединение 39) вместо (S)-(1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 22), с нагреванием при 150°C в условиях микроволнового излучения в течение 30 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,93 (s, 1H), 8,40 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,95 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,83 (dd, J=8,1, 1,9 Гц, 1H), 7,69 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,21-7,12 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,48-3,41 (m, 1H), 2,58 (ddd, J=11,1, 8,1, 3,0 Гц, 2H), 2,11-2,03 (m, 2H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,39 мин; API-MS 479,1 [M+H]⁺.

Пример 73: 4-(3-амино-4-метокси-1H-индазол-5-ил)-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфонамид

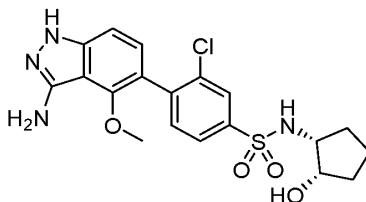


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 28, используя 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточное соединение 8) вместо 4-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточного соединения 5) и используя 4-бром-3-метил-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамид (промежуточное соединение 41) вместо (S)-(1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 22), с нагреванием при 150°C в условиях микроволнового излучения в течение 30 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,61 (s, 1H), 7,79 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,71 (dd, J=8,0, 1,7 Гц, 1H), 7,41 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,05-6,98 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,66 (d, J=4,0 Гц, 1H), 3,79 (dt, J=4,3, 2,2 Гц, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,32-3,29 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,61 (tt, J=13,0, 6,1 Гц, 2H), 1,52-1,38 (m, 3H), 1,38-1,31 (m, 1H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,23 мин; API-MS 417,2 [M+H]⁺.

Пример 74: 4-(3-амино-4-метокси-1H-индазол-5-ил)-3-хлор-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамид

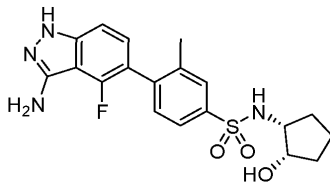


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 28, используя 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточное соединение 8) вместо 4-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточного соединения 5) и используя 4-бром-3-хлор-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамид (промежуточное соединение 38) вместо (S)-(1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 22), с нагреванием при 150°C в условиях микроволнового излучения в течение 30 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,68 (s, 1H), 8,02 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,85 (dd, J=8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,62 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,57 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,05 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,74 (d, J=4,0 Гц, 1H), 3,84-3,77 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,39-3,36 (m, 1H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,53-1,32 (m, 4H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,29 мин; API-MS 437,1 [M+H]⁺.

Пример 75: 4-(3-амино-4-фтор-1H-индазол-5-ил)-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфонамид

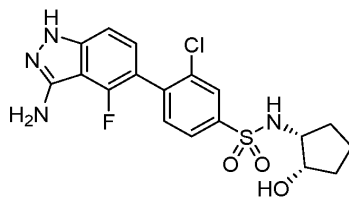


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 28, используя 4-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточное соединение 7) вместо 4-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточного соединения 5) и используя 4-бром-3-метил-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамид (промежуточное соединение 41) вместо (S)-(1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 22), с нагреванием при 150°C в условиях микроволнового излучения в течение 30 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,86 (s, 1H), 7,81 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,73 (dd, J=8,0, 1,7 Гц, 1H), 7,41 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,32 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,68 (d, J=4,0 Гц, 1H), 3,81 (tq, J=4,3, 2,1 Гц, 1H), 3,31-3,27 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,63 (dt, J=12,9, 8,2, 3,6 Гц, 2H), 1,47 (ddd, J=14,2, 8,7, 5,1 Гц, 3H), 1,41-1,31 (m, 1H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,27 мин; API-MS 405,1 [M+H]⁺.

Пример 76: 4-(3-амино-4-фтор-1H-индазол-5-ил)-3-хлор-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамид

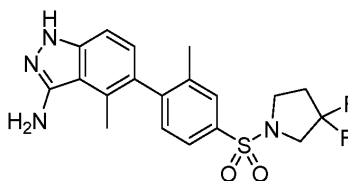


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 28, используя 4-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточное соединение 7) вместо 4-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточного соединения 5) и используя 4-бром-3-хлор-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамид (промежуточное соединение 38) вместо (S)-(1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 22), с нагреванием при 150°C в условиях микроволнового излучения в течение 30 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,91 (s, 1H), 8,04 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,87 (dd, J=8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,66-7,59 (m, 2H), 7,20-7,13 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 4,75 (d, J=4, 0 Гц, 1H), 3,85-3,77 (m, 1H), 3,40-3,32 (m, 1H), 1,63 (qt, J=7,5, 3,4 Гц, 2H), 1,52-1,41 (m, 3H), 1,41-1,34 (m, 1H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,31 мин; API-MS 425,1 [M+H]⁺.

Пример 77: 5-(4-((3,3-дифторпирролидин-1-ил)сульфонил)-2-метилфенил)-4-метил-1H-индазол-3-амин

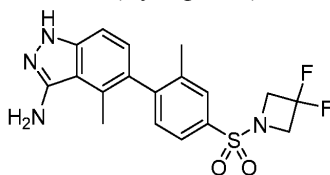


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 28, используя 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточное соединение 6) вместо 4-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточного соединения 5) и используя 1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)-3,3-дифторпирролидин (промежуточное соединение 30) вместо (S)-(1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 22), с нагреванием при 150°C в условиях микроволнового излучения в течение 20 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,58 (s, 1H), 7,80 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,70 (dd, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,36 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,12 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,92 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,65 (t, J=13,0 Гц, 2H), 3,43 (t, J=1,3 Гц, 2H), 2,37 (tt, J=14,3, 7,3 Гц, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,84 мин; API-MS 407,2 [M+H]⁺.

Пример 78: 5-(4-((3,3-дифторазетидин-1-ил)сульфонил)-2-метилфенил)-4-метил-1H-индазол-3-амин

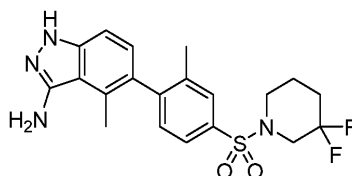


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 28, используя 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточное соединение 6) вместо 4-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточного соединения 5) и используя 1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)-3,3-дифторазетидин (промежуточное соединение 28) вместо (S)-(1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 22), с нагреванием при 150°C в условиях микроволнового излучения в течение 20 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,59 (s, 1H), 7,86 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,76 (dd, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,42 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,13 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,93 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,32 (t, J=12,8 Гц, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,78 мин; API-MS 393,1 [M+H]⁺.

Пример 79: 5-(4-((3,3-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)-2-метилфенил)-4-метил-1H-индазол-3-амин

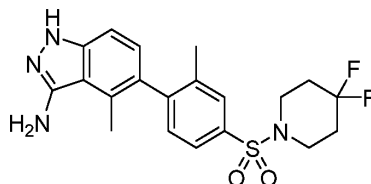


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 28, используя 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточное соединение 6) вместо 4-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточного соединения 5) и используя 1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)-3,3-дифторпиперидин (промежуточное соединение 29) вместо (S)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 22), с нагреванием при 150°C в условиях микроволнового излучения в течение 20 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,58 (s, 1H), 7,74 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,64 (dd, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,35 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,12 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,91 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,40-3,34 (m, 2H), 3,12-3,05 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,99 (dq, J=13,8, 6,8, 6,2 Гц, 2H), 1,74 (p, J=6,5 Гц, 2H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,88 мин; API-MS 421,2 [M+H]⁺.

Пример 80: 5-(4-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)-2-метилфенил)-4-метил-1H-индазол-3-амин

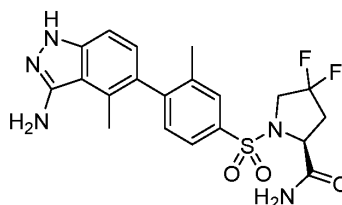


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 28, используя 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточное соединение 6) вместо 4-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточного соединения 5) и используя 1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпиперидин (промежуточное соединение 33) вместо (S)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 22), с нагреванием при 150°C в условиях микроволнового излучения в течение 20 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,58 (s, 1H), 7,73 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,64 (dd, J=7,9, 1,8 Гц, 1H), 7,37 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,12 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,94 (d, J=8, 5 Гц, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,19-3,10 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,15-2,03 (m, 7H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,88 мин; API-MS 421,2 [M+H]⁺.

Пример 81: (S)-1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-карбоксамид

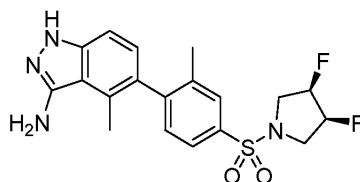


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 28, используя 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточное соединение 6) вместо 4-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточного соединения 5) и используя (S)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-карбоксамид (промежуточное соединение 23) вместо (S)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 22), с нагреванием при 150°C в условиях микроволнового излучения в течение 20 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,58 (s, 1H), 7,86 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,76 (dd, J=7,9, 1,8 Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,13 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,91 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,33-4,26 (m, 1H), 3,86 (dd, J=13,4, 8,1 Гц, 2H), 2,48-2,32 (m, 2H), 2,28 (d, J=1,1 Гц, 3H), 2,12 (s, 3H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,53 мин; API-MS 450,2 [M+H]⁺.

Пример 82: мезо-5-(4-(((3R,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)сульфонил)-2-метилфенил)-4-метил-1H-индазол-3-амин

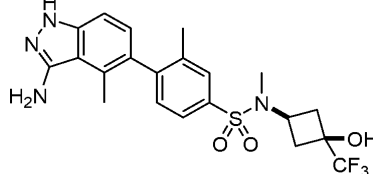


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 28, используя 4-метил-5-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточное соединение 6) вместо 4-хлор-5-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточного соединения 5) и используя мезо-(3R,4S)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)-3,4-дифторпирролидин (промежуточное соединение 11) вместо (S)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 22), с нагреванием при 150°C в условиях микроволнового излучения в течение 20 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,58 (s, 1H), 7,79 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,70 (dd, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,35 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,12 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,91 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,33-5,23 (m, 1H), 5,17 (dt, J=12,5, 4,5 Гц, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,67 (ddd, J=21,2, 11,5, 5,4 Гц, 2H), 3,49-3,35 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,64 мин; API-MS 407,2 [M+H]⁺.

Пример 83: 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-N,3-диметилбензолсульфонамид

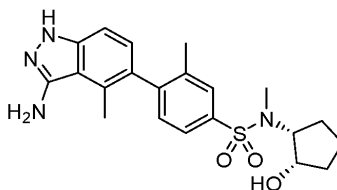


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 28, используя 4-метил-5-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточное соединение 6) вместо 4-хлор-5-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточного соединения 5) и используя 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-N,3-диметилбензолсульфонамид (промежуточное соединение 63) вместо (S)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 22), с нагреванием при 150°C в условиях микроволнового излучения в течение 3 0 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,57 (s, 1H), 7,69 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,34 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,11 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,91 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,77 (p, J=8,4 Гц, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,60-2,52 (m, 2H), 2,36-2,28 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,37 мин; API-MS 4 69,2 [M+H]⁺.

Пример 84: 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)-N,3-диметилбензолсульфонамид

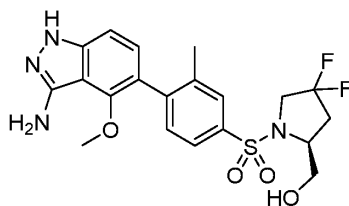


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 28, используя 4-метил-5-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточное соединение 6) вместо 4-хлор-5-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточного соединения 5) и используя 4-бром-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)-N,3-диметилбензолсульфонамид (промежуточное соединение 47) вместо (S)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 22), с нагреванием при 150°C в условиях микроволнового излучения в течение 20 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,57 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,63 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8, 0 Гц, 1H), 7,11 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,92 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,83 (d, J=4,1 Гц, 1H), 4,02 (q, J=3,7, 3,2 Гц, 1H), 3,83 (ddt, J=12,2, 7,7, 4,1 Гц, 1H), 2,88 (d, J=1,5 Гц, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,70 (dtd, J=16,6, 13,0, 12,2, 8,0 Гц, 3H), 1,44 (dd, J=12,9, 3,6 Гц, 2H), 1,28-1,20 (m, 1H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,29 мин; API-MS 415,3 [M+H]⁺.

Пример 85: (S)-1-((4-(3-амино-4-метокси-1H-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол

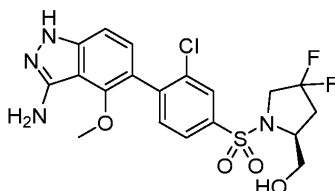


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 28, используя 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточное соединение 8) вместо 4-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточного соединения 5) и используя (S)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол (промежуточное соединение 20) вместо (S)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 22), с нагреванием при 150°C в условиях микроволнового излучения в течение 20 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,62 (s, 1H), 7,82 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,73 (dd, J=8,0, 1,8 Гц, 1H), 7,48 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,01 (q, J=8,5 Гц, 2H), 5,12 (s, 2H), 5,10 (d, J=5,7 Гц, 1H), 3,92-3,77 (m, 2H), 3,77-3,67 (m, 1H), 3,60 (dp, J=10,9, 6,1 Гц, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,46-2,25 (m, 2H), 2,24 (s, 3H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,27 мин; API-MS 453,2 [M+H]⁺.

Пример 86: (S)-1-((4-(3-амино-4-метокси-1H-индазол-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол

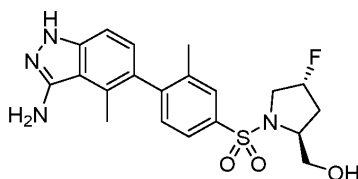


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 28, используя 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточное соединение 8) вместо 4-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточного соединения 5) и используя (S)-1-((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол (промежуточное соединение 17) вместо (S)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 22), с нагреванием при 150°C в условиях микроволнового излучения в течение 20 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,68 (s, 1H), 8,04 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,89 (dd, J=8,1, 1,9 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,04 (d, J=0,9 Гц, 2H), 5,17-5,13 (m, 2H), 5,12 (d, J=5,7 Гц, 1H), 3,99-3,91 (m, 2H), 3,75 (dq, J=17,6, 6,5 Гц, 1H), 3,62 (t, J=5,1 Гц, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,36 (dddd, J=20,5, 16,6, 13,2, 7,1 Гц, 2H).

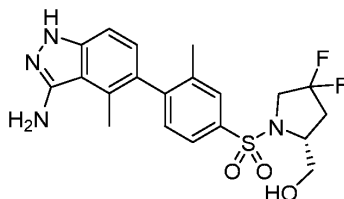
(UPLC-MS, способ B) t_R 1,29 мин; API-MS 473,2 [M+H]⁺.

Пример 87: ((2S,4R)-1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4-фторпирролидин-2-ил)метанол



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 31, используя ((2S,4R)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)-4-фторпирролидин-2-ил)метанол (промежуточное соединение 71) вместо 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензол-сульфонамида (промежуточного соединения 9), с нагреванием в условиях микроволнового излучения. (UPLC-MS, способ B) t_R 1,20 мин; API-MS 419,2 [M+H]⁺.

Пример 88: (R)-1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол



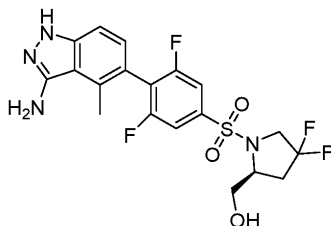
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 31, используя (R)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол (промежуточное соеди-

нение 72) вместо 4-бром-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензол-сульфонамида (промежуточного соединения 9), с нагреванием в условиях микроволнового излучения. Очистка с помощью FCC с последующей кристаллизацией из iPrOH/воды (7:1) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,55 (s, ^1H), 7,82 (dd, $J=3,8, 1,9$ Гц, ^1H), 7,72 (ddd, $J=7,9, 3,9, 2,2$ Гц, ^1H), 7,33 (d, $J=8,0$ Гц, ^1H), 7,12 (d, $J=8,2$ Гц, ^1H), 6,90 (d, $J=8,5$ Гц, ^1H), 5,08 (td, $J=5,7, 1,1$ Гц, ^1H), 4,96 (s, 2H), 3,95-3,87 (m, ^1H), 3,87-3,78 (m, ^1H), 3,78-3,67 (m, ^1H), 3,67-3,56 (m, 2H), 2,44-2,33 (m, ^1H), 2,33-2,22 (m, ^1H), 2,27 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,29 мин; API-MS 437,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 89: (S)-(1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3,5-дифторфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол

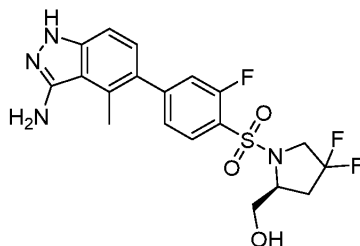


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 28, используя 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточное соединение 6) вместо 4-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточного соединения 5) и используя S)-(1-((4-бром-3,5-дифторфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол (промежуточное соединение 69) вместо (S)-(1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 22).

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,70-7,62 (m, 2H), 7,22 (d, $J=8,6$ Гц, ^1H), 7,12 (d, $J=8,7$ Гц, ^1H), 4,06-3,68 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,40 (ddd, $J=22,8, 10,6, 5,3$ Гц, 2H), 1,36 (s, 1H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,38 мин; API-MS 459,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 90: (S)-(1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-2-фторфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол

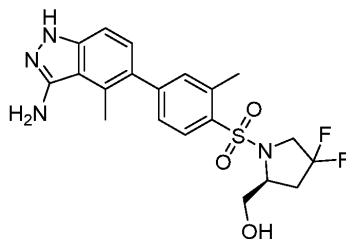


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 28, используя 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточное соединение 6) вместо 4-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточного соединения 5) и используя (S)-(1-((4-бром-2-фторфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол (промежуточное соединение 68) вместо (S)-(1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 22).

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,96 (dd, $J=8,2, 7,5$ Гц, ^1H), 7,37 (t, $J=1,9$ Гц, ^1H), 7,35 (dd, $J=5,5, 1,5$ Гц, ^1H), 7,21 (s, 2H), 4,19-4,12 (m, ^1H), 3,99-3,85 (m, ^1H), 3,84-3,66 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,57-2,37 (m, 2H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,37 мин; API-MS 441,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 91: (S)-(1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-2-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол



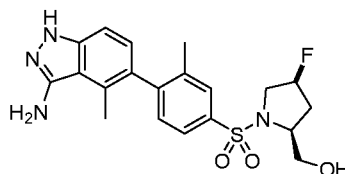
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 28, используя 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточное соединение 6) вместо 4-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин (промежуточного соединения 5) и используя (S)-(1-((4-бром-2-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанол (промежуточное соединение 68) вместо (S)-(1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 22).

ил)метанол (промежуточное соединение 67) вместо (S)-(1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола (промежуточного соединения 22).

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,01 (d, $J=8,1$ Гц, ^1H), 7,39 (s, ^1H), 7,36 (dd, $J=8,2, 1,5$ Гц, ^1H), 7,18 (s, 2H), 4,22-4,13 (m, ^1H), 3,89 (td, $J=12,9, 7,7$ Гц, ^1H), 3,74-3,57 (m, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,58-2,45 (m, 2H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,41 мин; API-MS 437,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 92: ((2S,4S)-1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4-фторпирролидин-2-ил)метанол



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным для примера 31, используя ((2S,4S)-1-((4-бром-3-метилфенил)сульфонил)-4-фторпирролидин-2-ил)метанол (промежуточное соединение 10) вместо 4-бром-N-((1S,3S)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамид (промежуточное соединение 9), с нагреванием в условиях микроволнового излучения.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,57 (s, ^1H), 7,76 (s, ^1H), 7,67 (d, $J=7,9$ Гц, ^1H), 7,34 (d, $J=8,0$ Гц, ^1H), 7,11 (d, $J=8,5$ Гц, ^1H), 6,91 (dd, $J=8,5, 0,8$ Гц, ^1H), 5,23 (dt, $J=53,2, 3,8$ Гц, ^1H), 4,98 (s, 2H), 4,95 (d, $J=5,8$ Гц, ^1H), 3,71 (tq, $J=9,5, 4,8$ Гц, 2H), 3,66-3,55 (m, ^1H), 3,37-3,33 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,26-2,15 (m, ^1H), 2,11 (s, 3H), 1,73 (dtd, $J=42,8, 9,9, 4,9$ Гц, ^1H).

(UPLC-MS, способ B) t_R 1,22 мин; API-MS 419,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 93: анализы in vitro, ex vivo и in vivo.

(A) Анализ SCX-LUC in vitro.

Склераксис (Sex) представляет собой фактор транскрипции, специфичный в отношении сухожильных клеток. Основываясь на литературных данных, Sex, по-видимому, действует в начале пути дифференциации сухожильных клеток. Фрагмент геномной последовательности длиной 1,5 т.н. выше кодирующего участка Sex клонировали в лентивирусную репортерную конструкцию pGreenFirel. Данную конструкцию применяли для получения устойчивой линии immortalized клеток TT-D6, которые экспрессируют люциферазу при транскрипционной активации Scx.

Для определения транскрипционной активации гена склераксиса (Scx) после обработки с помощью соединений согласно настоящему изобретению линию immortalized клеток TT-D6 мыши, экспрессирующих Scx-люциферазу (ScxL), сначала высевали в белый 384-луночный планшет с цельным дном (Greiner, номер по кат. 789163-G) в 50 мкл среды (Alpha MEM, 10% FBS, 1% пенициллин-стрептомицин; Gibco, номер по кат. 12571048 и 15140122), дополненной 1 нг/мл TGF β 1 (PeproTech, номер по кат. 100-21), при плотности 6000 клеток/луночка. Затем клетки обрабатывали с помощью соединений согласно настоящему изобретению с серийным разведением (1:3) или только DMSO в течение четырех дней при 37°C. После периода инкубирования среду удаляли и в лунки добавляли 20 мкл реагента Bright-Glo (Promega, номер по кат. E2620). Сразу же люминесценцию люциферазы считывали на планшет-ридере SpectraMax M5E с шагом интегрирования 50 мс.

Результаты показаны в таблице ниже.

(B) Анализы ex vivo.

Степень дифференциации сухожильных клеток измеряли ex vivo, исходя из уровней mRNA как в случае генов, характерных для сухожильных клеток, так и в случае генов, экспрессирующих компоненты внеклеточного матрикса. Было показано, что экспрессия генов как склераксиса (Sex), так и теномодулина (Tnmd) повышена в сухожильных клетках и ассоциируется с теногенезом, тогда как увеличение количества коллагена I типа (Colla2) в сухожилии является вторичным по отношению к дифференциации сухожильных клеток и необходимым для надлежащего заживления.

Для определения изменений в отношении экспрессии генов ex vivo после стимуляции с помощью соединений согласно настоящему изобретению сухожильные пучки сперва извлекали из хвостов самцов крыс Sprague Dawley возрастом примерно 2-3 месяца. Сухожильные пучки промывали в сбалансированном солевом растворе Хенкса (HBSS, Nyclyne, GE номер по кат. SH30268.01) перед разрезанием на куски длиной 2,5 см. Затем помещали по два куска сухожильного пучка на лунку в 48-луночный планшет для тканевой культуры, содержащий 1 мл ростовой среды для мезенхимальных стволовых клеток (MSCGM, Lonza, номер по кат. PT-3001) с соединениями с серийными разведениями (1:2) или только с DMSO. Затем сухожильные пучки стимулировали при 37°C в течение четырех дней в инкубаторе для клеточных культур. После периода инкубирования выделяли РНК из сухожильных пучков с применением набора RNeasy 96 (Qiagen, номер по кат. 74181). Затем синтезировали cDNA из РНК с применением qScript Supermix от Quanta (VWR, номер по кат. 101414-106) и протокола термоциклера: 25°C в течение 5 мин, 42°C в течение 45 мин, 85°C в течение 5 мин, выдерживали при 4°C. Реакции qPCR проводили на Roche

Lightcycler 480 II (версия программного обеспечения: 1.5.0 SP3, Roche, номер по кат. 05015243001), с применением SYBR зеленого (Roche, номер по кат. 04707516001), с применением следующего протокола циклических испытаний: предварительное инкубирование в течение 10 мин при 95°C с последующими 45 циклами амплификации в течение 10 с при 95°C, 10 с при 60°C и 20 с при 72°C. Наконец, данные экспрессии генов рассчитывали путем применения способа дельта-дельта Ct с применением среднего значения для 3 генов "домашнего хозяйства" (Gadph, В-актин и 36b4).

Последовательности праймера

Название гена	Прямой праймер	Обратный праймер
Gadph	ATC ACC ATC TTC CAG GAG CGA (SEQ ID NO: 1)	AGC CTT CTC CAT GGT GGT GAA (SEQ ID NO: 7)
36b4	GAT GCC CAG GGA AGA CAG (SEQ ID NO: 2)	CAC AAT GAA GCA TTT TGG GTA G (SEQ ID NO: 8)
Бета-актин	GCT CCT CCT GAG CGC AAG (SEQ ID NO: 3)	CAT CTG CTG GAA GGT GGA CA (SEQ ID NO: 9)
Склераксис	CCC AAA CAG ATC TGC ACC TT (SEQ ID NO: 4)	TCT GTC ACG GTC TTT GCT CA (SEQ ID NO: 10)
Теномодулин	TGG ATC AAT CCC ACT CTA ATA GC (SEQ ID NO: 5)	TCG CTG GTA GGA AAG TGA AGA (SEQ ID NO: 11)
Коллаген 1 типа (Colla2)	CCT GGC TCT CGA GGT GAA C (SEQ ID NO: 6)	CAA TGC CCA GAG GAC CAG (SEQ ID NO: 12)

Результаты показаны в табл. 3 ниже и демонстрируют соединения по настоящему изобретению.

Что касается анализа Sex-Luc, то значения EC₅₀ получали с использованием подсчета люминесценции люциферазы на планшет-ридере SpectraMax M5E.

Что касается анализов ex vivo, то расчеты EC₅₀ осуществляли с использованием дельта-дельта значений Ct для каждого гена, рассчитанных с использованием среднего значения для 3 генов "домашнего хозяйства".

Таблица 3

Пример	Scx-Luc (EC ₅₀ , мкМ)	Scx ex vivo (EC ₅₀ , мкМ)	Tnmd ex vivo (EC ₅₀ , мкМ)	Colla2 ex vivo (EC ₅₀ , мкМ)
1	0,773	н. о.	н. о.	н. о.
2	0,908	н. о.	н. о.	н. о.
3	2,831	н. о.	н. о.	н. о.
4	0,511	1,638	0,513	1,551
5	0,275	3,625	1,601	2,628
6	4,412	н. о.	н. о.	н. о.
7	2,016	5,348	0,463	3,312
8	3,600	н. о.	н. о.	н. о.

038510

9	4,962	н. о.	н. о.	н. о.
10	1,791	н. о.	н. о.	н. о.
11	4,130	н. о.	н. о.	н. о.
12	2,214	1,725	10,000	10,000
13	2,333	н. о.	н. о.	н. о.
14	3,919	7,277	6,968	2,642
15	3,052	н. о.	н. о.	н. о.
16	0,638	1,752	0,447	0,557
17	4,803	н. о.	н. о.	н. о.
18	0,468	2,521	1,060	2,533
19	0,431	10,000	10,000	10,000
20	0,723	н. о.	н. о.	н. о.
21	1,264	3,695	6,642	5,318
22	0,879	н. о.	н. о.	н. о.
23	1,855	н. о.	н. о.	н. о.
24	0,366	н. о.	н. о.	н. о.
25	0,606	н. о.	н. о.	н. о.
26	0,745	н. о.	н. о.	н. о.
27	1,349	н. о.	н. о.	н. о.
28	0,436	н. о.	н. о.	н. о.
29	0,277	н. о.	н. о.	н. о.
30	0,752	н. о.	н. о.	н. о.
31	0,126	5,539	3,769	4,178
32	0,518	5,557	6,100	4,593
33	0,17	н. о.	н. о.	н. о.
34	0,614	1,542	0,078	5,918
35	1,519	н. о.	н. о.	н. о.
36	0,806	н. о.	н. о.	н. о.
37	0,227	0,996	1,685	1,816
38	2,035	н. о.	н. о.	н. о.
39	0,362	н. о.	н. о.	н. о.
40	0,988	2,692	2,916	1,825

038510

41	1,329	н. о.	н. о.	н. о.
42	0,814	н. о.	н. о.	н. о.
43	0,696	3,373	4,874	3,448
44	1,187	н. о.	н. о.	н. о.
45	1,251	4,439	2,855	2,411
46	1,055	н. о.	н. о.	н. о.
47	0,986	н. о.	н. о.	н. о.
48	0,854	н. о.	н. о.	н. о.
49	0,852	3,038	2,777	2,232
50	1,293	3,263	7,385	2,006
51	1,583	6,984	6,796	6,388
52	0,578	н. о.	н. о.	н. о.
53	0,740	н. о.	н. о.	н. о.
54	0,242	3,802	0,706	4,415
55	0,228	3,144	5,501	3,498
56	0,764	н. о.	н. о.	н. о.
57	2,707	н. о.	н. о.	н. о.
58	1,332	н. о.	н. о.	н. о.
59	3,319	н. о.	н. о.	н. о.
60	1,606	н. о.	н. о.	н. о.
61	1,498	н. о.	н. о.	н. о.
62	0,630	н. о.	н. о.	н. о.
63	0,222	1,384	5,405	1,789
64	0,474	н. о.	н. о.	н. о.
65	1,223	н. о.	н. о.	н. о.
66	1,076	н. о.	н. о.	н. о.
67	0,535	н. о.	н. о.	н. о.
68	1,863	н. о.	н. о.	н. о.
69	0,148	1,047	3,843	1,484
70	0,282	н. о.	н. о.	н. о.
71	0,108	н. о.	н. о.	н. о.
72	0,177	н. о.	н. о.	н. о.

73	0,632	5,231	6,508	3,766
74	0,286	н. о.	н. о.	н. о.
75	0,359	н. о.	н. о.	н. о.
76	0,171	н. о.	н. о.	н. о.
77	0,692	н. о.	н. о.	н. о.
78	2,098	4,568	1,887	1,164
79	1,519	н. о.	н. о.	н. о.
80	2,534	н. о.	н. о.	н. о.
81	0,372	н. о.	н. о.	н. о.
82	0,524	н. о.	н. о.	н. о.
83	0,467	н. о.	н. о.	н. о.
84	1,688	н. о.	н. о.	н. о.
85	1,793	н. о.	н. о.	н. о.
86	0,731	н. о.	н. о.	н. о.
87	0,288	н. о.	н. о.	н. о.
88	0,22	н. о.	н. о.	н. о.
89	0,554	н. о.	н. о.	н. о.
90	1,245	н. о.	н. о.	н. о.
91	2,911	н. о.	н. о.	н. о.
92	1,010	н. о.	н. о.	н. о.

Соединения 4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)бензол-сульфонамид и (3S,4S)-1-((4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4-фторпирролидин-3-ол демонстрировали $EC_{50} > 10$ мкм в анализах, описанных выше.

Данные, показанные в таблице выше, демонстрируют, что соединения по настоящему изобретению характеризуются активностью в качестве индукторов scleraxis, теномодулина и коллагена типа I (colla2), что позволяет сделать вывод о том, что соединения являются применимыми в лечении повреждений сухожилий и/или связок.

(C) Анализ in vivo.

Животных обрабатывали через 3 дня после оперативного вмешательства путем подкожной инъекции в околосухозильную область 1 мг соединения из примера 32 в 10 мкл носителя. Сухожилия отбирали через 25 дней после обработки. Интенсивное окрашивание альциановым синим может наблюдаться в месте повреждения в группе, обработанной носителем, что типично для эндохондрального тканевого образования, которое со временем окостеневает. За счет обработки соединением из примера 32 можно противодействовать в некоторой степени неправильному заживлению, вызванному aberrантной дифференцировкой в отношении хондрогенных и остеогенных клеточных линий. Программное обеспечение от Definiens Tissue Studio использовали для количественного визуального анализа области, положительной по окрашиванию альциановым синим. Для количественного анализа использовали ряд последовательных срезов, включающих 2 мм очаги повреждения.

n=5 на группу	Считывание показаний эндохондрального окостенения Положительный по окрашиванию альциановым синим (мм ² /участок)	
	Среднее значение	SD
Только носитель	40,27	12,5
Обработанные	25,09	10,55

Результаты в таблице выше указывают на то, что соединения по настоящему изобретению применимы в лечении повреждений сухожилий и/или связок путем предупреждения неправильного заживления, вызванного aberrантным накоплением внеклеточного матрикса, визуально определяемым по эндохондральному костному образованию в месте повреждения.

(D) Ex vivo анализ пучков: получение образца.

Хвост из костной структуры взрослой крысы (Спрег-Доули, самка, возраст 30-50 недель) удаляли и

хранили на льду. Участок длиной примерно 40 мм вырезали из средней части хвоста. Пучки хвоста крысы ($n=12$) осторожно извлекали из участка. Пучки затем произвольным образом отбирали в три группы: необработанную ($n=4$), обработанную носителем ($n=4$) и обработанную (S)-(1-((4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанолом (далее в данном документе тестируемое соединение А) ($n=4$). Биомеханические свойства измеряли непосредственно после экстракции для необработанной группы. Образцы групп носителя и тестируемого соединения А помещали в 6-луночные планшеты (2 пучка/лунка) в 2 мл/лунка бессывороточной среды для культивирования тканей, состоящей из DMEM/F12 (Gibco®, номер по каталогу: 31331093), добавки N2 (1X концентрация, Gibco®, номер по каталогу: 17502048), аскорбиновой кислоты (300 мкг/мл, Wako, номер по каталогу: 013-10641) и пенициллина-стрептомицина (1%, Gibco®, номер по каталогу: 15140122). Для группы с тестируемым соединением добавляли в лунки 1 мкм тестируемого соединения А. Такое же количество DMSO добавляли в группу с носителем. Обе группы инкубировали при 37°C в течение 4 недель. Замену сред проводили один раз в неделю.

Механическое испытание.

Образцы фиксировали для механического испытания с использованием стандартной машины для испытания материала с одноосным напряжением (ElectroPuls E3000, 50 Н тензометрический датчик, Instron, США) в специализированной камере для испытаний в различных условиях окружающей среды, заполненной PBS. Образцы предварительно подвергали нагрузке в положении, в котором завиток (макроскопическая извитость пучка) исчезал, и регистрировали исходную длину (L_0) на основе расстояния от зажима до зажима. Изображения пучка снимали с ортогональных перспектив с использованием двух телецентрических линз (FABRIMEX T80 1.0L, Fabrimex AG, Швейцария) для определения эллипсоидальной площади поперечного сечения каждого образца. Образцы разрушались при постоянной скорости деформации 0,025% L_0 /с. Длины образцов и соответствующие усилия регистрировали для расчета условных напряжения и деформации. Модули Юнга вычисляли по линейной области кривых зависимости напряжение-деформация. Разрушающее напряжение получали в точке, в которой достигали максимального напряжения.

Результаты.

В состоянии без нагрузки дегенерация сухожилия наблюдается *in vitro* в виде морфологических изменений в структуре сухожилия и снижения биомеханических свойств (разрушающего напряжения и модуля Юнга). Тестируемое соединение А может предотвратить дегенерацию путем поддержания структуры сухожилий и биомеханических свойств в течение не более месяца. Подробные результаты показаны на фиг. 1 (где тестируемое соединение представляет собой тестируемое соединение А).

Пример 94: составы на основе микрочастиц.

Получали составы на основе микрочастиц, содержащие сополимер DL-лактида и гликолида при молярном соотношении 50:50 (молярное соотношение не более 75:25) и с молекулярной массой в диапазоне от приблизительно 10 до 70 кДа с характеристической вязкостью, находящейся в диапазоне от 0,15 до 0,60 дл/г, с концевой сложнэфирной или кислотной группой, либо разветвленный, либо линейный, или комбинацию двух сополимеров с (S)-(1-((4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанолом (далее в данном документе тестовое соединение А).

Общее количество тестируемого соединения А, введенное в микрочастицы, составляло от 10 до 42% (вес./вес.). Микрочастицы составляли с обеспечением диапазона среднемассового размера от 5 до 100 мкм. Совокупность микрочастиц составляли в шприцах для доставки посредством игл 22 калибра или больше (см. табл. 4). Органический растворитель, используемый для получения микрочастиц, представлял собой дихлорметан (DCM) и этилацетат (EA), либо отдельно, либо в комбинации, например, соотношение DCM и EA составляло от 5 до 50% (об./об.).

Способы, используемые для изготовления микрочастиц, представляют собой следующие. Во-первых, на стадии (а) получали раствор тестируемого соединения А путем его смешивания с соответствующим раствором сополимера полимолочной и гликолевой кислоты (PLGA) в DCM, DEA или в обоих (в примерах в табл. 4, 400 мг PLGA в 1,7 мл этилацетата). Затем на стадии (b) раствор подвергали эмульгированию путем добавления 3,5 мл PVA 1% (pH 7,4, PBS (фосфатно-солевой буферный раствор) буфер) в органическую фазу в условиях гомогенизации в течение 30 с (11000 об/мин) с использованием гомогенизатора Ultraturrax. Образовавшуюся эмульсию разбавляли в 36,5 мл того же PVA 1% в условиях умеренного перемешивания (500 об/мин). Эмульсию перемешивали (300 об/мин) в течение ночи в вытяжном шкафу (без вакуума) с использованием нагревательной камеры (от 22 до 60°C в течение 9 ч и снова охлаждали до 22°C) для удаления остатка органического растворителя.

Затем капли, полученные на стадии (с), собирали с использованием центрифугирования. Частицы центрифугировали при 1000 об/мин в течение 2 мин, а супернатант удаляли. Затем добавляли 40 мл дистиллированной воды с последующим встряхиванием. Данный способ промывания повторяли 3 раза.

Затем на дополнительной стадии (d) полученные микрочастицы подвергали сублимационному высушиванию в течение ночи с применением сублимационной сушилки Christ® (температура -60°C и дав-

ление 0,200 мбар).

Наконец, на стадии (е) полученные микрочастицы просеивали с использованием сита с размером пор 150 мкм с получением составов на основе микрочастиц.

Таблица 4

№	Типы LGA	Молекулярная масса (кДа)	Содержание лекарственного средства (вес/вес) %	Количество и растворитель для PLGA (стадия (а)); PLGA/растворитель (мг/мл)
1	PLGA-504 (линейный)	34-58	10 (45 мг)	400/1,7
2	PLGA-504 (линейный)	34-58	20 (100 мг)	400/1,7
3	PLGA-G (разветвленный)	37 -63	10 (45 мг)	400/1,7
4	PLGA-G (разветвленный)	37 -63	20 (100 мг)	400/1,7
5	PLGA-G (разветвленный)	37 -63	30 (172 мг)	400/1,7
	Смесь PLGA (линейный и разветвленный) вес/вес %			
6	PLGA-502/PLGA-G (25/75)	Смесь	10 (45 мг)	400/1,7
7	PLGA-502/PLGA-G (25/75)	Смесь	20 (100 мг)	400/1,7
8	PLGA-504 /PLGA-G (25/75)	Смесь	10 (45 мг)	400/1,7
9	PLGA-504 /PLGA-G (25/75)	Смесь	20 (100 мг)	400/1,7
10	PLGA-504 /PLGA-G (75/25)	Смесь	10 (45 мг)	400/1,7
11	PLGA-504 /PLGA-G (75/25)	Смесь	20 (100 мг)	400/1,7
12	Тонкоизмельченное тестируемое соединение А	-	25 мг/мл	--

PLGA обозначены следующим образом:

PLGA-504 (линейный) RESOMER® RG 504 (Evonik)
PLGA-502 (линейный) RESOMER® RG 504 (Evonik)
PLGA-G (разветвленный) D,L-POLYMI/D-глюкоза (продукт от Novartis)
Смесь PLGA (линейный и разветвленный) вес/вес %: составляющие компоненты, как уже определено
PLGA-502/PLGA-G (25/75): RESOMER® RG 502/D,L-POLYMI/D-глюкоза
PLGA-504/PLGA-G (25/75): RESOMER® RG-502/D,L-POLYMI/D-глюкоза
PLGA-504/PLGA-G (75/25) RESOMER® RG-502/D,L-POLYMI/D-глюкоза

1 мг тестируемого соединения А, введенного в микрочастицы, переносили в 21 мл буфера PBS с pH 7,4, Tween® 20 при 37°C с использованием материала со стадии (е) выше и обеспечивали исходное высвобождение (выброс) приблизительно 5-10% лекарственного средства в течение периода 1-2 дней in vitro с последующим устойчивым высвобождением лекарственного средства в течение периода 14-30 дней (см. фиг. 2А и 2В).

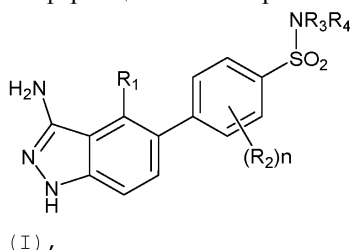
In-vivo микрочастицы могут продлить высвобождение тестируемого соединения А в течение 3 недель в крысиной модели. После введения возле сухожилия наблюдали значительное улучшение функции сухожилия в данной крысиной модели с частичной тенотомией, которую измеряли путем визуализации.

Градиентный метод использовали для выявления тестируемого соединения А из высвобожденных образцов. Подвижная фаза А состояла из 95% воды и 5% ацетонитрила, а подвижная фаза В состояла из 5% воды и 95% ацетонитрила, причем обе содержали 0,05% трифторуксусную кислоту. Температуру колонки (Acquity UPLC BEH C18, 1,7 мм, Waters) устанавливали на 30°C и тестируемое соединение А определяли при λ максимуме 220 нм, а время удерживания составляло 5, 8 мин; использовали аппарат UPLC (Agilent) и программное обеспечение Chromeleon. Стандартный раствор тестируемого соединения А получали в смеси ацетонитрил/вода 50/50. См. ниже относительно градиентного метода смешивания растворителя:

Градиент:	Время [мин]	0	1	8	10	11	11,1	13,0
	% В	5	5	50	95	95	5	5

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль



где R_1 выбран из C_1 - C_3 алкила, галогена и C_1 - C_3 алкокси;

R_2 независимо выбран из C_1 - C_3 алкила и галогена;

n равняется 1 или 2;

R_3 выбран из H и C_1 - C_3 алкила, и

R_4 выбран из C_4 - C_6 циклоалкила, необязательно замещенного один раз или более одного раза R_5 ; 5- или 6-членного гетероциклического неароматического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S, необязательно независимо замещенного один раз или более одного раза гидроксильной группой, C_1 - C_3 алкилом, C_1 - C_3 алкокси; при этом R_4 является отличным от 4-гидроксициклогексила или тетрагидрофуранила; или

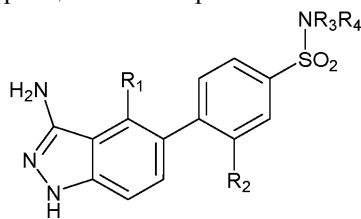
R_3 и R_4 вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое неароматическое кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из N, O или S, при этом указанное кольцо замещено один раз или более одного раза R_6 ;

R_5 независимо выбран из гидроксила, галоген C_1 - C_3 алкила, галогена, C_1 - C_2 алкила, фенила, бензила, C_3 - C_6 циклоалкила, циано;

R_6 независимо выбран из галогена, гидрокси C_1 - C_3 алкила, $C(O)NH_2$, гидроксила, C_1 - C_3 алкила, циано,

галогенC₁-C₃алкила.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (I-1)



(I-1).

3. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R₁ выбран из метила, хлора, фтора или метокси; а R₂ выбран из метила или хлора.

4. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R₃ представляет собой H; R₄ представляет собой C₄-C₆циклоалкил, замещенный один раз или два раза R₅.

5. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R₅ независимо выбран из гидроксила, галогенC₁-C₃алкила, галогена, C₁-C₂алкила.

6. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R₃ и R₄ вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое неароматическое кольцо, замещенное один раз, два раза или три раза R₆.

7. Соединение по любому из пп.1-3 или 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R₆ независимо выбран из галогена, гидроксисC₁-C₃алкила, гидроксила, C₁-C₃алкила.

8. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, которое выбрано из
- 5-(2-хлор-4-((3,3-диметилазетидин-1-ил)сульфонил)фенил)-4-метил-1H-индазол-3-амин;
 - 1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)пирролидин-3-ола;
 - 1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-фторфенил)сульфонил)пирролидин-3-ола;
 - 1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-3-ола;
 - 1-((4-(3-амино-4-хлор-1H-индазол-5-ил)-3-фторфенил)сульфонил)пирролидин-3-ола;
 - 1-((4-(3-амино-4-хлор-1H-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-3-ола;
 - 1-((4-(3-амино-4-хлор-1H-индазол-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)пирролидин-3-ола;
 - 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-(3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамида;
 - 1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)азетидин-2-ил)метанола;
 - 1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)азетидин-3-ола;
 - 1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-3-метилазетидин-3-ола;
 - 1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)пиперидин-4-ола;
 - 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-(2-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфонамида;
 - 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-(2-гидроксициклогексил)-3-метилбензолсульфонамида;
 - 1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола;
 - 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)бензолсульфонамида;
 - 1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)азетидин-3-карбонитрила;
 - 1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)пиперидин-4-карбонитрила;
 - 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-(3,3-дифторциклобутил)-3-метилбензолсульфонамида;
 - 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-(3-гидроксициклогексил)-3-метилбензолсульфонамида;
 - 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-(3-цианоциклогексил)-3-метилбензолсульфонамида;
 - 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-(4-цианоциклогексил)-3-метилбензолсульфонамида;
 - 1-((4-(3-амино-4-хлор-1H-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола;
 - 4-(3-амино-4-хлор-1H-индазол-5-ил)-N-(2-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфонамида;
 - 4-(3-амино-4-хлор-1H-индазол-5-ил)-N-(3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамида;
 - 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида;
 - 1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола;
 - 1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4-фтор-2,5-дигидро-1H-пиррол-2-ил)метанола;
 - 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-хлор-N-(3-гидроксициклобутил)бензолсульфонамида;
 - 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-(3-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфонамида;
 - 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-(3-гидрокси-1-метилциклобутил)-3-метилбензолсульфонамида;
 - 4-(3-амино-4-хлор-1H-индазол-5-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида;
 - 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-3-метилбензолсульфонамида;
 - 1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола;

[illegible]

5-(4-((3,3-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)-2-метилфенил)-4-метил-1Н-индазол-3-амин;
 5-(4-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил)-2-метилфенил)-4-метил-1Н-индазол-3-амин;
 1-((4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-карбоксамид;
 мезо-5-(4-((3,4-дифторпирролидин-1-ил)сульфонил)-2-метилфенил)-4-метил-1Н-индазол-3-амин;
 4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-N-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-N,3-диметилбензолсульфонамид;
 4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-N-(2-гидроксициклопентил)-N,3-диметилбензолсульфонамид;
 1-((4-(3-амино-4-метокси-1Н-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола;
 1-((4-(3-амино-4-метокси-1Н-индазол-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола;
 1-((4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4-фторпирролидин-2-ил)метанола;
 1-((4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3,5-дифторфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола;
 1-((4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-фторфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола и
 1-((4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола.

9. Соединение по п.8 или его фармацевтически приемлемая соль, которое выбрано из
 (R)-1-((4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)пирролидин-3-ола;
 (R)-1-((4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-3-ола;
 (S)-1-((4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-3-ола;
 (R)-1-((4-(3-амино-4-хлор-1Н-индазол-5-ил)-3-фторфенил)сульфонил)пирролидин-3-ола;
 (R)-1-((4-(3-амино-4-хлор-1Н-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-3-ола;
 (R)-1-((4-(3-амино-4-хлор-1Н-индазол-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)пирролидин-3-ола;
 4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-N-((1R,3R)-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамид;
 (S)-1-((4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)азетидин-2-ил)метанола;
 4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-N-((1S,3S)-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамид;
 4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфонамид;
 4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-3-метилбензолсульфонамид;
 4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-N-((1R,2S)-2-гидроксициклогексил)-3-метилбензолсульфонамид;
 4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфонамид;
 (S)-1-((4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола;
 (R)-1-((4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола;
 4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-N-((1r,3r)-3-цианоциклогексил)-3-метилбензолсульфонамид;
 4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-N-((1S,4S)-4-цианоциклогексил)-3-метилбензолсульфонамид;
 (S)-1-((4-(3-амино-4-хлор-1Н-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола;
 4-(3-амино-4-хлор-1Н-индазол-5-ил)-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфонамид;
 4-(3-амино-4-хлор-1Н-индазол-5-ил)-N-((1S,3S)-3-гидроксициклобутил)-3-метилбензолсульфонамид;
 4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-N-((1S,3S)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамид;
 (S)-1-((4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола;
 (S)-1-((4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4-фтор-2,5-дигидро-1Н-пиррол-2-ил)метанола;
 4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-хлор-N-((1S,3S)-3-гидроксициклобутил)бензолсульфонамид;
 4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-N-((1R,3S)-3-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсуль-

фонамида;

4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-((1S,3S)-3-гидрокси-1-метилциклобутил)-3-метилбензол-сульфонамида;

4-(3-амино-4-хлор-1Н-индазол-5-ил)-N-((1S,3S)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида;

(S)-(1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)метанола;

4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-хлор-N-((1R,2S)-2-гидроxicиклопентил)бензолсульфон-амида;

4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-N-((1S,3S)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)-3-метилбензол-сульфонамида;

(S)-1-((4-(3-амино-4-метокси-1H-индазол-5-ил)-3-фторфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола;

(S)-1-(4-(4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-фторфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола:

(S)-(1-((4-(3-амино-4-фтор-1Н-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола;

4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-N-((3R,4R)-4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)-3-метилбензолсульфонамида;

(S)-(1-((4-(3-амино-4-фтор-1H-индазол-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола;

(S)-1-((4-(3-амино-4-хлор-1Н-индазол-5-ил)-3-фторфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола;

4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-N-((1S,2R)-2-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфон-
амида;

(S)-(1-((4-(3-амино-4-хлор-1Н-индазол-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола;

(S)-1-((4-(3-амино-4-хлор-1Н-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола;

4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-хлор-N-((1S,3S)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамида;

(S)-(1-(4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола;

4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-N-((1S,2S)-2-гидрокси-2-метилциклопентил)-3-метилбензолсульфонамида;

4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-N-((1S,2R)-2-гидрокси-2-метилциклопентил)-3-метилбен-
золсульфонамида;

1-((S)-1-((4-(3-амино-4-метил-1Н-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)этан-1-ола;

(S)-1-((4-(3-амино-4-фтор-1H-индазол-5-ил)-3-фторфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола;

4-(3-амино-4-хлор-1Н-индазол-5-ил)-3-хлор-N-((1S,3S)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамида;

4-(3-амино-4-метокси-1H-индазол-5-ил)-3-хлор-N-((1S,3S)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамида;

4-(3-амино-4-хлор-1Н-индазол-5-ил)-3-хлор-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфон-амида;

4-(3-амино-4-метокси-1H-индазол-5-ил)-N-((1S,3S)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида;

4-(3-амино-4-фтор-1Н-индазол-5-ил)-N-((1S,3S)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-3-метилбензолсульфонамида;

4-(3-амино-4-фтор-1Н-индазол-5-ил)-3-хлор-N-((1S,3S)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)бензолсульфонамида;

4-(3-амино-4-метокси-1H-индазол-5-ил)-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфонамида;

4-(3-амино-4-метокси-1H-индазол-5-ил)-3-хлор-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфонамида;

4-(3-амино-4-фтор-1Н-индазол-5-ил)-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)-3-метилбензолсульфонамида;

4-(3-амино-4-фтор-1Н-индазол-5-ил)-3-хлор-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)бензолсульфон-
амида;

(S)-1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-карбоксиамида;

мезо-5-(4-(((3R,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)сульфонил)-2-метилфенил)-4-метил-1H-индазол-3-амин; 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-((1s,3S)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутил)-N,3-диметилбензолсульфонамида; 4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)-N,3-диметилбензолсульфонамида; (S)-(1-((4-(3-амино-4-метокси-1H-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола; (S)-(1-((4-(3-амино-4-метокси-1H-индазол-5-ил)-3-хлорфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола; ((2S,4R)-1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4-фторпирролидин-2-ил)метанола; (R)-(1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола; (S)-(1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3,5-дифторфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола; (S)-(1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-2-фторфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола; (S)-(1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-2-метилфенил)сульфонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метанола и ((2S,4S)-1-((4-(3-амино-4-метил-1H-индазол-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)-4-фторпирролидин-2-ил)метанола.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

11. Фармацевтическая композиция по п.10, где композиция представлена в форме состава с замедленным высвобождением.

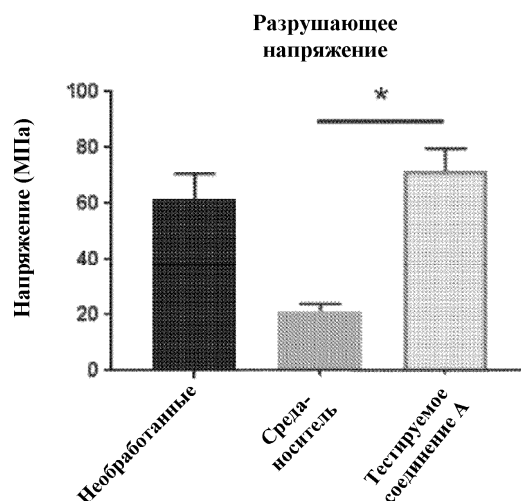
12. Фармацевтическая композиция по п.10 или 11, где композиция составлена для инъекции.

13. Фармацевтическая композиция по любому из пп.10-12, где композиция представлена в форме состава на основе микрочастиц и содержит один или несколько сополимеров полилактида и гликолида (PLGA).

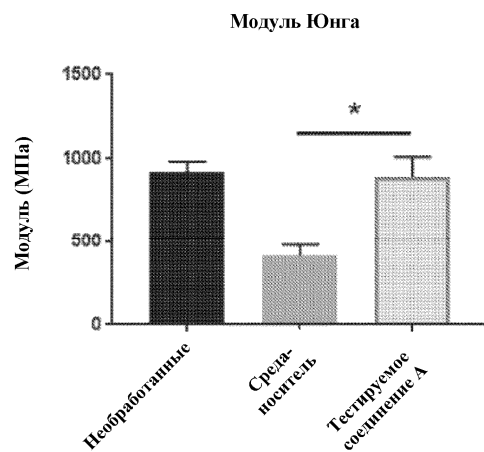
14. Лекарственное средство для лечения повреждения сухожилия и/или связки, содержащее соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемую соль.

15. Применение соединения по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения повреждения сухожилия и/или связки.

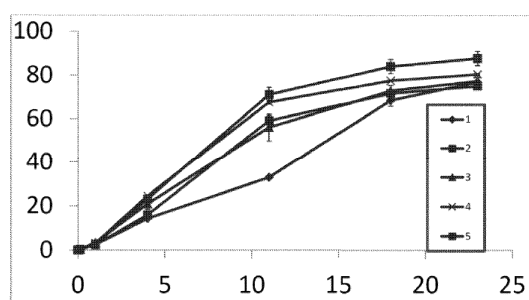
16. Применение соединения по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата для лечения повреждения сухожилия и/или связки.



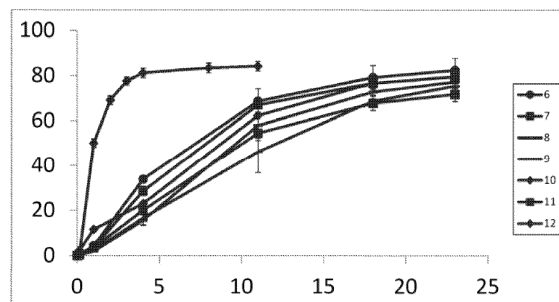
Фиг. 1А



Фиг. 1В



Фиг. 2А



Фиг. 2В



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2