

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291788** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки
2022.11.30(22) Дата подачи заявки
2020.12.17

(51) Int. Cl. *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01)

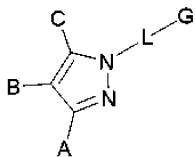
(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛИЛА ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КАЧЕСТВЕ СРЕДСТВ ПРОТИВ РАКА**

(31) **62/951,400; PCT/CN2020/125425**
 (32) **2019.12.20; 2020.10.30**
 (33) **US; CN**
 (86) **PCT/IB2020/062144**
 (87) **WO 2021/124222 2021.06.24**
 (71) Заявитель:
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:
**Котеста Симона, Гершпахер Марк,
 Леблан Катрин (CH), Лю Бо (CN),
 Лортиуа Эдвиж Лилиан Жанн,
 Махауэр Райнер, Мах Роберт, Мюра
 Кристоф, Риголлье Паскаль, Шнайдер
 Надин, Штутц Штефан, Фаупель
 Андреа, Варэн Николя, Вилькен
 Райнер (CH)**

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

(57) В изобретении предложено соединение формулы (I) или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера



способ получения указанного соединения и пути его терапевтического применения. В изобретении дополнительно предложена комбинация фармакологически активных средств и фармацевтическая композиция, содержащая указанное соединение.

A1**202291788****202291788****A1**

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574307EA/022

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛИЛА ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КАЧЕСТВЕ СРЕДСТВ ПРОТИВ РАКА

Перечень последовательностей

Настоящая заявка содержит перечень последовательностей, который был подан в электронном виде в формате ASCII и тем самым включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Упомянутая копия ASCII, созданная 1 декабря 2020 г., имеет название PAT058632-WO-PC02_SL.txt и размер 7192 байта.

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к производным пиразолила; их применению для ингибирования KRAS G12C, HRAS G12C или NRAS G12C и, в частности, KRAS G12C; способам лечения или профилактики заболеваний, в частности рака, с использованием указанных соединений; и способам и промежуточным соединениям для получения этих соединений. Изобретение также предлагает эти производные пиразолила для применения в лечении рака и определенных видов рака, как определено в данном документе.

Предпосылки к созданию изобретения

RAS представляют собой небольшие ГТФазы (гуанидинтрифосфатазы), действующие как молекулярные переключатели ВКЛ/ВЫКЛ, которые переходят в активное или неактивное состояние при связывании с ГТФ (GTP) или ГДФ (GDP), соответственно. Реагируя на факторы роста, факторы обмена гуанина обменивают ГДФ на ГТФ, переводя Ras в состояние ВКЛ. RAS, связанный с ГТФ, принимает конформации, которые рекрутируют эффекторные белки на плазматическую мембрану, тем самым активируя сигнальные каскады, вызывающие рост, пролиферацию и выживание клеток. Эти сигналы, способствующие развитию рака, происходят очень быстро и строго контролируются. Они немедленно отключаются ГТФазной активностью самой RAS, в основном из-за 100000-кратного ускорения с помощью белков, активирующих ГТФазу (GAP) (Bos JL et al., Cell, Volume 129, Issue 5, 1 June 2007, стр. 865-877). Напротив, мутанты RAS нечувствительны к этим GAP, в результате чего мутанты RAS дольше находятся в связанном с ГТФ состоянии и сдвигают цикл ГТФ/ГДФ в соответствии с их собственной скоростью гидролиза в сторону состояния ВКЛ.

Три гена RAS составляют семейство наиболее часто мутирующих генов при раке, при этом мутации RAS обнаруживаются примерно в 25% опухолей человека. Среди 3 паралогов наиболее часто встречаются мутации KRAS (85% всех случаев рака, вызванных RAS), тогда как мутации NRAS и HRAS встречаются реже (12% и 3% случаев, соответственно). Большинство мутаций KRAS происходит в очагах мутации - остатках G12, G13 и Q61. Мутации KRAS G12C составляют около 12% всех мутаций KRAS и преобладают у пациентов с раком легкого (~13% карциномы аденомы легкого (LUAC)), ~3-5% аденокарцином толстой кишки, и с меньшей долей в других типах рака и примерно в 20% случаев полипозных колоректальных аденом MYH (база данных COSMIC v80; A.

Aime' и др., Cancer genet. 2015, 208:390-5).

Пациенты с KRAS G12C-позитивными солидными опухолями плохо поддаются имеющимся в настоящее время методам лечения. В настоящее время не существует ингибиторов KRAS G12C, HRAS G12C или NRAS G12C, которые были бы одобрены для терапевтического применения.

Таким образом, существует неудовлетворенная потребность в разработке новых вариантов лечения рака, в частности, раковых опухолей, экспрессирующих Ras с мутантным G12C, в частности, для лечения рака, вызванного KRAS, HRAS или NRAS с мутацией в G12C. В частности, сохраняется потребность в терапии рака, ассоциированного с KRAS с G12C-мутацией.

Ранее были описаны необратимые ингибиторы RAS G12C (например, WO2014152588, WO2017201161, WO2018/217651 и WO2018119183).

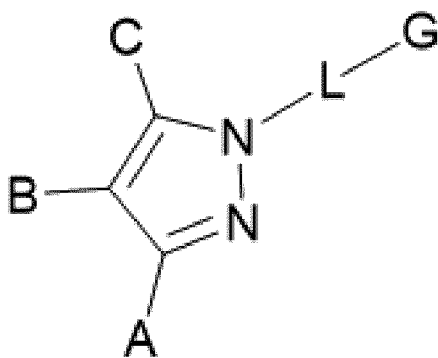
Сущность изобретения

Соединения, описанные в данном изобретении, избирательно реагируют с белками KRAS, HRAS или NRAS с мутантным G12C и ингибируют их путем образования необратимой ковалентной связи с цистеином в положении 12. Это блокирует мутантный белок RAS в неактивном состоянии. Необратимое связывание этих соединений нарушает нисходящую передачу сигналов K-RAS. Соединения, описанные в данном изобретении, можно использовать для лечения рака, в частности, для лечения рака, характеризующегося мутацией G12C в KRAS, HRAS или NRAS, более конкретно - рака, характеризующегося мутацией KRAS G12C.

Таким образом, в данном изобретении предложены соединения, их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтические составы на их основе и их комбинации. Соединения способны избирательно связываться и ингибировать мутантный G12C либо в KRAS, в HRAS, или в NRAS, и могут быть полезны для лечения рака, в частности, лечения рака, характеризующегося мутацией G12C в KRAS HRAS или NRAS. В изобретении также предложены способы получения таких соединений и промежуточных соединений, пригодных для синтеза таких соединений.

В данном документе описаны различные варианты осуществления изобретения или его аспекты.

В настоящем документе предложено соединение формулы (I), определенного в настоящем документе, или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера,



(I).

В другом варианте осуществления изобретения предложено соединение формулы (I), определенное в настоящем документе, или его атропоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

В другом варианте осуществления изобретения предложено соединение формулы (I) (или подформул (Ia), (Ib*), (Ic*), (Id*) или (Ie)), определенное в настоящем документе, или его атропоизомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

В другом варианте осуществления изобретения предложено соединение формулы (I), определенное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте осуществления изобретения предложено соединение формулы (I) (или подформул (Ia), (Ib*), (Ic*), (Id*) или (Ie)), определенное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте осуществления изобретения предложен фармацевтический состав, содержащий соединение формулы (I) (или ее подформул (Ia), (Ib*), (Ic*), (Id*) или (Ie)), или стереоизомер его или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтически приемлемую соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемую соль его атропоизомера, и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

В другом варианте осуществления изобретения предложен фармацевтический состав, содержащий соединение формулы (I) (или ее подформул (Ia), (Ib*), (Ic*), (Id*) или (Ie)), или терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) (или ее подформул (Ia), (Ib*), (Ic*), (Id*) или (Ie)), или его стереоизомера, или его атропоизомера, или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтически приемлемую соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемую соль его атропоизомера, и необязательно один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

В другом варианте осуществления изобретения предложена комбинация, в частности фармацевтическая комбинация, содержащая соединение формулы (I) (или ее подформул (Ia), (Ib*), (Ic*), (Id*) или (Ie)), или стереоизомер его или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтически приемлемую соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемую соль его атропоизомера, и одно или несколько терапевтически активных средств.

В другом варианте осуществления изобретения предложена фармацевтическая

комбинация, содержащая соединение формулы (I) (или ее подформул (Ia), (Ib*), (Ic*), (Id*) или (Ie)), или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтически приемлемую соль его атропоизомера, и одно или несколько терапевтически активных средств.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу ингибирования белка KRAS, HRAS или NRAS с мутантным G12C (например, белка KRAS с мутантным G12C) у нуждающегося в этом субъекта, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или ее подформул (Ia), (Ib*), (Ic*), (Id*) или (Ie), как определено в настоящем документе, или его стереоизомера, или его атропоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтически приемлемой соли его стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли его атропоизомера.

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения расстройства или заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, где расстройство или заболевание выбраны из форм рака, например, рака легкого (включая аденокарциному легкого и немелкоклеточный рак легкого), рака толстой кишки (включая аденокарциному толстой кишки), рака поджелудочной железы (включая аденокарциному поджелудочной железы), рака матки (включая рак эндометрия матки), рака прямой кишки (включая аденокарциному прямой кишки) и других солидных опухолей, и при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), как определено в настоящем документе, или ее подформул (Ia), (Ib*), (Ic*), (Id*) или (Ie), или его стереоизомера, или его атропоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтически приемлемой соли его стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли его атропоизомера.

В другом варианте осуществления изобретение относится к промежуточным соединениям, пригодным для получения соединений данного изобретения, а также к способам получения соединения формулы (I), как определено в настоящем документе, или ее подформул (Ia), (Ib*), (Ic*), (Id*) или (Ie), или его стереоизомера, или его атропоизомера.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На Фигуре 1 показана картина порошковой рентгеновской дифракции гидрата (модификация НА) а(R)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она (соединение X).

На Фигуре 2 показана картина порошковой рентгеновской дифракции сольвата а(R)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она с изопропиловым спиртом (IPA) (соединение X).

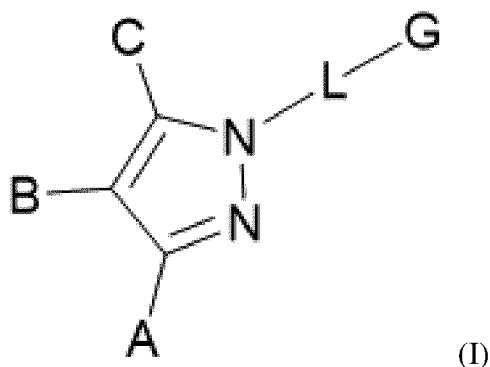
На Фигуре 3 показана картина порошковой рентгеновской дифракции сольвата а(R)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-1H-

пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она с этанолом (EtOH) (соединение X).

На Фигуре. 4 показана картина порошковой рентгеновской дифракции сольвата а(R)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она с пропиленгликолем (соединение X).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В первом аспекте изобретения предложено соединение формулы (I),



A выбран из группы, состоящей из

(a) C₅-C₇-циклоалкилена, не содержащего или содержащего один или несколько заместителей, предпочтительно - 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из фтора и C₁-C₄-алкила;

(b) 5-7-членного ненасыщенного гетероциклила, содержащего одну углерод-углеродную двойную связь и один атом кислорода в качестве члена кольца, где указанный гетероциклил не содержит или содержит один или несколько заместителей, предпочтительно - 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из фтора и C₁-C₄-алкила, предпочтительно - из 1, 2 или 3 C₁-C₄-алкилов;

(c) C₆-C₁₀ арила, не содержащего или содержащего 1, 2 или 3 заместителя R^{A2};

(d) а) 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S в качестве членов кольца, где указанное гетероарильное кольцо не замещено или замещено на одном или нескольких (например, 1, 2 или 3) атомах углерода заместителем R^{A3}, и где атом азота, если он присутствует в гетероарильном кольце, не содержит или содержит заместитель, выбранный из группы, состоящей из: C₁-C₄-алкила, -(CH₂)₁₋₂-C₃₋₄-циклоалкила, C₃-C₆-циклоалкила, гидроксид-С₁-C₄-алкила, фтор-С₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкокси-С₁-C₄-алкила, N(R⁹)(R¹⁰)-С₁-C₄-алкила, -SO₂-С₁-C₄-алкила, -SO₂-C₃₋₄-циклоалкила, -(CH₂)_p-Het^{py} и -(CH₂)_p-N(R⁹)(R¹⁰), (предпочтительно, чтобы указанный заместитель был выбран из группы, состоящей из фтор-С₁-C₄-алкила, N(R⁹)(R¹⁰)-С₁-C₄-алкила, -SO₂-C₃₋₄-циклоалкила или -(CH₂)₁₋₂-C₃₋₄-циклоалкила);

(e) 8-10-членного гетероарильного кольца, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 8-10-членного частично насыщенного гетеробифидического кольца, содержащего от 1 до 3 гетероатомов или групп гетероатомов в гетеробифидическом кольце, независимо выбранных из 0-3 атомов

азота, 0-2 атомов кислорода, 0-1 атома серы и 0-1 группы $S(=O)_2$, где указанное гетероарильное кольцо или гетеробициклическое кольцо незамещено или замещено у атома углерода 1-им, 2-мя, 3-мя, 4-мя или 5-ю заместителями R^{A4} , и где гетеробициклическое кольцо дополнительно необязательно замещено у атома углерода оксо-группой, и где атом азота, если он присутствует, не содержит или содержит заместитель, который представляет собой $-(CO)-C_1-C_4$ -алкил или C_1-C_4 -алкил, и где указанный C_1-C_4 -алкил необязательно содержит 1 или 2 заместителя, независимо выбранные из циано-, гидроксигруппы, оксогруппы, фтора, C_1-C_4 -алкоксигруппы, C_1-C_4 -алкоксигруппы, фтор- C_1-C_4 -алкоксигруппы и фтор- C_1-C_4 -алкила, и где указанное гетеробициклическое кольцо Net^b дополнительно необязательно замещено на атоме углерода оксо-группой, и где атом азота, если он присутствует в Net^b необязательно дополнительно содержит заместитель C_1-C_4 -алкил, который необязательно содержит 1-3 заместителя, независимо выбранные из фтора, гидроксигруппы и C_1-C_4 -алкоксигруппы;

где Net^b представляет собой 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома или группы, независимо выбранные из N, O, S, SO и SO_2 (предпочтительно 1 атом кислорода, или 1 атом серы, или одна $S(=O)$ или одна $S(=O)_2$ группа, или 1 атом азота и 1 атом кислорода, или 1-2 атома азота), где указанное гетероциклическое кольцо Net^b незамещено или замещено на атоме углерода одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C_1-C_4 -алкила, гидроксигруппы, цианогруппы, фтора, C_1-C_4 -алкоксигруппы, фтор- C_1-C_4 -алкоксигруппы и фтор- C_1-C_4 -алкила, и где указанное гетероциклическое кольцо Net^b дополнительно необязательно замещено на атоме углерода оксо-группой, и где атом азота, если он присутствует в Net^b необязательно дополнительно содержит заместитель C_1-C_4 -алкил, который необязательно содержит 1-3 заместителя, независимо выбранные из фтора, гидроксигруппы и C_1-C_4 -алкоксигруппы;

где A присоединен к остальной части соединения формулы (I) через атом углерода в A, который находится в состоянии sp^2 -гибридизации;

где

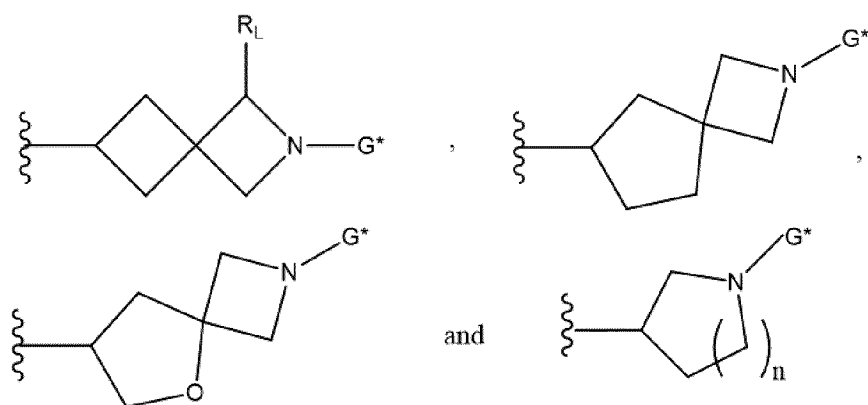
V выбран из группы, состоящей из V^1 и V^2 ,

где V^1 представляет собой C_{6-10} арил, не содержащий или содержащий 1, 2, 3 или 4 заместителя R^{Ba} ;

V^2 представляет собой 6-13-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 атома азота, где V^2 не содержит или содержит 1, 2, 3 или 4 заместителя R^{Bb} ;

C выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_3 алкила (предпочтительно метила), C_3-C_5 циклоалкила (предпочтительно циклопропила), фтор- C_1-C_3 алкила (предпочтительно CHF_2 или CF_3), цианогруппы, $-CH_2-CN$, $-CH(CN)-CH_3$, $-CH_2-OH$, $-CH(OH)-CH_3$ и галогена;

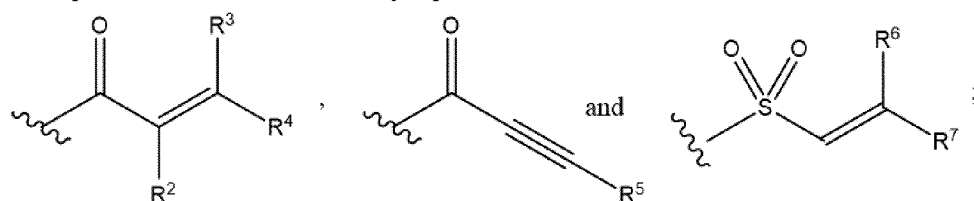
L выбран из группы, состоящей из:



где n равно 1, 2 или 3,

R_L выбран из водорода, метила, этила, $-\text{CH}_2\text{-CN}$ и $-\text{CH}_2\text{-O}$, где

G^* представляет собой точку присоединения к G ;



G выбран из группы, состоящей из

где

R^2 выбран из водорода, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкила, $-\text{C}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_3\text{-алкила}$ и фтора;

R^3 представляет собой водород;

R^4 выбран из водорода, метила, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{-OCH}_3$ и $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$;

R^5 выбран из водорода и метила;

R^6 представляет собой водород;

R^7 выбран из водорода и метила;

где R^{A2} независимо выбран из группы, состоящей из: NR^9R^{10} , циано-группы, $-(\text{CH}_2)_p\text{-CN}$, галогена, OH , гидрокси- $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$, $-(\text{COOH})$, $-(\text{CH}_2)_p\text{-COOH}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$, фтор- $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкокси-группы}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкокси-}\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$, $\text{N}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})\text{-}\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$, $\text{N}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})\text{-}\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкилокси-группы}$, $\text{N}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})\text{-}\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкокси-группы}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил-карбонил-окси-}\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил-окси-группы}$, гидрокси- $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил-окси-группы}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкокси-}\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил-окси-группы}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкокси-}\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил-окси-}\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$, $-\text{SO}_2\text{-}\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$, $-\text{SO}_2\text{-}\text{C}_{3-4}\text{-циклоалкила}$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{-}\text{C}_{3-4}\text{-циклоалкила}$, Het^{py} , $-(\text{CH}_2)_p\text{-Het}^{\text{py}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-NR}^9\text{R}^{10}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{-C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, (желательно из группы, состоящей из NR^9R^{10} , циано-группы, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$, фтора, фтор- $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкокси-группы}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкокси-}\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил-окси-группы}$, гидрокси- $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$, гидрокси- $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил-окси-группы}$, Het^{py} , $-(\text{CH}_2)_p\text{-Het}^{\text{py}}$ и $-\text{C}(=\text{O})\text{-NR}^9\text{R}^{10}$);

где R^{A3} независимо выбран из группы, состоящей из оксо-группы, NR^9R^{10} , циано-группы, $-(\text{CH}_2)_p\text{-CN}$, галогена, OH , гидрокси- $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$, $-(\text{COOH})$, $-(\text{CH}_2)_p\text{-COOH}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$, фтор- $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкокси-группы}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкокси-}\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил}$, $\text{N}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})\text{-}\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил}$, $\text{N}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})\text{-}\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкилокси-группы}$, $\text{N}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})\text{-}\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкокси-}$

группы, C₁-C₄-алкил-карбонил-окси-C₁-C₄-алкил-окси-группы, гидроксид-C₁-C₄-алкил-окси-группы, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкил-окси-группы, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкил-окси-C₁-C₄-алкила, -SO₂-C₁-C₄-алкила, -SO₂-C₃₋₄-циклоалкила, -(CH₂)₁₋₂-C₃₋₄-циклоалкила, Het^{py}, -(CH₂)_p-Het^{py}, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -(CH₂)_p-C(=O)NR⁹R¹⁰, (CH₂)_p-NR⁹R¹⁰ (желательно из группы, состоящей из NR⁹R¹⁰, циано-группы, C₁-C₄-алкила, фтора, фтор-C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкокси-группы, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкил-окси-группы, Het^{py} и -(CH₂)_p-Het^{py});

где R^{A4} независимо выбран из группы, состоящей из циано, CO₂H, галогена, C₁-C₄-алкила, фтор-C₁-C₄-алкила, гидроксид-группы, гидроксид-C₁-C₄-алкила, гидроксид-C₁-C₄-алкил-окси-группы, C₁-C₄-алкокси-группы, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкил-окси-группы, NR⁹R¹⁰, (N(R⁹)(R¹⁰))-C₁-C₄-алкила, (N(R⁹)(R¹⁰))-C₁-C₄-алкил-окси-группы, -(CO)-C₁-C₄-алкила и R⁹R¹⁰N-C₁-C₄-алкил-окси-(CO)-C₁-C₄-алкила;

где

p равно 1, или 2, или 3;

R⁹ выбран из водорода и C₁-C₄-алкила;

R¹⁰ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄-алкила, гидроксид-C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкила и ди-C₁-C₄-алкил-амино-C₁-C₄-алкила;

Het^{py} представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, независимо выбранные из O, N (например, пирролидин-1-ил, азетидин-1-ил, морфолин-1-ил) и S или содержащий S-оксидную (SO) или S-диоксидную (SO₂) группу, и где указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено оксогруппой на одном атоме углерода, и где указанное гетероциклическое кольцо необязательно дополнительно замещено на одном или нескольких атомах углерода 1-им, 2-мя или 3-мя заместителями, независимо выбранными из C₁-C₄-алкокси-группы (предпочтительно метокси-группы), галогена (предпочтительно фтора), C₁-C₄-алкила, гидроксид-C₁-C₄-алкила и фтор-C₁-C₄-алкила, и где атом азота, если он присутствует в указанном гетероцикле, необязательно дополнительно содержит заместитель R¹⁰ (желательно C₁-C₄-алкил (такой как метил));

или Het^{py} представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо (предпочтительно 1,2,4-триазол-1-ил или пиразол-1-ил), содержащее 1, 2 или 3 атома азота, где указанное гетероарильное кольцо необязательно содержит один или несколько (например, 1, 2 или 3) заместителей, независимо выбранных из NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, галогена, C₁-C₄-алкила, гидроксид-C₁-C₄-алкила, фтор-C₁-C₄-алкила, циано-группы, OH и C₁-C₄-алкокси-группы;

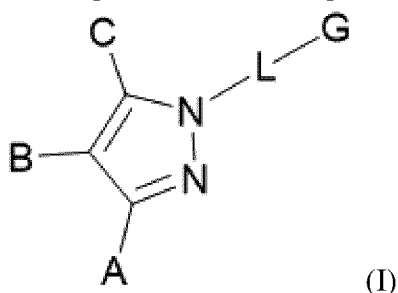
каждый R^{Ba} независимо выбран из группы, состоящей из гидроксид-группы, NH₂, C₁-C₄-алкила и галогена;

каждый RBb независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₄-алкила (предпочтительно метила), циклопропила, фтор-C₁-C₃-алкила (предпочтительно CHF₂ или CF₃), циано-группы, галогена (предпочтительно фтора или хлора), NH₂ и C₁-C₃-алкокси-группы (предпочтительно метокси-группы),

или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая

соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

Во втором аспекте изобретения предложено соединение формулы (I),



A выбран из группы, состоящей из

(a) C₅-C₇-циклоалкилена, не содержащего или содержащего один или несколько заместителей, предпочтительно - 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из фтора и C₁-C₄-алкила;

(b) 5-7-членного ненасыщенного гетероциклила, содержащего одну углерод-углеродную двойную связь и один атом кислорода в качестве члена кольца, где указанный гетероциклил не содержит или содержит один или несколько заместителей, предпочтительно - 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из фтора и C₁-C₄-алкила, предпочтительно - из 1, 2 или 3 C₁-C₄-алкилов;

(c) C₆-C₁₀ арила, не содержащего или содержащего 1, 2 или 3 заместителя R^{A2};

(d) 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S в качестве членов кольца, где указанное гетероарильное кольцо не замещено или замещено на одном или нескольких (например, 1, 2 или 3) атомах углерода заместителем R^{A3}, и где атом азота, если он присутствует в гетероарильном кольце, не содержит или содержит заместитель, выбранный из группы, состоящей из: C₁-C₄-алкила, -(CH₂)₁₋₂-C₃₋₄-циклоалкила, C₃-C₆-циклоалкила, гидроксид-С₁-C₄-алкила, фтор-С₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкокси-С₁-C₄-алкила, N(R⁹)(R¹⁰)-С₁-C₄-алкила, -SO₂-С₁-C₄-алкила, -SO₂-C₃₋₄-циклоалкила, -(CH₂)_p-Het^{py} и -(CH₂)_p-N(R⁹)(R¹⁰), (предпочтительно, чтобы указанный заместитель был выбран из группы, состоящей из фтор-С₁-C₄-алкила, N(R⁹)(R¹⁰)-С₁-C₄-алкила, -SO₂-C₃₋₄-циклоалкила или -(CH₂)₁₋₂-C₃₋₄-циклоалкила);

(e) 8-10-членного гетероарильного кольца, содержащего 1, 2 или 3 атома азота, или 8-10-членного частично насыщенного гетеробикалического кольца, содержащего от 1 до 3 гетероатомов или групп гетероатомов в гетеробикалическом кольце, независимо выбранных из 0-3 атомов азота, 0-2 атомов кислорода, 0-1 атома серы и 0-1 группы S(=O)₂, где указанное гетероарильное кольцо или гетеробикалическое кольцо незамещено или замещено у атома углерода 1-им, 2-мя, 3-мя, 4-мя или 5-ю заместителями R^{A4}, и где гетеробикалическое кольцо дополнительно необязательно замещено у атома углерода оксо-группой, и где атом азота, если он присутствует, не содержит или содержит заместитель, который представляет собой -(CO)-С₁-C₄-алкил или С₁-C₄-алкил, и где указанный С₁-C₄-алкил необязательно содержит 1 или 2 заместителя, независимо

выбранные из циано-, гидроксид-, оксо-группы, фтора, C₁-C₄-алкокси-группы, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкил-окси-группы, Het^b и NR⁹R¹⁰; и

где Het^b представляет собой 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома или группы, независимо выбранные из N, O, S, SO и SO₂ (предпочтительно 1 атом кислорода, или 1 атом серы, или одна S(=O) или одна S(=O)₂ группа, или 1 атом азота и 1 атом кислорода, или 1-2 атома азота), где указанное гетероциклическое кольцо Het^b незамещено или замещено на атоме углерода одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C₁-C₄-алкила, гидроксид-, циано-группы, фтора, C₁-C₄-алкокси-гидроксид-C₁-C₄-алкила, гидроксид-C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкокси-группы, фтор-C₁-C₄-алкокси-группы и фтор-C₁-C₄-алкила, и где указанное гетероциклическое кольцо Het^b дополнительно необязательно замещено на атоме углерода оксо-группой, и где атом азота, если он присутствует в Het^b необязательно дополнительно содержит заместитель C₁-C₄-алкил, который необязательно содержит 1-3 заместителя, независимо выбранные из фтора, гидроксид-группы и C₁-C₄-алкокси-группы;

где A присоединен к остальной части соединения формулы (I) через атом углерода в A, который находится в состоянии sp²-гибридизации;

где

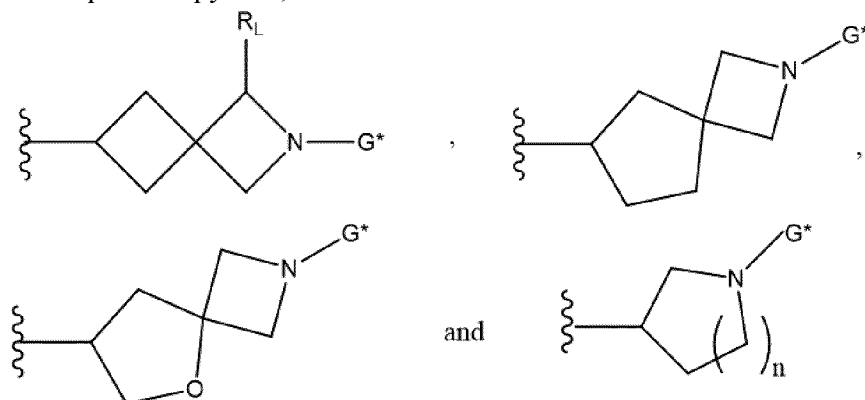
B выбран из группы, состоящей из B¹ и B²,

где B¹ представляет собой C₆₋₁₀ арил, не содержащий или содержащий 1, 2, 3 или 4 заместителя R^{Ba};

B² представляет собой 6-13-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 атома азота, где B² не содержит или содержит 1, 2, 3 или 4 заместителя R^{Bb};

C выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₃ алкила (предпочтительно метила), C₃-C₅ циклоалкила (предпочтительно циклопропила), фтор-C₁-C₃ алкила (предпочтительно CHF₂ или CF₃), циано-группы, -CH₂-CN, -CH(CN)-CH₃, -CH₂-OH, -CH(OH)-CH₃ и галогена;

L выбран из группы, состоящей из:

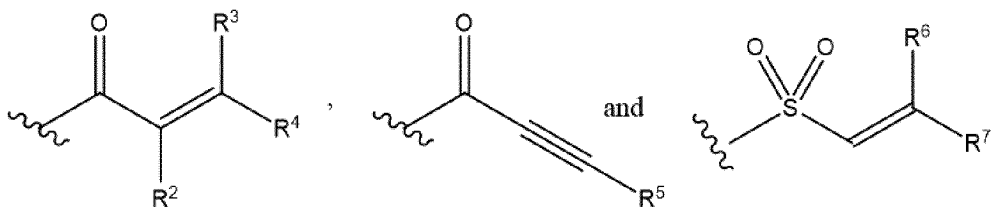


где n равно 1, 2 или 3,

R_L выбран из водорода, метила, этила, -CH₂-CN и -CH₂-O, где

G* представляет собой точку присоединения к G;

G выбран из группы, состоящей из



где

R^2 выбран из водорода, C_1 - C_3 алкила, $-C(O)-C_1$ - C_3 -алкила и фтора;

R^3 представляет собой водород;

R^4 выбран из водорода, метила, $-CH_2F$, $-CH_2-OCH_3$ и $-CH_2-N(CH_3)_2$;

R^5 выбран из водорода и метила;

R^6 представляет собой водород;

R^7 выбран из водорода и метила;

где R^{A2} независимо выбран из группы, состоящей из: NR^9R^{10} , циано-группы, $-(CH_2)_p-CN$, галогена, OH , гидрокси- C_1 - C_4 -алкила, $-(COOH)$, $-(CH_2)_p-COOH$, C_1 - C_4 -алкила, фтор- C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси-группы, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкила, $N(R^9)(R^{10})-C_1$ - C_4 -алкила, $N(R^9)(R^{10})-C_1$ - C_4 -алкилокси-группы, $N(R^9)(R^{10})-C_1$ - C_4 -алкокси-группы, C_1 - C_4 -алкил-карбонил-окси- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, гидрокси- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил-окси- C_1 - C_4 -алкила, $-SO_2$ - C_1 - C_4 -алкила, $-SO_2$ - C_{3-4} -циклоалкила, $-(CH_2)_{1-2}$ - C_{3-4} -циклоалкила, Het^{py} , $-(CH_2)_p-Het^{py}$, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_p-C(=O)NR^9R^{10}$, (желательно из группы, состоящей из NR^9R^{10} , циано-группы, C_1 - C_4 -алкила, фтора, фтор- C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси-группы, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, гидрокси- C_1 - C_4 -алкила, гидрокси- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, Het^{py} , $-(CH_2)_p-Het^{py}$ и $-C(=O)-NR^9R^{10}$);

где R^{A3} независимо выбран из группы, состоящей из оксо-группы, NR^9R^{10} , циано-группы, $-(CH_2)_p-CN$, галогена, OH , гидрокси- C_1 - C_4 -алкила, $-(COOH)$, $-(CH_2)_p-COOH$, C_1 - C_4 -алкила, фтор- C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -алкокси-группы, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил, $N(R^9)(R^{10})-C_1$ - C_4 -алкил, $N(R^9)(R^{10})-C_1$ - C_4 -алкилокси-группы, $N(R^9)(R^{10})-C_1$ - C_4 -алкокси-группы, C_1 - C_4 -алкил-карбонил-окси- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, гидрокси- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил-окси- C_1 - C_4 -алкила, $-SO_2$ - C_1 - C_4 -алкила, $-SO_2$ - C_{3-4} -циклоалкила, $-(CH_2)_{1-2}$ - C_{3-4} -циклоалкила, Het^{py} , $-(CH_2)_p-Het^{py}$, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_p-C(=O)NR^9R^{10}$, $(CH_2)_p-NR^9R^{10}$ (желательно из группы, состоящей из NR^9R^{10} , циано-группы, C_1 - C_4 -алкила, фтора, фтор- C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси-группы, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, Het^{py} и $-(CH_2)_p-Het^{py}$);

где R^{A4} независимо выбран из группы, состоящей из циано, CO_2H , галогена, C_1 - C_4 -алкила, фтор- C_1 - C_4 -алкила, гидрокси-группы, гидрокси- C_1 - C_4 -алкила, гидрокси- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, C_1 - C_4 -алкокси-группы, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, NR^9R^{10} , $(N(R^9)(R^{10})-C_1-C_4$ -алкила, $(N(R^9)(R^{10})-C_1-C_4$ -алкил-окси-группы, $-(CO)-C_1$ - C_4 -алкила и $R^9R^{10}N-C_1$ - C_4 -алкил-окси- $-(CO)-C_1$ - C_4 -алкила;

где

p равно 1, или 2, или 3;

R^9 выбран из водорода и C_1 - C_4 -алкила;

R^{10} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 -алкила, гидроксид- C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкила и ди- C_1 - C_4 -алкил-амино- C_1 - C_4 -алкила;

Het^{py} представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, независимо выбранные из O, N (например, пирролидин-1-ил, азетидин-1-ил, морфолин-1-ил) и S или содержащий S-оксидную (SO) или S-диоксидную (SO₂) группу, и где указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено оксогруппой на одном атоме углерода, и где указанное гетероциклическое кольцо необязательно дополнительно замещено на одном или нескольких атомах углерода 1-им, 2-мя или 3-мя заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_4 -алкокси-группы (предпочтительно метокси-группы), галогена (предпочтительно фтора), C_1 - C_4 -алкила, гидроксид- C_1 - C_4 -алкила и фтор- C_1 - C_4 -алкила, и где атом азота, если он присутствует в указанном гетероцикле, необязательно дополнительно содержит заместитель R^{10} (желательно C_1 - C_4 -алкил (такой как метил));

или Het^{py} представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо (предпочтительно 1,2,4-триазол-1-ил или пиразол-1-ил), содержащее 1, 2 или 3 атома азота, где указанное гетероарильное кольцо необязательно содержит один или несколько (например, 1, 2 или 3) заместителей, независимо выбранных из NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, галогена, C_1 - C_4 -алкила, гидроксид- C_1 - C_4 -алкила, фтор- C_1 - C_4 -алкила, циано-группы, OH и C_1 - C_4 -алкокси-группы;

каждый R^{Ba} независимо выбран из группы, состоящей из гидроксид-группы, NH_2 , C_1 - C_4 -алкила и галогена;

каждый RBb независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 -алкила (предпочтительно метила), циклопропила, фтор- C_1 - C_3 -алкила (предпочтительно CHF_2 или CF_3), циано-группы, галогена (предпочтительно фтора или хлора), NH_2 и C_1 - C_3 -алкокси-группы (предпочтительно метокси-группы),

или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

Там, где в данном описании упоминается термин «предпочтительно», другие варианты осуществления изобретения особенно относятся к соединению формулы (I), или его стереоизомеру, или его атропоизомеру, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтически приемлемой соли его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли его атропоизомера, где все фрагменты или признаки, конкретно указанные после термина «предпочтительно», заменяют более общий термин, непосредственно предшествующий термину (терминам), который они определяют.

В еще одном аспекте предложено соединение формулы (I) или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера для применения в качестве лекарственного препарата.

В дополнительном аспекте предложено соединение формулы (I) или его

атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера, для применения в лечении расстройства или заболевания (например, рака), опосредованного мутацией G12C в KRAS, NRAS или HRAS, например мутацией KRAS G12C.

В дополнительном аспекте предложено соединение формулы (I) или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера для производства лекарственного препарата для лечения рака, например рака, опосредованного мутацией G12C в KRAS, NRAS или HRAS.

В еще одном аспекте предложен способ лечения расстройства или рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его стереоизомера, или его атропоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтически приемлемой соли его стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли его атропоизомера.

В следующем аспекте предложен способ лечения расстройства или заболевания, например, рака, который выбран из рака легкого (включая аденокарциному легкого и немелкоклеточный рак легкого), рака толстой кишки (включая аденокарциному толстой кишки), рака поджелудочной железы (включая аденокарциному поджелудочной железы), рака матки (включая рак эндометрия матки), рака прямой кишки (включая аденокарциному прямой кишки) и солидной опухоли, у субъекта, нуждающегося в этом, и при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), как определено в настоящем документе, или его стереоизомера, или его атропоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтически приемлемой соли его стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли его атропоизомера.

В следующем аспекте предложено соединение формулы (I), или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера для применения в лечении рака, например, рака легкого (включая аденокарциному легкого и немелкоклеточный рак легкого), рака толстой кишки (включая аденокарциному толстой кишки), рака поджелудочной железы (включая аденокарциному поджелудочной железы), рака матки (включая рак эндометрия матки), рака прямой кишки (включая аденокарциному прямой кишки) и солидную опухоль.

В следующем аспекте предложено соединение формулы (I), или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера для применения в лечении рака, например, рака легкого (включая аденокарциному легкого и немелкоклеточный рак легкого), рака толстой кишки (включая аденокарциному толстой кишки), рака поджелудочной железы (включая аденокарциному

поджелудочной железы), рака матки (включая рак эндометрия матки), рака прямой кишки (включая аденокарциному прямой кишки) и солидную опухоль, где рак связан с KRAS-, NRAS- или HRAS-G12C мутацией, где рак обычно связан с KRAS-G12C мутацией.

В следующем аспекте предложен фармацевтический состав, содержащий соединение формулы (I), или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтически приемлемую соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемую соль его атропоизомера и фармацевтически приемлемый носитель.

В следующем аспекте предложен фармацевтический состав, содержащий соединение формулы (I), или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтически приемлемую соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемую соль его атропоизомера, для применения в качестве лекарственного препарата.

В следующем аспекте предложен фармацевтический состав, содержащий соединение формулы (I), или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера для применения в лечении рака, например, рака легкого (включая аденокарциному легкого и немелкоклеточный рак легкого), рака толстой кишки (включая аденокарциному толстой кишки), рака поджелудочной железы (включая аденокарциному поджелудочной железы), рака матки (включая рак эндометрия матки), рака прямой кишки (включая аденокарциному прямой кишки) и солидную опухоль, где, необязательно, рак связан с KRAS-, NRAS- или HRAS-G12C мутацией.

В следующем аспекте предложена комбинация, содержащая соединение формулы (I), или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтически приемлемую соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемую соль его атропоизомера и одно или несколько терапевтически активных средств.

В следующем аспекте предложен способ производства соединения формулы (I), или его стереоизомера, или его атропоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтически приемлемой соли его стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли его атропоизомера.

Если не указано иное, и если контекст явно не подразумевает иное, термины «соединение настоящего изобретения», или «соединения данного изобретения», или «соединения формулы (I)», или «соединение формулы (I)» включают соединение или соединения формул (I), (Ia), (Ib*), (Ic*), (Id*) и (Ie) и их фармацевтически приемлемые соли, а также все стереоизомеры (включая диастереоизомеры и энантиомеры), атропоизомеры, ротамеры, таутомеры и меченые изотопами соединения (включая замещения дейтерием), а также присущие им фрагменты.

Следует понимать, что соединения, полученные в качестве промежуточных

соединений, также могут рассматриваться как соединения данного изобретения.

Соединения формул 2(a), (2b*), (2c*) и (2d*) и их соли, таким образом, также считаются соединениями данного изобретения.

Таким образом, если не указано иное и если контекст явно не подразумевает иное, термины «соединение формулы (I)» или «соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль» включают стереоизомер соединения формул (I), (Ia), (Ib*), (Ic*), (Id*) и (Ie), или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтически приемлемую соль стереоизомера соединения формул (I), (Ia), (Ib*), (Ic*), (Id*) и (Ie), или фармацевтически приемлемую соль атропоизомера соединения формул (I), (Ia), (Ib*), (Ic*), (Id*) и (Ie).

Соединения формул (I), (Ia), (Ib*), (Ic*), (Id*) и (Ie) включают все их стереоизомеры, включая диастереоизомеры, атропоизомеры, энантиомеры, смеси и рацемические смеси, включая их фармацевтически приемлемые соли. Соединения формул 2(a), (2b*), (2c*) и (2d*) также включают все их стереоизомеры, включая диастереоизомеры, атропоизомеры, энантиомеры, смеси и рацемические смеси, включая их соли.

Если один изомер (например, энантиомер, диастереомер, атропоизомер или геометрический изомер) обладает более высокой присущей ему активностью в качестве ингибитора белка RAS с мутантным G12C, чем парный ему изомер, то обычно предпочтителен более активный изомер.

Специалист в данной области может обнаружить присутствие диастереоизомеров с помощью таких исследований, как ЯМР. Специалист в данной области может разделять диастереоизомеры, используя хроматографические методы, такие как ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография), тонкослойная хроматография, СФХ (сверхкритическая флюидная хроматография), ГХ (газовая хроматография), или методику перекристаллизации. Специалист в данной области может разделять энантиомеры с помощью приборов для хиральной ВЭЖХ, хиральной СФХ, хиральной ГХ.

Соединения настоящего изобретения, в частности орто-замещенные биарильные соединения, могут иметь конформационную вращательную изомерию, называемую здесь атропоизомерами (Eliel, E. and Wilen, S. (1994) Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., стр. 1142-55). В некоторых случаях, в зависимости от заместителей в биарильном кольце, у таких биарильных соединений настоящего изобретения можно обнаружить атропоизомерию.

Таким образом, соединения формулы (I) и подформулы (Ia), (Ib*), (Ic*), (Id*) и (Ie) и их изомерные смеси (включая диастереомерные смеси, энантиомерные смеси и рацемические смеси), также являются частью изобретения. Аналогичным образом, «обогащенные диастереомером» или «обогащенные энантиомером» смеси соединений формулы (I) и подформулы (Ia), (Ib*), (Ic*), (Id*) и (Ie) также являются частью изобретения.

В настоящем изобретении также предложена кристаллическая форма соединения X, как определено в данном документе, такая как кристаллическая форма гидрата

(модификация НА), или кристаллическая форма сольвата с изопропиловым спиртом (IPA), или кристаллическая форма сольвата с этанолом (EtOH), или кристаллическая форма сольвата с пропиленгликолем соединения X.

В настоящем изобретении также предложена кристаллическая форма соединения X, как определено в данном документе, имеющая картину порошковой рентгеновской дифракции, по существу такую же, как и картины порошковой рентгеновской дифракции, приведенные на фигуре 1, фигуре 2, фигуре 3 или фигуре 4.

Следующие определения также применяются, если иное не указано или не очевидно из контекста:

Термин «галоген» (или гало-) в данном контексте относится к фтору, брому, хлору или йоду. Группы и фрагменты, содержащие заместитель-галоген, такие как алкил, замещенный галогеном (галогеналкил), могут быть моно-, поли- или пергалогенированными. Хлор и фтор являются предпочтительными галогенами-заместителями в алкильных или циклоалкильных группах, при этом фтор является наиболее предпочтительным, если не указано иное. Наличие фтора, хлора и брома в арильных или гетероарильных группах часто предпочтительно, причем наиболее предпочтительным является наличие фтора, если не указано иное.

Термин «гетероатомы» в данном контексте относится к атомам азота (N), кислорода (O) или серы (S), в частности, к азоту или кислороду, если не указано иное.

Если присутствует несколько заместителей, то заместители выбраны независимо друг от друга, если не указано иное, поэтому, если присутствуют, например, 2 или 3 заместителя, то эти заместители могут быть одинаковыми или разными.

Термин «C₁-C₄алкил» в данном контексте относится к радикалу с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящему только из атомов углерода и водорода, не содержащему ненасыщенных связей, содержащему от одного до двенадцати атомов углерода, и который присоединен к остальной части молекулы через одинарную связь. Примеры C₁-C₄-алкила включает, но не ограничивается ими, метил, этил, *n*-пропил, 1-метилэтил (*изо*-пропил) и *n*-бутил. Предпочтительным примером является метил.

C₁-C₄-алкильный радикал, содержащий в качестве заместителя оксо-группу, включает -C(O)-C₁-C₃-алкил, где карбонильный фрагмент заместителя присоединен к остальной части молекулы.

Термин «гидрокси-C₁-C₄-алкил» в данном контексте относится к C₁-C₄-алкильному радикалу, как определено выше, где один из атомов водорода C₁-C₄-алкильного радикала заменен на OH. Примеры гидрокси-C₁-C₄-алкила включают, но не ограничивается ими, гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 2-гидроксипропил, 3-гидроксипропил и 2-гидрокси-2-метилпропил.

Термин «C₁-C₄алкокси-группа» в данном контексте относится к радикалу формулы -OR_a, где R_a представляет собой C₁-C₄алкильный радикал, определение которому дано выше. Примеры C₁-C₄-алкокси-группы включают, но не ограничиваются ими, метокси-, этокси-, пропокси-, изопропокси- и бutoкси-группы.

Термин «гидроксис₁-С₄-алкокси-группа» в данном контексте относится к С₁-С₄-алкоксирадикалу, определение которому дано выше, где по крайней мере один из атомов водорода С₁-С₄-алкоксильного радикала заменен на ОН. Примеры гидроксис₁-С₄-алкокси-группы включают, но не ограничиваются ими, гидроксиметокси-, гидроксизтокси-, 2-гидроксипропокси-группы.

Термин «С₁-С₄-алкил-окси-группа» в данном контексте относится к радикалу «С₁-С₄-алкилу», определение которому дано выше, где указанный радикал присоединен к остальной части молекулы через атом кислорода.

Термин заместитель «гидроксис₁-С₄-алкил-окси-группа» в данном контексте относится к гидроксис₁-С₄-алкильному радикалу, определение которому дано выше, который присоединен к остальной части молекулы через атом кислорода. Примеры гидроксис₁-С₄-алкил-окси-группы включают, но не ограничиваются ими, гидроксиметокси-, гидроксизтокси-, 2-гидроксипропокси-группы.

Термин «С₁-С₄-алкокси-С₁-С₄ алкил» в данном контексте относится к С₁-С₄-алкильному радикалу, определение которому дано выше, где один из атомов водорода в С₁-С₄-алкильном радикале заменен на С₁-С₄-алкокси-группу.

Термин «С₁-С₄-алкокси-гидроксис₁-С₄-алкил» в данном контексте относится к С₁-С₄-алкокси-С₁-С₄-алкильному радикалу, определение которому дано выше, где по меньшей мере один из атомов водорода С₁-С₄-алкильного радикала заменен на ОН.

Термин «С₁-С₄-алкокси-С₁-С₄-алкил-окси-группа» в данном контексте относится к «С₁-С₄-алкокси-С₁-С₄-алкилу», определение которому дано выше, где указанный радикал присоединен к остальной части молекулы через атом кислорода.

Термин «С₁-С₄-алкил-карбонил-окси-С₁-С₄-алкил-окси-группа» в данном контексте относится к радикалу формулы С₁-С₄-алкил-С(=О)-ОС₁-С₄-алкил-О-, где указанный радикал присоединен к остальной части молекулы через свой последний атом кислорода.

Термин «галогеналкил» в данном контексте относится к алкилу, определение которому дано в данном документе, который содержит один или несколько радикалов галогена в качестве заместителей, как определено в данном документе. Галогеналкил может представлять собой моногалогеналкил, дигалогеналкил, тригалогеналкил или полигалогеналкил, включая пергалогеналкил. Моногалогеналкил может содержать один атом йода, брома, хлора или фтора в алкильной группе. В алкильных или циклоалкильных группах предпочтительны хлор и фтор.

Термин «фторалкил» в данном контексте относится к алкилу, как определено в данном документе, который содержит один или несколько атомов фтора в качестве заместителей. Неограничивающие примеры фтор-С₁-С₄-алкилов включают трифторметил, 1,1-дифторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-фторпропил, 3,3-дифторпропил и 1-фторметил-2-фторэтил. Предпочтительные фторалкильные группы, если не указано иное, включают монофтор-, дифтор- и трифторзамещенные метильные и этильные группы, например CF₃, CF₂H, CFH₂ и CH₂CF₃.

Термин «фторалкокси-группа» в данном контексте относится к алкокси-группе, как

определено в данном документе, которая содержит один или несколько атомов фтора в качестве заместителей.

Термин «(C₁-C₄)алкиламино-группа» в данном контексте относится к радикалу формулы -NH-R_a, где R_a представляет собой (C₁-C₄)алкильный радикал, определение которому дано выше.

Термин «ди(C₁-C₄)алкиламино-группа» в данном контексте относится к радикалу формулы -N(R_a)-R_a, где каждый R_a представляет собой C₁-C₄алкильный радикал, которые могут быть одинаковыми или разными, как определено выше.

Термин «NR⁹R¹⁰» или «N(R⁹)(R¹⁰)» в данном контексте относится к радикалу формулы «-N(R⁹)(R¹⁰)», где указанный радикал присоединен к остальной части молекулы через атом азота, к которому также присоединены группы R⁹ и R¹⁰, и где R⁹ и R¹⁰ могут быть одинаковыми или разными, и их определение дано в данном документе.

Термин «R⁹R¹⁰N-C₁-C₄ алкил» или «N(R⁹)(R¹⁰)-C₁-C₄-алкил» в данном контексте относится к C₁-C₄-алкильному радикалу, определение которому дано выше, где один из атомов водорода в C₁-C₄-алкильном радикале заменен на -N(R⁹)(R¹⁰).

Термин «R⁹R¹⁰N-C₁-C₄-алкил-окси» или «N(R⁹)(R¹⁰)-C₁-C₄-алкил-окси» в данном контексте относится к R⁹R¹⁰N-C₁-C₄-алкильному радикалу (или N(R⁹)(R¹⁰)-C₁-C₄-алкильному радикалу), определение которому дано выше, который соединен с остальной частью молекулы через атом кислорода.

Термин «N(R⁹)(R¹⁰)-C₁-C₄-алкокси-группа» в данном контексте относится к C₁-C₄-алкоксильному радикалу, определение которому дано выше, где один из атомов водорода в C₁-C₄-алкоксильном радикале заменен на -N(R⁹)(R¹⁰).

Термин «-SO₂-C₁-C₄-алкил» в данном контексте относится к C₁-C₄-алкильному радикалу, определение которому дано выше, который присоединен к остальной части молекулы через линкерную группу -S(=O)₂-.

Термин «-SO₂-C₃-C₄-циклоалкил» в данном контексте относится к C₃-C₄-циклоалкильному радикалу, определение которому дано ниже, который присоединен к остальной части молекулы через линкерную группу -S(=O)₂-.

Термин «гидрокси-C₁₋₄-алкокси-группа» относится к C₁₋₄-алкоксирадикалу, определение которому дано выше, где по крайней мере один из атомов водорода C₁₋₄-алкоксильного радикала заменен на OH. Примеры гидроксиC₁-C₆алкокси включают, но не ограничиваются ими, гидроксиметокси-, гидроксизетокси-, 2-гидроксипропокси-группы.

Термин «C₁-C₄алкокси-C₁-C₄алкил» в данном контексте относится к C₁₋₄алкильному радикалу, определение которому дано выше, где один из атомов водорода в C₁₋₄алкильном радикале заменен на C₁-C₄-алкокси-группу.

Термин «C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкил-окси-группа» в данном контексте относится к «C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкилу», определение которому дано выше, где указанный радикал присоединен к остальной части молекулы через атом кислорода.

Термин «C(O)-NR⁹R¹⁰» в данном контексте относится к радикалу формулы -R_{al}-NR⁹R¹⁰ где R_{al} представляет собой карбонильный радикал «NR⁹R¹⁰», определение

которому дано выше, а R^9 и R^{10} могут быть одинаковыми или разными и определены в данном документе.

Термин «C(O)C₁-C₄-алкил» в данном контексте относится к радикалу формулы -R_{a1}-C₁-C₄-алкил, где R_{a1} представляет собой карбонильный радикал, а определение C₁-C₄-алкилу дано выше.

Термин «циклоалкил» в данном контексте относится к насыщенному карбоциклическому кольцевому радикалу. C₃-C₇ циклоалкил представляет собой любой такой кольцевой радикал, содержащий от 3 до 7 атомов углерода, такой как циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил и циклогептил.

Термин «циклоалкилен» в данном контексте относится к неароматическому карбоциклическому кольцевому радикалу, содержащему не менее одной углерод-углеродной двойной связи, предпочтительно - одну углерод-углеродную двойную связь. Термин «моноциклический циклоалкилен» в данном контексте относится к неароматическому моноциклическому карбоциклическому кольцевому радикалу, содержащему не менее одной углерод-углеродной двойной связи, предпочтительно - одну углерод-углеродную двойную связь. Термин включает, но не ограничивается этим, «C₅-C₇-циклоалкилен», который представляет собой неароматический карбоциклический кольцевой радикал, содержащий от 5 до 7 атомов углерода и одну двойную связь C=C. Примером подходящих циклоалкиленовых групп являются неароматическое карбоциклическое кольцо, содержащее от 5 до 7 атомов углерода и одну или несколько двойных связей C=C, такое как цикlopентенил, циклогексенил (например, циклогекс-1-ен-1-ил, циклогекс-2-ен-1-ил, циклогекс-3-ен-1-ил).

Термин «арил» в данном контексте относится к ароматической углеводородной группе, содержащей 6-14 атомов углерода в кольцевом фрагменте. Обычно арил представляет собой моноциклический, бициклический или трициклический арил, содержащий 6-14 атомов углерода, часто 6-10 атомов углерода, например, фенил или нафтил. Иногда фенил предпочтительнее. Кроме того, термин «арил» в данном контексте относится к ароматическому заместителю, который может быть представлен одним ароматическим кольцом или несколькими ароматическими кольцами, сконденсированными друг с другом. Неограничивающие примеры включают фенил, нафтил и 1,2,3,4-тетрагидронафтил при условии, что тетрагидронафтил соединен с описываемой формулой через углерод в ароматическом кольце тетрагидронафтильной группы.

Термин «C₆-C₁₀ арил» относится к фенильной, 1,2,3,4-тетрагидронафтильной или нафтильной группе. Примером подходящего C₆-C₁₀ арила является фенильная группа. Термин «фенил» относится к радикалу формулы -C₆H₅. В замещенном фениле один или несколько атомов водорода в -C₆H₅ заменены на заместитель или заместители, особенно любой заместитель из описанных здесь.

Термин «гетероциклил» или «гетероциклическое кольцо» в данном контексте относится к гетероциклическому радикалу, который является насыщенным или частично

ненасыщенным, но не ароматическим, и может быть моноциклическим или полициклическим кольцом, включая конденсированную или соединенную мостиком бициклическую систему колец. Гетероцикл или гетероциклил содержит по крайней мере один атом, отличный от углерода, в качестве члена кольца, обычно N, O или S, если не указано иное. Если не указано иное, гетероциклильная группа имеет от 3 до 10, предпочтительно - от 4 до 7 атомов в кольце; причем один или несколько, предпочтительно - от одного до четырех, особенно 1, 2 или 3 кольцевых атома представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из O, S и N (очевидно, что остальные кольцевые атомы представляют собой углерод). Если гетероцикл содержит S или N в качестве гетероатомов, то S может присутствовать в виде группы SO или SO₂, а N может присутствовать в виде N-оксида, если позволяет валентность.

Ненасыщенный гетероциклил может иметь одну или две двойные связи, но не является ароматическим. Предпочтительно, чтобы гетероциклильные группы в соединениях данного изобретения представляли собой насыщенные одиночные кольца, если только их ненасыщенный характер специально не указан. Предпочтительно, чтобы гетероциклильная группа содержала один или два гетероатома в качестве кольцевых атомов, также предпочтительно, чтобы гетероатомы не были связаны непосредственно друг с другом. Примеры гетероциклов включают тетрагидрофуран (THF), дигидрофуран, 1,4-диоксан, морфолин, 1,4-дитиан, пиперазин, пиперидин, 1,3-диоксолан, имидазолидин, имидазолин, пирролин, пирролидин, тетрагидропиран, дигидропиран, оксатиолан, дитиолан, 1,3-диоксан, 1,3-дитиан, оксатиан, тиоморфолин и т.п.

Термин «5-7-членный ненасыщенный гетероциклил» относится к кольцевому радикалу, содержащему от 5 до 7 атомов в кольце, содержащему 1, 2 или 3 гетероатома, индивидуально выбранных из азота, кислорода и серы (необязательно дополнительно содержащий такие группы, как -S(=O)- и -S(=O)₂-) и содержащие одну или несколько двойных связей C=C, предпочтительно - одну двойную связь C=C. Этот термин включает в себя 5-, 6- или 7-членный неароматический моноциклический радикал, содержащий одну или несколько двойных связей C=C, предпочтительно - одну двойную связь C=C, и 1, 2 или 3 гетероатома, индивидуально выбранных из азота, кислорода и серы, предпочтительно - один атом кислорода. Примеры 5-7-членных ненасыщенных гетероциклилов включают, но не ограничиваются ими, 6-членные неароматические моноциклические радикалы, содержащие один атом кислорода и двойную связь C=C, такие как 3,4-дигидро-2H-пиранил, 5,6-дигидро-2H-пиранил и 2H-пиранил.

Термин «гетероарил» означает 5-14-членный, обычно 5-10-членный, моноциклический или бициклический ароматический кольцевой радикал, который содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольцевом радикале, индивидуально выбранных из азота, кислорода и серы. Как правило, гетероарил представляет собой 5-10-членную кольцевую систему, например, 5-6-членную моноциклическую или 8-10-членную бициклическую группу. Типичные гетероарильные группы включают 2- или 3-тиенил, 2- или 3-фурил, 2- или 3-пирролил, 2-, 4- или 5-имидазолил, 1-, 3-, 4- или 5-пиразолил, 2-, 4-

или 5-тиазолил, 3-, 4- или 5-изотиазолил, 2-, 4- или 5-оксазолил, 3-, 4- или 5-изоксазолил, 3- или 5-(1,2,4-триазолил), 4- или 5-(1,2,3-триазолил), 1-, 2- или 3-тетразолил, 2-, 3- или 4-пиридил, 3- или 4-пиридазинил, 2-пиразинил и 2-, 4- или 5-пиримидинил.

Замещенный гетероарил представляет собой гетероарильную группу, содержащую в гетероарильном кольце один или несколько заместителей, обычно 1, 2 или 3 заместителя, которые заменяют атом водорода, который обычно присутствует в незамещенном гетероариле.

Термин «5-6-членный гетероарил» представляет собой ароматический моноциклический кольцевой радикал, который содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, индивидуально выбранных из азота, кислорода и серы. Термин включает 5- или 6-членный ароматический кольцевой радикал, содержащий в качестве членов кольца 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S, предпочтительно - 1-2 атома азота или 1 атом азота и один атом серы. Термин включает в себя 6-членные кольца, в которых существует ароматический таутомер, как, например, в случае системы 1H-пиридин-2-она. Примеры подходящих 5-6-членных гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, 2- или 3-тиенил, 2- или 3-фурил, 2- или 3-пирролил, 2-, 4- или 5-имидазолил, 1-, 3-, 4- или 5-пиразолил, 2-, 4- или 5-тиазолил, 3-, 4- или 5-изотиазолил, 2-, 4- или 5-оксазолил, 3-, 4- или 5-изоксазолил, 3- или 5-(1,2,4-триазолил), 4- или 5-(1,2,3-триазолил), 1-, 2- или 3-тетразолил, 2-, 3- или 4-пиридил, 3- или 4-пиридазинил, 2-пиразинил и 2-, 4- или 5-пиримидинил.

Термин «8-10-членный гетероарил» представляет собой ароматический бициклический кольцевой радикал, который содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, индивидуально выбранных из азота, кислорода и серы. Неограничивающие примеры включают 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- или 8-индолизинил, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-изоиндолил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-индолил и 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-индазолил. Примеры 8-10-членного гетероарила включают, но не ограничиваются ими: пирроло[2,3-b]пиридинил, пирроло[2,3-c]пиридинил, пирроло[3,2-c]пиридинил, пирроло[3,2-b]пиридинил, бензофуранил, бензотиофенил, индолил, изоиндолил, индолинил, бензимидазолил, индазолил.

Термин «8-10-членный частично ненасыщенный гетеробициклический» или «8-10-членный частично насыщенное гетеробициклическое кольцо» охватывает (а) 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 или 1-2 атома азота, сконденсированный со вторым кольцом с образованием 5,5-, 5,6-, 6,5- или 6-6-кольцевой системы, и (b) фенильное кольцо, сконденсированное со вторым кольцом, содержащим по крайней мере один гетероатом или группу гетероатомов, с образованием 6,5- или 6-6-кольцевой системы.

Термин «8-10-членное частично насыщенное гетеробициклическое кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов или групп гетероатомов в гетеробициклическом кольце, независимо выбранных из 0-3 атомов азота, 0-2 атомов кислорода, 0-1 атома серы и 0-1 группы S(=O)₂» представляет собой 8-10-членный бициклический радикал, состоящий из:

(i) 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1, 2 или 3 атома азота, где гетероарильное кольцо сконденсировано с 5- или 6-членным насыщенным или частично насыщенным карбоциклическим кольцом, необязательно содержащим в неароматической части кольца один или два атома или группы, независимо выбранные из 1-2 атомов кислорода, 1 атома серы и 0-1 группы $S(=O)_2$, или

(ii) фенильного кольца, причем фенильное кольцо сконденсировано с 5- или 6-членным насыщенным или частично насыщенным карбоциклическим кольцом, содержащим в себе от 1 до 3 гетероатомов или групп гетероатомов в неароматической части кольца, независимо выбранных из 0-3 атомов азота, 0-2 атомов кислорода, 0 -1 атома серы и 0-1 группы $S(=O)_2$

(например, 1 атом азота и 1 атом кислорода; или 1, 2 или 3 атома азота; 1 атом кислорода; или 1 атом серы; или 1 группу $-S(=O)_2$),

при условии, что положение, в котором 8-10-членное частично насыщенное гетеробициклическое кольцо присоединено к остальной части молекулы, находится на 5-6-членном гетероарильном или на фенильном кольце.

8-10-членный частично насыщенный гетеробициклический радикал не содержит или содержит один или несколько заместителей, как описано в данном документе, и дополнительно необязательно замещен на атоме углерода оксо-группой (за исключением случая ароматических колец).

В одном варианте осуществления термин «8-10-членное частично насыщенное гетеробициклическое кольцо» представляет собой 8-10-членный частично насыщенный гетеробициклический кольцевой радикал, состоящий из 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1, 2 или 3 атома азота или состоящий из фенильного кольца, где фенильное кольцо или гетероарильное кольцо сконденсировано с 5- или 6-членным насыщенным или частично насыщенным карбоциклическим кольцом, необязательно содержащим в неароматической части кольца 1 атом азота и 1 атом кислорода; или 1, 2 или 3 атома азота; 1 атом кислорода; или 1 атом серы; или 1 группу, выбранную из $-S(=O)-$ и $-S(=O)_2-$, при условии, что положение, в котором 8-10-членное частично насыщенное гетеробициклическое кольцо присоединено к остальной части молекулы, находится на 5-6-членном гетероарильном или на фенильном кольце. Бициклический кольцевой радикал не содержит или содержит один или несколько заместителей, как описано в данном документе, и дополнительно необязательно замещен на атоме углерода оксо-группой (за исключением случая ароматических колец). Таким образом, термин «8-10-членный частично ненасыщенный гетеробициклил» включает в себя (а) 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-2 атома азота, сконденсированный со вторым кольцом с образованием 5,5-, 5,6-, 6,5- или 6-6-кольцевой системы, и (б) фенильное кольцо, сконденсированное со вторым кольцом с образованием 6,5 - или 6-6-кольцевой системы.

Примеры «8-10-членного частично насыщенного гетеробициклического кольца» и «8-10-членного частично насыщенного гетеробициклического кольца, содержащего в гетеробициклическом кольце от 1 до 3 гетероатомов или групп гетероатомов, независимо

выбранных из 0-3 атомов азота, 0-2 атомов кислорода, 0-1 атома серы и 0-1 группы $S(=O)_2$ » включают, но не ограничиваются ими: индолинил (например, индолин-5-ил), изоиндолинил (например, изоиндолин-5-ил), дигидробензофуранил (например, 2,3-дигидробензофуран-6-ил), дигидроизобензофуранил (например, 1,3-дигидроизобензофуран-5-ил), тетрагидроиндазолил, тетрагидробензимидазолил (например, 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-бензимидазол-5-ил), тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохиноксалинил, дигидробензимидазолил (например, 2,3-дигидро-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил), дигидробензотиофенил (например, 1,3-дигидробензо[c]тиофен-5-ил), дигидробензотиофенилдioxid (например, 1,3-дигидробензо[c]тиофен-5-ил-2,2-диоксид), дигидропирролопиразолил (например, 5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил), изоиндолинонил (например, изоиндолин-1-он-5-ил), индолинонил (например, индолин-2-он-5-ил), бензофуранил (например, бензофуран-2(3*H*)-он-6-ил), изобензофуранил (например, изобензофуран-1(3*H*)-он-6-ил) и т.п. Предпочтительно, чтобы «8-10-членное частично насыщенное гетеробициклическое кольцо» и «8-10-членное частично насыщенное гетеробициклическое кольцо, содержащее в гетеробициклическом кольце от 1 до 3 гетероатомов или групп гетероатомов, независимо выбранных из 0-3 атомов азота, 0-2 атомов кислорода, 0-1 атома серы и 0-1 группы $S(=O)_2$ » были выбраны из индолинила (например, индолин-5-ила), изоиндолинила (например, изоиндолин-5-ила), дигидробензофуранила (например, 2,3-дигидробензофуран-6-ила), дигидроизобензофуранила (например, 1,3-дигидроизобензофуран-5-ила), дигидробензимидазолила (например, 2,3-дигидро-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ила), дигидробензотиофенила (например, 1,3-дигидробензо[c]тиофен-5-ила, 2,3-дигидробензо[b]тиофен-6-ила), дигидробензотиофенилдоксида (например, 1,3-дигидробензо[c]тиофен-5-ил-2,2-диоксида), дигидропирролопиразолила (например, 5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ила), изоиндолинонила (например, изоиндолин-1-он-5-ила), индолинонила (например, индолин-2-он-5-ила), бензофуранила (например, бензофуран-2(3*H*)-он-6-ила), изобензофуранила (например, изобензофуран-1(3*H*)-он-6-ила).

Термин «циано-группа» относится к радикалу -CN.

Термин «амино-группа» относится к радикалу -NH₂.

Термин «гидрокси-группа» относится к радикалу -OH.

Термин «оксо-группа» относится к радикалу =O.

Как правило, для групп, включающих две или более подгрупп, последняя группа в названии является положением, в котором присоединен радикал, например, «алкиларил» означает одновалентный радикал формулы алкил-арил-, тогда как «арилалкил» означает одновалентный радикал формулы арил-алкил-.

Для групп, начинающихся с дефиса (-) или (-), именно группа, следующая за дефисом, является положением, в котором радикал присоединен к остальной части молекулы. Например, -(CH₂)₁₋₂-C₃₋₄-циклоалкил относится к C₃₋₄-циклоалкильному радикалу, который присоединен к остальной части молекулы через метиленовую или

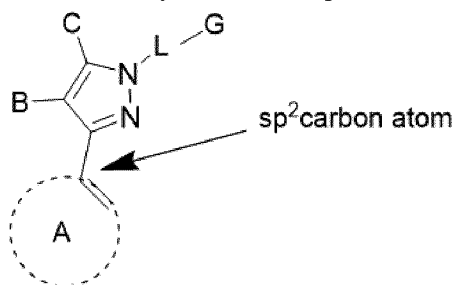
этиленовую линкерную группу.

Термин «замещенный одним или несколькими заместителями» или «содержит один или несколько заместителей» включает наличие 2-х, 3-х, 4-х, 5-и или 6-и заместителей. Предпочтительно он включает наличие 1-го заместителя, или 2-х, или 3-х заместителей. Во избежание сомнений, этот термин также включает случаи, когда 2 или 3 заместителя могут присутствовать на одном и том же атоме углерода, если позволяет валентность.

Предложенное в данном документе использование всех без исключения примеров или иллюстративного стиля изложения (например, «такой как») предназначено лишь для лучшего освещения настоящего изобретения и не предполагает ограничение объема настоящего изобретения, если не заявлено иное.

Термин «замещенный 1, 2 или 3 заместителями» следует истолковывать соответствующим образом.

Выражение «А присоединен к остальной части соединения формулы (I) через атом углерода в А, который находится в состоянии sp^2 гибридизации» может быть представлено следующей диаграммой



Когда в применении к кольцу упоминается «гетероатом» или «гетероатомы», это относится к гетероатомам в кольце (где NH также следует рассматривать как гетероатом, который может быть вместо одного только «N»).

Используемый в настоящем документе термин «защитная группа для азота» (PG) в соединении, описываемом в настоящем документе, в соединении формулы (2a), (2b*), (2c*) и (2d*) или на схемах реакций, относится к группе, которая должна защищать соответствующие функциональные группы от нежелательных вторичных реакций, таких как ацилирование, образование простых эфиров, этерификация, окисление, сольволиз и подобные реакции. Ее можно удалять в условиях снятия защиты. В зависимости от используемой защитной группы специалист должен знать, как удалить защитную группу для получения несвязанной аминной группы NH_2 , следуя известным процедурам. Они включают ссылки на учебники по органической химии и литературные процедуры, такие как J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", T. W. Greene и P. G. M. Wuts, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis» и «Methoden der organischen Chemie» (Методы в органической химии).

Предпочтительные защитные группы для азота включают: C_1 - C_6 алкил (например, трет-бутил), предпочтительно - C_1 - C_4 алкил, более предпочтительно - C_1 - C_2 алкил,

наиболее предпочтительно - C_1 -алкил, который замещен (моно-, ди- или три-замещен) триалкилсилил- C_1 - C_7 алкокси-группой (например, триметилсилилэтоксид),

арил, предпочтительно - фенил, или гетероциклическую группу (например, бензил, кумил, бензгидрил, пирролидинил, тритил, пирролидинилметил, 1-метил-1,1-диметилбензил, (фенил)метилбензол), где арильное кольцо или гетероциклическая группа не содержит или содержит один или несколько, например, два или три заместителя, например, выбранные из группы, состоящей из C_1 - C_7 алкила, гидроксигруппы, C_1 - C_7 алкокси-группы (например, пара-метоксибензил (PMB)), C_2 - C_8 -алканоил-окси-группы, галогена, нитро-, циано-группы и CF_3 ,

арил- C_1 - C_2 -алкоксикарбонил (предпочтительно - фенил- C_1 - C_2 -алкоксикарбонил (например, бензилоксикарбонил (Cbz), бензилоксиметил (BOM), пивалоилоксиметил (POM)), C_1 - C_{10} -алкенилоксикарбонил, C_1 - C_6 алкилкарбонил (например, ацетил или пивалоил), C_6 - C_{10} -арилкарбонил; C_1 - C_6 -алкоксикарбонил (например, третбутоксикарбонил (Boc), метилкарбонил, трихлорэтоксикарбонил (Troc), пивалоил (Piv), аллилоксикарбонил), C_6 - C_{10} -арил- C_1 - C_6 алкоксикарбонил (например, 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc)), аллил или циннамил, сульфонил или сульфенил, сукцинимидильная группа, силильные группы (например, триарилсилил, триалкилсилил, триэтилсилил (TES), триметилсилилэтоксиметил (SEM), триметилсилил (TMS), триизопропилсилил или третбутилдиметилсилил).

В вариантах осуществления изобретения защитная группа для азота представляет собой C_1 - C_6 -алкоксикарбонил (например, третбутоксикарбонил (Boc), метилоксикарбонил, трихлорэтоксикарбонил (Troc), пивалоил (Piv), аллилоксикарбонил). Более предпочтительно защитной группой для азота является третбутоксикарбонил.

В вариантах осуществления изобретения защитная группа для азота представляет собой C_1 - C_6 -алкоксикарбонил (например, третбутоксикарбонил или *m*-бутилкарбамат (Boc), метилоксикарбонил или метилкарбамат, этилкарбамат, 9-фторфенилметилкарбамат (Fmoc) и их аналоги, 2,2,2-трихлорэтилкарбамат, трихлорэтоксикарбонил (Troc), 2-триметилсилилэтилкарбамат (Teoc), пивалоил (Piv), аллилоксикарбонил или аллилкарбамат (Alloc), бензилкарбамат (Cbz)) или защитную группу для амида, например, $COCF_3$ (трифторацетамид), или N-аллил, или N-бензил и их аналоги. Более предпочтительно защитной группой для азота является третбутоксикарбонил.

Термин «стереоизомер» или «стереоизомеры» относится к соединениям, которые имеют идентичный химический состав, но отличаются расположением атомов или групп в пространстве.

Термин «диастереоизомер» или «диастереомер» относится к стереоизомерам, которые не являются зеркальным отображением друг друга. Диастереоизомеры характеризуются разными физическими свойствами и некоторыми отличиями в химическом поведении. Смеси диастереомеров можно разделить с помощью аналитических методов, таких как хроматография или кристаллизация.

Термин «энантиомер» относится к одной молекуле из пары молекулярных

объектов, которые являются зеркальными отображениями друг друга, и их нельзя наложить друг на друга.

Термин «энантиомерная смесь» относится к смеси, обогащенной одним энантиомером, к композиции, которая содержит большую долю или повышенное процентное содержание одного из энантиомеров соединений данного изобретения по сравнению с другим энантиомером, или к рацемату.

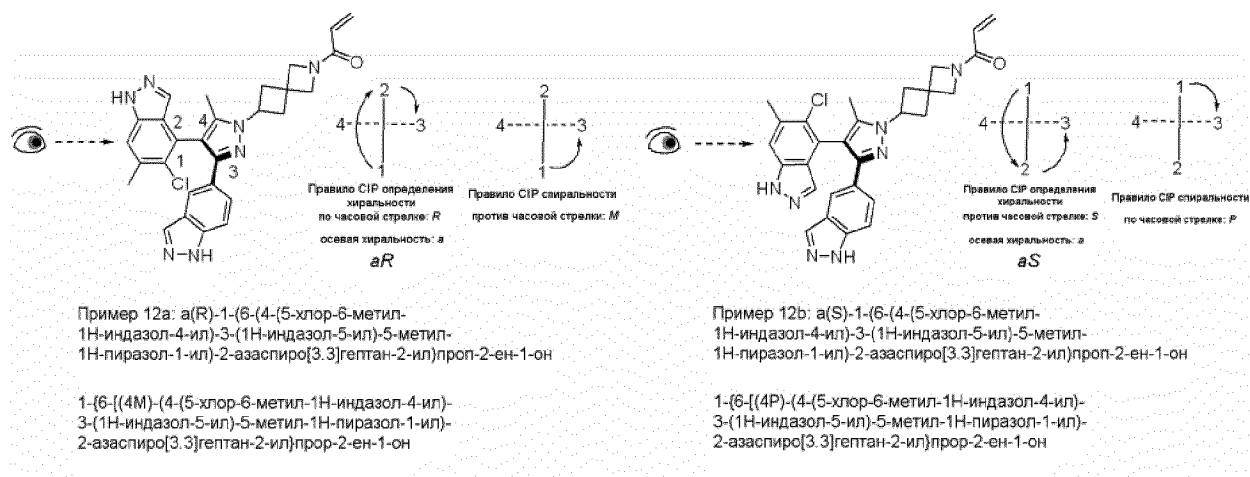
Термин «диастереомерная смесь» относится к смеси, обогащенной диастереомером, или к смеси диастереоизомеров в равном соотношении.

Термин «обогащенная диастереомером» относится к композиции, которая содержит большую долю или повышенное процентное содержание одного из диастереомеров соединений данного изобретения по сравнению с другим диастереоизомером(ами).

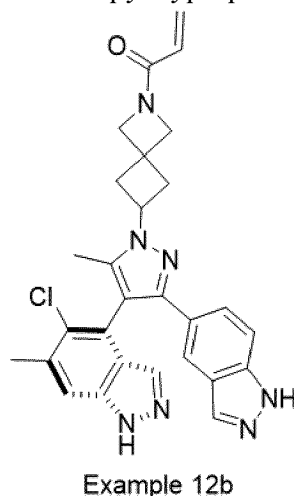
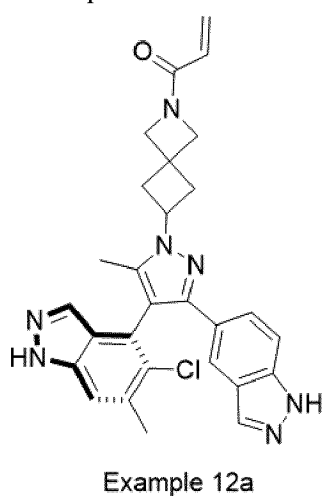
Термин «атропоизомер» относится к стереоизомеру, полученному в результате затрудненного вращения вокруг одинарных связей, где барьер, препятствующий вращению, достаточно высок, чтобы позволить выделять отдельные изомеры. Как правило, вращение вокруг одинарной связи в молекуле предотвращается или сильно замедляется в результате стерических взаимодействий с другими частями молекулы, при этом заместители на обоих концах одинарной связи асимметричны, что приводит к понятию зеркально-поворотной симметрии, называемой «осью хиральности».

Абсолютную конфигурацию осей хиральности, например, в иллюстративных соединениях, определяют, используя правило хиральности Кана-Ингольда-Прелога (CIP), пользуясь стереохимическими обозначениями (*aR*) или (*aS*) для описания конфигурации, или правило спиральности по CIP со стереохимическими обозначениями (*P*) или (*M*) (V. Prelog и G. Helmchen, *Angewandte Chemie International Edition*, 21(8): 567-583, 1982, <https://doi.org/10.1002/anie.198205671>; P. Mata, A.M. Lobo, C. Marshall, and A.P. Johnson, *Tetrahedron: Asymmetry*, 4(4): 657-688, 1993, [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(00\)80173-1](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(00)80173-1) ; на оба источника ссылаются Н.А. Favre и W.H. Powell в *Nomenclature of Organic Chemistry: IUPAC Recommendations and Preferred Names 2013* («Синяя книга» IUPAC), Cambridge, Великобритания: Royal Soc. of Chem., 2014, <https://doi.org/10.1039/9781849733069>, Chapter P-9, "Specification of Configuration and Conformation", <https://doi.org/10.1039/9781849733069-01156>).

Это проиллюстрировано ниже в примере 12a (более активный атропоизомер), который имеет *a(R)* или (*M*) конфигурацию. Пример 12b (менее активный атропоизомер) имеет *a(S)* или (*P*) конфигурацию. Их структуры изображены ниже для сравнения.



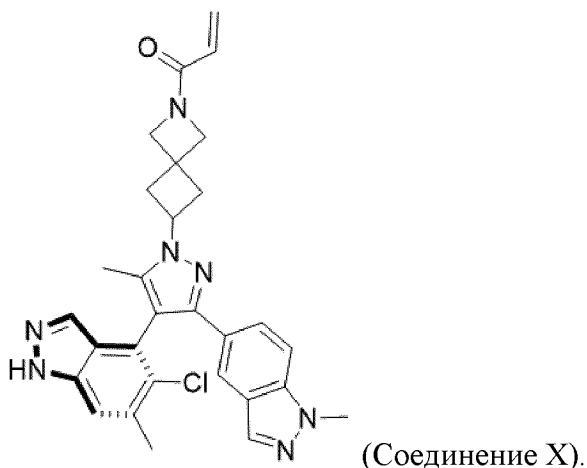
Альтернативный способ изображения структур примеров 12a и 12b показан ниже.



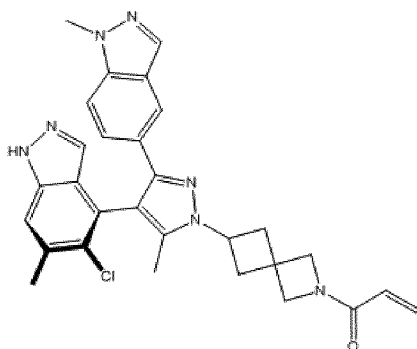
В вариантах осуществления изобретения соединения данного изобретения принимают такую же пространственную ориентацию, как показано в примере 12a.

Точно так же соединение примера 1a можно обозначить названием «*a(R)*-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он». Соединение примера 1a также можно обозначить названием «1-{6-[(4*M*)-4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-1H-пиразол-1-ил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил}проп-2-ен-1-он».

Структура соединения примера 1a (также называемого здесь соединением X) приведена ниже.



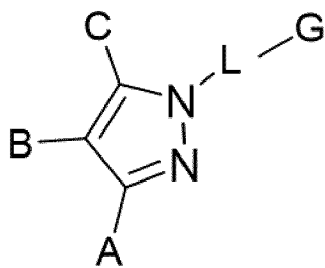
Альтернативный способ описания структуры соединения примера 1а (также называемого здесь соединением X) приведен далее.



Термин «практически такой же» в отношении положений пиков рентгеновской дифракции означает, что принимается во внимание типичная изменчивость положения и интенсивности пика. Например, специалист в данной области техники поймет, что положения пика (2θ) будут демонстрировать некоторую изменчивость между устройствами, обычно вплоть до $0,2^\circ$. Кроме того, специалист в данной области техники поймет, что изменчивость в относительной интенсивности пика будет зависеть от устройства приборов, и кроме того изменчивость будет обусловлена степенью кристалличности, предпочтительной ориентацией, поверхностью подготовленного образца и другими факторами, известными специалистам в данной области техники, и должны рассматриваться исключительно как качественные показатели.

В данном документе и, в частности, в формуле изобретения описаны различные варианты осуществления или аспекты изобретения. Необходимо признать, что характеристики, описанные в каждом варианте осуществления, можно объединять с другими описанными характеристиками с получением дополнительных вариантов осуществления настоящего изобретения. Особенно следует обратить внимание на то, что признаки, упомянутые в конкретном варианте осуществления или аспекте, являются предпочтительными аспектами изобретения. Перечисленные ниже варианты осуществления охарактеризовывают изобретение.

Вариант осуществления 1. Соединение формулы (I),



(I),

где

A выбран из группы, состоящей из

(a) C₅-C₇-циклоалкилена, не содержащего или содержащего один или несколько заместителей, предпочтительно - 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из фтора и C₁-C₄-алкила;

(b) 5-7-членного ненасыщенного гетероциклила, содержащего одну углерод-углеродную двойную связь и один атом кислорода в качестве члена кольца, где указанный гетероциклил не содержит или содержит один или несколько заместителей, предпочтительно - 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из фтора и C₁-C₄-алкила, предпочтительно - из 1, 2 или 3 C₁-C₄-алкилов;

(c) C₆-C₁₀ арила, не содержащего или содержащего 1, 2 или 3 заместителя R^{A2};

(d) 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S в качестве членов кольца, где указанное гетероарильное кольцо не замещено или замещено на одном или нескольких (например, 1, 2 или 3) атомах углерода заместителем R^{A3}, и где атом азота, если он присутствует в гетероарильном кольце, не содержит или содержит заместитель, выбранный из группы, состоящей из: C₁-C₄-алкила, -(CH₂)₁₋₂-C₃₋₄-циклоалкила, C₃-C₆-циклоалкила, гидроксид-С₁-C₄-алкила, фтор-С₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкокси-С₁-C₄-алкила, N(R⁹)(R¹⁰)-С₁-C₄-алкила, -SO₂-С₁-C₄-алкила, -SO₂-C₃₋₄-циклоалкила, -(CH₂)_p-Het^{py} и -(CH₂)_p-N(R⁹)(R¹⁰), (предпочтительно, чтобы указанный заместитель был выбран из группы, состоящей из фтор-С₁-C₄-алкила, N(R⁹)(R¹⁰)-С₁-C₄-алкила, -SO₂-C₃₋₄-циклоалкила или -(CH₂)₁₋₂-C₃₋₄-циклоалкила);

(e) 8-10-членного гетероарильного кольца, содержащего 1, 2 или 3 атома азота, или 8-10-членного частично насыщенного гетеробикалического кольца, содержащего от 1 до 3 гетероатомов или групп гетероатомов в гетеробикалическом кольце, независимо выбранных из 0-3 атомов азота, 0-2 атомов кислорода, 0-1 атома серы и 0-1 группы S(=O)₂, где указанное гетероарильное кольцо или гетеробикалическое кольцо не замещено или замещено на атоме углерода 1-им, 2-мя, 3-мя, 4-мя или 5-ю заместителями R^{A4}, и где гетеробикалическое кольцо дополнительно необязательно замещено на атоме углерода оксо-группой, и где атом азота, если он присутствует, не содержит или содержит заместитель, который представляет собой -(CO)-С₁-C₄-алкил или С₁-C₄-алкил, и где указанный С₁-C₄-алкил необязательно содержит 1 или 2 заместителя, независимо выбранные из циано-, гидроксид-, оксо-группы, фтора, C₁-C₄-алкокси-группы, C₁-C₄-алкокси-С₁-C₄-алкил-окси-группы, Het^b и NR⁹R¹⁰; и

где Het^b представляет собой 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома или группы, независимо выбранные из N, O, S, SO и SO_2 (предпочтительно 1 атом кислорода, или 1 атом серы, или одна S(=O) или одна S(=O)_2 группа, или 1 атом азота и 1 атом кислорода, или 1-2 атома азота), где указанное гетероциклическое кольцо Het^b незамещено или замещено на атоме углерода одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_4 -алкила, гидроксигруппы, цианогруппы, фтора, C_1 - C_4 -алкокси-гидроксигруппы, гидроксигруппы, C_1 - C_4 -алкокси-группы, фтор- C_1 - C_4 -алкокси-группы и фтор- C_1 - C_4 -алкила, и где указанное гетероциклическое кольцо Het^b дополнительно необязательно замещено на атоме углерода оксогруппой, и где атом азота, если он присутствует в Het^b необязательно дополнительно содержит заместитель C_1 - C_4 -алкил, который необязательно содержит 1-3 заместителя, независимо выбранные из фтора, гидроксигруппы и C_1 - C_4 -алкокси-группы;

где A присоединен к остальной части соединения формулы (I) через атом углерода в A, который находится в состоянии sp^2 -гибридизации;

где

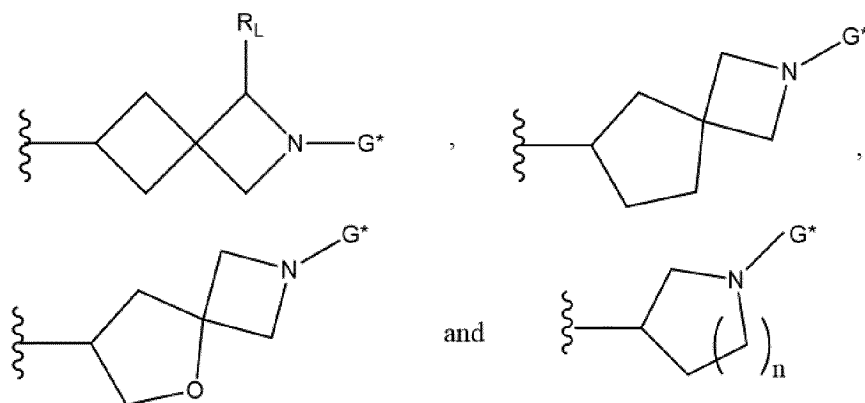
B выбран из группы, состоящей из B^1 и B^2 ,

где B^1 представляет собой C_{6-10} арил, не содержащий или содержащий 1, 2, 3 или 4 заместителя R^{Ba} ;

B^2 представляет собой 6-13-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 атома азота, где B^2 не содержит или содержит 1, 2, 3 или 4 заместителя R^{Bb} ;

C выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_3 алкила (предпочтительно метила), C_3 - C_5 циклоалкила (предпочтительно циклопропила), фтор- C_1 - C_3 алкила (предпочтительно CHF_2 или CF_3), цианогруппы, $-\text{CH}_2\text{-CN}$, $-\text{CH(CN)-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-OH}$, $-\text{CH(OH)-CH}_3$ и галогена;

L выбран из группы, состоящей из:

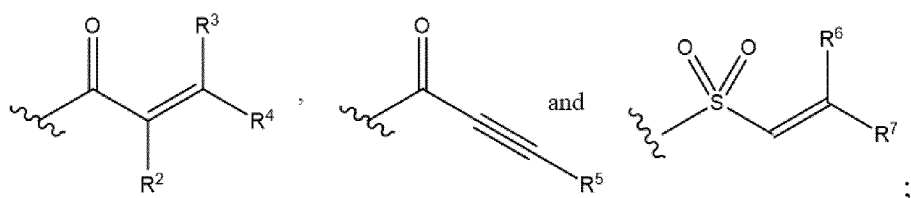


где n равно 1, 2 или 3,

R_L выбран из водорода, метила, этила, $-\text{CH}_2\text{-CN}$ и $-\text{CH}_2\text{-O}$, где

G^* представляет собой точку присоединения к G;

G выбран из группы, состоящей из



где

R^2 выбран из водорода, C_1 - C_3 алкила, $-C(O)-C_1$ - C_3 -алкила и фтора;

R^3 представляет собой водород;

R^4 выбран из водорода, метила, $-CH_2F$, $-CH_2-OCH_3$ и $-CH_2-N(CH_3)_2$;

R^5 выбран из водорода и метила;

R^6 представляет собой водород;

R^7 выбран из водорода и метила;

где R^{A2} независимо выбран из группы, состоящей из: NR^9R^{10} , циано-группы, $-(CH_2)_p-CN$, галогена, OH , гидрокси- C_1 - C_4 -алкила, $-(COOH)$, $-(CH_2)_p-COOH$, C_1 - C_4 -алкила, фтор- C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси-группы, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкила, $N(R^9)(R^{10})-C_1$ - C_4 -алкила, $N(R^9)(R^{10})-C_1$ - C_4 -алкилокси-группы, $N(R^9)(R^{10})-C_1$ - C_4 -алкокси-группы, C_1 - C_4 -алкил-карбонил-окси- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, гидрокси- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил-окси- C_1 - C_4 -алкила, $-SO_2$ - C_1 - C_4 -алкила, $-SO_2$ - C_{3-4} -циклоалкила, $-(CH_2)_{1-2}-C_{3-4}$ -циклоалкила, Het^{py} , $-(CH_2)_p-Het^{py}$, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_p-C(=O)NR^9R^{10}$, (желательно из группы, состоящей из NR^9R^{10} , циано-группы, C_1 - C_4 -алкила, фтора, фтор- C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси-группы, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, гидрокси- C_1 - C_4 -алкила, гидрокси- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, Het^{py} , $-(CH_2)_p-Het^{py}$ и $-C(=O)-NR^9R^{10}$);

где R^{A3} независимо выбран из группы, состоящей из оксо-группы, NR^9R^{10} , циано-группы, $-(CH_2)_p-CN$, галогена, OH , гидрокси- C_1 - C_4 -алкила, $-(COOH)$, $-(CH_2)_p-COOH$, C_1 - C_4 -алкила, фтор- C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -алкокси-группы, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил, $N(R^9)(R^{10})-C_1$ - C_4 -алкил, $N(R^9)(R^{10})-C_1$ - C_4 -алкилокси-группы, $N(R^9)(R^{10})-C_1$ - C_4 -алкокси-группы, C_1 - C_4 -алкил-карбонил-окси- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, гидрокси- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил-окси- C_1 - C_4 -алкила, $-SO_2$ - C_1 - C_4 -алкила, $-SO_2$ - C_{3-4} -циклоалкила, $-(CH_2)_{1-2}-C_{3-4}$ -циклоалкила, Het^{py} , $-(CH_2)_p-Het^{py}$, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_p-C(=O)NR^9R^{10}$, $(CH_2)_p-NR^9R^{10}$ (желательно из группы, состоящей из NR^9R^{10} , циано-группы, C_1 - C_4 -алкила, фтора, фтор- C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси-группы, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, Het^{py} и $-(CH_2)_p-Het^{py}$);

где R^{A4} независимо выбран из группы, состоящей из циано, CO_2H , галогена, C_1 - C_4 -алкила, фтор- C_1 - C_4 -алкила, гидрокси-группы, гидрокси- C_1 - C_4 -алкила, гидрокси- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, C_1 - C_4 -алкокси-группы, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, NR^9R^{10} , $(N(R^9)(R^{10})-C_1$ - C_4 -алкила, $(N(R^9)(R^{10})-C_1$ - C_4 -алкил-окси-группы, $-(CO)-C_1$ - C_4 -алкила и $R^9R^{10}N-C_1$ - C_4 -алкил-окси- $(CO)-C_1$ - C_4 -алкила;

где

p равно 1, или 2, или 3;

R^9 выбран из водорода и C_1 - C_4 -алкила;

R^{10} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 -алкила, гидроксид- C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкила и ди- C_1 - C_4 -алкил-амино- C_1 - C_4 -алкила;

Het^{PY} представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, независимо выбранные из O, N (например, пирролидин-1-ил, азетидин-1-ил, морфолин-1-ил) и S или содержащий S-оксидную (SO) или S-диоксидную (SO₂) группу, и где указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено оксогруппой на одном атоме углерода, и где указанное гетероциклическое кольцо необязательно дополнительно замещено на одном или нескольких атомах углерода 1-им, 2-мя или 3-мя заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_4 -алкокси-группы (предпочтительно метокси-группы), галогена (предпочтительно фтора), C_1 - C_4 -алкила, гидроксид- C_1 - C_4 -алкила и фтор- C_1 - C_4 -алкила, и где атом азота, если он присутствует в указанном гетероцикле, необязательно дополнительно содержит заместитель R^{10} (желательно C_1 - C_4 -алкил (такой как метил));

или Het^{PY} представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо (предпочтительно 1,2,4-триазол-1-ил или пиразол-1-ил), содержащее 1, 2 или 3 атома азота, где указанное гетероарильное кольцо необязательно содержит один или несколько (например, 1, 2 или 3) заместителей, независимо выбранных из NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, галогена, C_1 - C_4 -алкила, гидроксид- C_1 - C_4 -алкила, фтор- C_1 - C_4 -алкила, циано-группы, OH и C_1 - C_4 -алкокси-группы;

каждый R^{Ba} независимо выбран из группы, состоящей из гидроксид-группы, NH_2 , C_1 - C_4 -алкила и галогена;

каждый RBb независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 -алкила (предпочтительно метила), циклопропила, фтор- C_1 - C_3 -алкила (предпочтительно CHF_2 или CF_3), циано-группы, галогена (предпочтительно фтора или хлора), NH_2 и C_1 - C_3 -алкокси-группы (предпочтительно метокси-группы),

или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

Вариант осуществления 2. Соединение согласно варианту осуществления 1, где A выбран из группы, состоящей из

(a) C_5 - C_7 -циклоалкилена, не содержащего или содержащего один или несколько заместителей, предпочтительно - 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из фтора и C_1 - C_4 -алкила;

(b) 5-7-членного ненасыщенного гетероцикла, содержащего одну углерод-углеродную двойную связь и один атом кислорода в качестве члена кольца, где указанный гетероцикл не содержит или содержит один или несколько заместителей, предпочтительно - 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из фтора и C_1 - C_4 -алкила, предпочтительно - из 1, 2 или 3 C_1 - C_4 -алкилов;

(c) C_6 - C_{10} арила, не содержащего или содержащего 1, 2 или 3 заместителя R^{A2} ;

(d) 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S в качестве членов кольца, где указанное гетероарильное кольцо не замещено или замещено на одном или нескольких (например, 1, 2 или 3) атомах углерода заместителем R^{A3} , и где атом азота, если он присутствует в гетероарильном кольце, не содержит или содержит заместитель, выбранный из группы, состоящей из: C_1 - C_4 -алкила, $-(CH_2)_{1-2}$ - C_{3-4} -циклоалкила, C_3 - C_6 -циклоалкила, гидроксид- C_1 - C_4 -алкила, фтор- C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкила, $N(R^9)(R^{10})$ - C_1 - C_4 -алкила, $-SO_2$ - C_1 - C_4 -алкила, $-SO_2$ - C_{3-4} -циклоалкила, $-(CH_2)_p$ -Het^{py} и $-(CH_2)_p$ - $N(R^9)(R^{10})$, (предпочтительно, чтобы указанный заместитель был выбран из группы, состоящей из фтор- C_1 - C_4 -алкила, $N(R^9)(R^{10})$ - C_1 - C_4 -алкила, $-SO_2$ - C_{3-4} -циклоалкила или $-(CH_2)_{1-2}$ - C_{3-4} -циклоалкила);

(e) 8-10-членного гетероарильного кольца, содержащего 1, 2 или 3 атома азота, где каждый атом азота не содержит или содержит заместитель, который представляет собой $-(CO)$ - C_1 - C_4 -алкил или C_1 - C_4 -алкил, и где указанный C_1 - C_4 -алкил необязательно содержит 1 или 2 заместителя, независимо выбранные из циано-, гидроксид-, оксо-группы, фтора, C_1 - C_4 -алкокси-группы, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, Het^b и NR^9R^{10} , где указанное гетероарильное кольцо не замещено или замещено на атоме углерода 1-им, 2-мя, 3-мя, 4-мя или 5-ю заместителями R^{A4} ;

где Het^b представляет собой 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома или группы, независимо выбранные из N, O, S, SO и SO_2 (предпочтительно 1 атом кислорода, или 1 атом серы, или одна $S(=O)$ или одна $S(=O)_2$ группа, или 1 атом азота и 1 атом кислорода, или 1-2 атома азота), где указанное гетероциклическое кольцо Het^b незамещено или замещено на атоме углерода одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_4 -алкила, гидроксид-, циано-группы, фтора, C_1 - C_4 -алкокси-гидроксид- C_1 - C_4 -алкила, гидроксид- C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси-группы, фтор- C_1 - C_4 -алкокси-группы и фтор- C_1 - C_4 -алкила, и где указанное гетероциклическое кольцо Het^b дополнительно необязательно замещено на атоме углерода оксо-группой, и где атом азота, если он присутствует в Het^b необязательно дополнительно содержит заместитель C_1 - C_4 -алкил, который необязательно содержит 1-3 заместителя, независимо выбранные из фтора, гидроксид-группы и C_1 - C_4 -алкокси-группы; и

(f) 8-10-членного частично насыщенного гетеробикаклического кольца, содержащего в гетеробикаклическом кольце 1-3 атома азота, 0-2 атома кислорода или 1 атом серы, или 1 группу $S(=O)_2$, где указанное гетеробикаклическое кольцо не замещено или замещено на атоме углерода 1-им, 2-мя, 3-мя, 4-мя или 5-ю заместителями R^{A4} , и где гетеробикаклическое кольцо дополнительно необязательно замещено на атоме углерода оксо-группой, и где атом азота, если он присутствует, не содержит или содержит заместитель, который представляет собой $-(CO)$ - C_1 - C_4 -алкил или C_1 - C_4 -алкил, и где указанный C_1 - C_4 -алкил необязательно содержит 1 или 2 заместителя, независимо выбранные из циано-, гидроксид-, оксо-группы, фтора, C_1 - C_4 -алкокси-группы, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, Het^b и NR^9R^{10} ; и

где Het^b представляет собой 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо,

содержащее 1 или 2 гетероатома или группы, независимо выбранные из N, O, S, SO и SO₂ (предпочтительно 1 атом кислорода, или 1 атом серы, или одна S(=O) или одна S(=O)₂ группа, или 1 атом азота и 1 атом кислорода, или 1-2 атома азота), где указанное гетероциклическое кольцо Het^b незамещено или замещено на атоме углерода одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C₁-C₄-алкила, гидроксигруппы, цианогруппы, фтора, C₁-C₄-алкокси-гидроксигруппы, C₁-C₄-алкокси-группы, фтор-C₁-C₄-алкокси-группы и фтор-C₁-C₄-алкила, и где указанное гетероциклическое кольцо Het^b дополнительно необязательно замещено на атоме углерода оксогруппой, и где атом азота, если он присутствует в Het^b необязательно дополнительно содержит заместитель C₁-C₄-алкил, который необязательно содержит 1-3 заместителя, независимо выбранные из фтора, гидроксигруппы и C₁-C₄-алкокси-группы,

или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

Вариант осуществления 3. Соединение согласно варианту осуществления 1 или 2, где

Het^b представляет собой 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома или группы, независимо выбранные из N, O, S, SO и SO₂ (предпочтительно 1 атом кислорода, или 1 атом серы, или одна S(=O) или одна S(=O)₂ группа, или 1 атом азота и 1 атом кислорода, или 1-2 атома азота), где указанное гетероциклическое кольцо Het^b незамещено или замещено на атоме углерода одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C₁-C₄-алкила, гидроксигруппы, цианогруппы, фтора, C₁-C₄-алкокси-гидроксигруппы, C₁-C₄-алкокси-группы и фтор-C₁-C₄-алкила, и где указанное гетероциклическое кольцо Het^b дополнительно необязательно замещено на атоме углерода оксогруппой, и где атом азота, если он присутствует в Het^b необязательно дополнительно содержит заместитель C₁-C₄-алкил, где указанный C₁-C₄-алкил необязательно содержит 1-3 заместителя, независимо выбранные из фтора, гидроксигруппы и C₁-C₄-алкокси-группы;

В выбран из группы, состоящей из V¹ и V²;

V¹ представляет собой C₆₋₁₀ арил, не содержащий или содержащий 1, 2, 3 или 4 заместителя R^{Ba}, и каждый R^{Ba} независимо выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, C₁-C₄-алкила и галогена;

V² представляет собой 6-10-членный (предпочтительно - 8-10-членный) гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 атома азота, где V² не содержит или содержит 1, 2, 3 или 4 заместителя R^{Bb};

каждый R^{Bb} независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₄-алкила (предпочтительно метила), фтор-C₁-C₃-алкила (предпочтительно CHF₂ или CF₃), цианогруппы, галогена (предпочтительно фтора или хлора), NH₂ и C₁-C₃-алкокси-группы (предпочтительно метокси-группы),

Het^{py} представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членное насыщенное гетероциклическое

кольцо, содержащее один или два гетероатома, независимо выбранные из O, N (например, пирролидин-1-ил, азетидин-1-ил, морфолин-1-ил) и S или содержащий S-оксидную (SO) или S-диоксидную (SO₂) группу, и где указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено оксогруппой на одном атоме углерода, и где указанное гетероциклическое кольцо дополнительно замещено на одном или нескольких атомах углерода 1-им, 2-мя или 3-мя заместителями, независимо выбранными из C₁-C₄-алкокси-группы (предпочтительно метокси-группы), галогена (предпочтительно фтора), C₁-C₄-алкила, гидрокси-C₁-C₄-алкила и фтор-C₁-C₄-алкила, и где атом азота, если он присутствует в указанном гетероцикле, необязательно дополнительно содержит заместитель R¹⁰ (желательно C₁-C₄-алкил (такой как метил));

или Het^{py} представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо (предпочтительно 1,2,4-триазол-1-ил или пиразол-1-ил), содержащее 1, 2 или 3 атома азота, где указанное гетероарильное кольцо необязательно содержит один или несколько (например, 1, 2 или 3) заместителей, независимо выбранных из NR⁹R¹⁰, галогена, C₁-C₄-алкила, циано-группы, OH и C₁-C₄-алкокси-группы;

где R^{A4} независимо выбран из группы, состоящей из циано-группы, CO₂H, галогена, C₁-C₄-алкила, фтор-C₁-C₄-алкила, гидрокси-группы, гидрокси-C₁-C₄-алкила, гидрокси-C₁-C₄-алкил-окси-группы, C₁-C₄-алкокси-группы, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкил-окси-группы, -NR⁹R¹⁰, R⁹R¹⁰N-C₁-C₄-алкил-окси-группы, -(CO)-C₁-C₄-алкила;

или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

Вариант осуществления 4. Соединение согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где

Het^b представляет собой 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома или группы, независимо выбранные из N, O, S, SO и SO₂ (предпочтительно 1 атом кислорода, или 1 атом серы, или одна S(=O) или одна S(=O)₂ группа, или 1 атом азота и 1 атом кислорода, или 1-2 атома азота), где указанное гетероциклическое кольцо Het^b незамещено или замещено на атоме углерода одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C₁-C₄-алкила, гидрокси-, циано-группы, фтора, C₁-C₄-алкокси-гидрокси-C₁-C₄-алкила, гидрокси-C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкокси-группы и фтор-C₁-C₄-алкила, и где указанное гетероциклическое кольцо Het^b дополнительно необязательно замещено на атоме углерода оксо-группой, и где атом азота, если он присутствует в Het^b необязательно дополнительно содержит заместитель C₁-C₄-алкил, где указанный C₁-C₄-алкил необязательно содержит 1-3 заместителя, независимо выбранные из фтора, гидрокси-группы и C₁-C₄-алкокси-группы;

B² представляет собой 6-10-членный (предпочтительно - 8-10-членный) гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 атома азота, где B² не содержит или содержит 1, 2, 3 или 4 заместителя R^{Bb};

Het^{py} представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членное насыщенное гетероциклическое

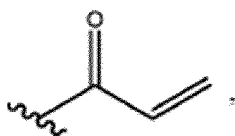
кольцо, содержащее один или два гетероатома, независимо выбранные из O, N (например, пирролидин-1-ил, азетидин-1-ил, морфолин-1-ил) и S или содержащий S-оксидную (SO) или S-диоксидную (SO₂) группу, и где указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено оксогруппой на одном атоме углерода, и где указанное гетероциклическое кольцо дополнительно замещено на одном или нескольких атомах углерода 1-им, 2-мя или 3-мя заместителями, независимо выбранными из C₁-C₄-алкокси-группы (предпочтительно метокси-группы), галогена (предпочтительно фтора), C₁-C₄-алкила, гидроксид-С₁-С₄-алкила и фтор-С₁-С₄-алкила, и где атом азота, если он присутствует в указанном гетероцикле, необязательно дополнительно содержит заместитель R¹⁰ (желательно C₁-C₄-алкил (такой как метил));

или Het^{py} представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо (предпочтительно 1,2,4-триазол-1-ил или пиразол-1-ил), содержащее 1, 2 или 3 атома азота, где указанное гетероарильное кольцо необязательно содержит один или несколько (например, 1, 2 или 3) заместителей, независимо выбранных из NR⁹R¹⁰, галогена, C₁-C₄-алкила, циано-группы, OH и C₁-C₄-алкокси-группы (предпочтительно, чтобы указанное гетероарильное кольцо содержало одну или несколько аминогрупп в качестве заместителя);

R^{A4} независимо выбран из группы, состоящей из циано-группы, CO₂H, галогена, C₁-C₄-алкила, фтор-С₁-С₄-алкила, гидроксид-группы, гидроксид-С₁-С₄-алкила, гидроксид-С₁-С₄-алкил-окси-группы, C₁-C₄-алкокси-группы, C₁-C₄-алкокси-С₁-С₄-алкил-окси-группы, -NR⁹R¹⁰ и R⁹R¹⁰N-С₁-С₄-алкил-окси-группы;

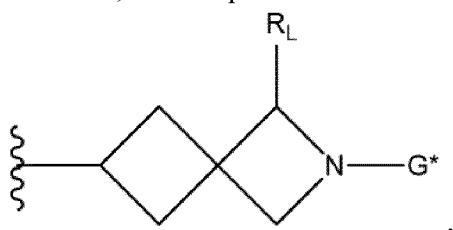
или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

Вариант осуществления 5. Соединение согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где G представляет собой



или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

Вариант осуществления 6. Соединение согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где L представляет собой

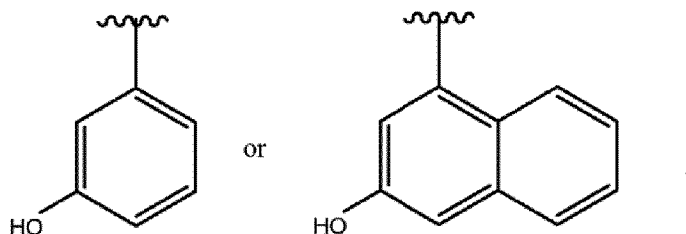


или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

Вариант осуществления 7. Соединение согласно варианту осуществления 6, где R_L является водородом, или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

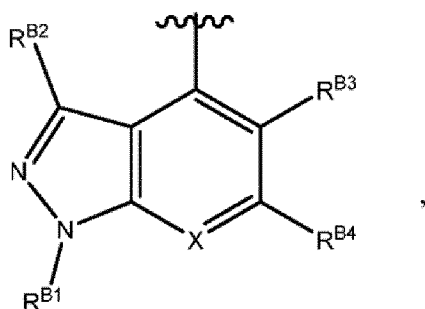
Вариант осуществления 8. Соединение согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где С выбран из C_1 - C_3 алкила (предпочтительно - метила), фтор- C_1 - C_3 алкила (предпочтительно - CHF_2 или CF_3), CH_2-CN , или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

Вариант осуществления 9. Соединение согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где В представляет собой



где В не содержит или содержит 1, 2 или 3 заместителя, представляющие собой атомы галогена или метильные группы, или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

Вариант осуществления 10. Соединение согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где В представляет собой



где X представляет собой N или $C-R^{B5}$;

где R^{B1} независимо выбран из водорода и C_1 - C_4 -алкила (предпочтительно - метила);

R^{B2} независимо выбран из водорода, галогена (предпочтительно - хлора), C_1 - C_4 -алкила (предпочтительно - метила), циклопропила и NH_2 ;

R^{B3} независимо выбран из водорода, галогена (предпочтительно - хлора),

циклопропила и C_1 - C_4 -алкила (предпочтительно - метила);

R^{B4} независимо выбран из водорода, галогена (предпочтительно - хлора или фтора) и C_1 - C_4 -алкила (предпочтительно - метила), или R^{B3} и R^{B4} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо (предпочтительно 5-6-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо), сконденсированное с ароматическим кольцом, содержащим X;

R^{B5} независимо выбран из водорода, галогена (предпочтительно - хлора) и C_1 - C_4 -алкила (предпочтительно - метила);

или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

Вариант осуществления 11. Соединение согласно варианту осуществления 10, где R^{B2} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, NH_2 и CH_3 , или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

Вариант осуществления 12. Соединение согласно варианту осуществления 10 или 11, где R^{B4} независимо выбран из водорода, галогена (предпочтительно - хлора или фтора) и C_1 - C_4 -алкила (предпочтительно - метила) или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

Вариант осуществления 13. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 10-12, где R^{B1} независимо выбран из водорода или метила, или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

Вариант осуществления 14. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 10-13, где R^{B1} представляет собой водород, или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

Вариант осуществления 15. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 10-14, где каждый R^{B3} и R^{B4} независимо выбран из галогена (предпочтительно - хлора или фтора) и C_1 - C_4 -алкила (предпочтительно - метила), или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

Вариант осуществления 16. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 10-15, где R^{B3} является галогеном, а R^{B4} является C_1 - C_4 -алкилом, или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая

соль его атропоизомера.

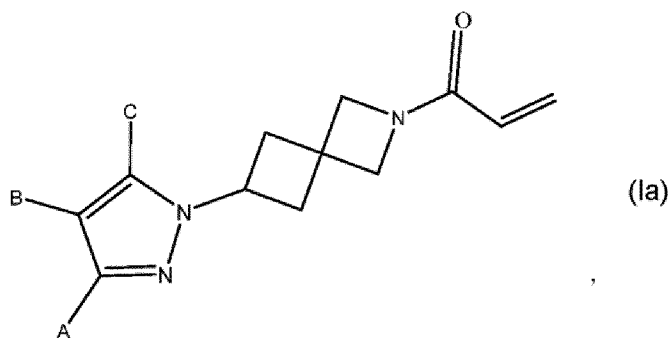
Вариант осуществления 17. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 10-16, где R^{B3} является хлором, а R^{B4} является метилом, или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

Вариант осуществления 18. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 10-16, где R^{B3} является хлором, и R^{B4} является хлором, или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

Вариант осуществления 19. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 10-18, где X представляет собой CH или N, или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

Вариант осуществления 20. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 10-19, где X представляет собой CH, или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

Вариант осуществления 21. Соединение формулы (Ia)

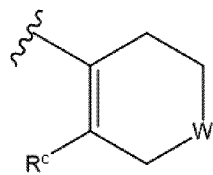


где A, B и C такие, как определено в любом из предыдущих вариантов осуществления, или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

Вариант осуществления 22. Соединение формулы (I) или формулы (Ia) согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где A представляет собой C_5 - C_7 -циклоалкилен, не содержащий или содержащий один или несколько, предпочтительно - 1, 2 или 3, заместителя, независимо выбранные из фтора и C_1 - C_4 -алкила, или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

соль его атропоизомера.

Вариант осуществления 23. Соединение формулы (I) или формулы (Ia) согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где А представляет собой



, где W представляет собой O или $C(R^w)_2$, каждый R^w независимо выбран из водорода и фтора, R^c представляет собой водород или C_1 - C_4 -алкил, и А необязательно дополнительно содержит 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранные из фтора и C_1 - C_4 -алкила, или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

Вариант осуществления 24. Соединение формулы (I) или формулы (Ia) в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-21, где А представляет собой фенил, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 R^{A2} , предпочтительно где R^{A2} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, гидрокси- C_1 - C_4 -алкила, $-(COOH)$, C_1 - C_4 -алкила, фтор- C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси-группы, C_1 - C_4 -алкил-карбонил-окси- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, гидрокси- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$, Het^{py} и $-(CH_2)_p-Het^{py}$,

где

p равно 1 или 2;

R^9 выбран из водорода, C_1 - C_4 -алкила и C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкила;

R^{10} выбран из водорода, C_1 - C_4 -алкила, гидрокси- C_1 - C_4 -алкила и C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкила;

Het^{py} представляет собой $-NR^{9a}R^{10a}$, и

R^{9a} и R^{10a} вместе с азотом образуют 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один или два дополнительных гетероатома, независимо выбранных из O, N (например, пирролидин-1-ил, азетидин-1-ил или морфолин-1-ил) и S, или N-оксида, или S-оксида (SO), или S-диоксида, и где указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено оксо-группой на одном атоме углерода, и где указанное гетероциклическое кольцо дополнительно содержит один или два заместителя, независимо выбранные из C_1 - C_4 -алкокси-группы (предпочтительно - метокси-группы), галогена (предпочтительно - фтора), C_1 - C_4 -алкила, гидрокси- C_1 - C_4 -алкила и фтор- C_1 - C_4 -алкила;

или R^{9a} и R^{10a} вместе с азотом образуют 4-, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо (предпочтительно 1,2,4-триазол-1-ил или пиразол-1-ил), содержащее 1, 2 или 3 атома азота, где указанное гетероарильное кольцо необязательно содержит одну аминогруппу в качестве заместителя, или его стереоизомер, или его атропоизомер, или ее фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

Вариант осуществления 25. Соединение формулы (I) или формулы (Ia) согласно любому из вариантов осуществления 1-21, где А представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S в качестве членов кольца, где указанное гетероарильное кольцо не замещено или замещено на одном или нескольких (например, 1, 2 или 3) атомах углерода заместителем R^{A3} , и где атом азота, если он присутствует в гетероарильном кольце, не содержит или содержит заместитель, выбранный из группы, состоящей из: C_1 - C_4 -алкила, $-(CH_2)_{1-2}$ - C_{3-4} -циклоалкила, гидрокси- C_1 - C_4 -алкила, фтор- C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкила, $N(R^9)(R^{10})$ - C_1 - C_4 -алкила, $-SO_2$ - C_1 - C_4 -алкила, $-SO_2$ - C_{3-4} -циклоалкила, $-(CH_2)_p$ -Het^{py} и $-(CH_2)_p$ - $N(R^9)(R^{10})$, (предпочтительно, чтобы указанный заместитель был выбран из группы, состоящей из фтор- C_1 - C_4 -алкила, $N(R^9)(R^{10})$ - C_1 - C_4 -алкила, $-SO_2$ - C_{3-4} -циклоалкила или $-(CH_2)_{1-2}$ - C_{3-4} -циклоалкила), или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

Вариант осуществления 26. Соединение формулы (I) или формулы (Ia) в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-21, где А представляет собой пиридин-1-ил, пиридин-2-ил или пиридин-3-ил, не содержащий или содержащий 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из NH_2 , циано-группы, галогена, OH, гидрокси- C_1 - C_4 -алкила, $-COOH$, C_1 - C_4 -алкила, фтор- C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси-группы, ди- C_1 - C_4 -алкиламино- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, C_1 - C_4 -алкил-карбонил-окси- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, гидрокси- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил-окси- C_1 - C_4 -алкила, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, NR^9R^{10} , Het^{py} и $-(CH_2)_p$ -Het^{py},

где

p равно 1 или 2;

R^9 выбран из водорода и C_1 - C_4 -алкила,

R^{10} выбран из водорода, C_1 - C_4 -алкила, гидрокси- C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкила и ди- C_1 - C_4 -алкил-амино- C_1 - C_4 -алкила,

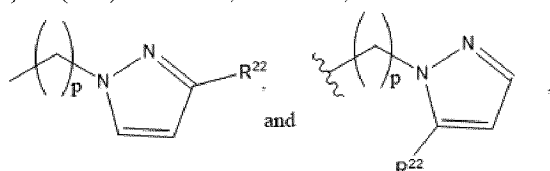
Het^{py} представляет собой $NR^{9a}R^{10a}$;

R^{9a} и R^{10a} вместе с азотом образуют 4-, 5- или 6-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, независимо выбранных из O, N (пирролидин-1-ил, азетидин-1-ил, морфолин-1-ил) и S, или N-оксида, или S-оксида (SO), или S-диоксида, и где указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено оксо-группой на одном атоме углерода, и где указанное гетероциклическое кольцо дополнительно содержит 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранные из C_1 - C_4 -алкокси-группы (предпочтительно - метокси-группы), галогена (предпочтительно - фтора), C_1 - C_4 -алкила, гидрокси- C_1 - C_4 -алкила и фтор- C_1 - C_4 -алкила;

или R^{9a} и R^{10a} вместе с азотом образуют 4-, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо (предпочтительно 1,2,4-триазол-1-ил или пиразол-1-ил), содержащее 1, 2 или 3 атома азота, где указанное гетероарильное кольцо необязательно содержит одну аминогруппу в качестве заместителя,

его стереоизомер, или его атропоизомер, или ее фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

Вариант осуществления 27. Соединение формулы (I) или (Ia) согласно любому из вариантов осуществления 1-21, где А представляет собой пиридинил, содержащий 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранные из NH_2 , циано-группы, галогена, C_1 - C_4 -алкила, фтор- C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси-группы, ди- C_1 - C_4 -алкиламино- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, NR^9R^{10} ,



где p принимает значения 0, 1 или 2, предпочтительно p равно 0;

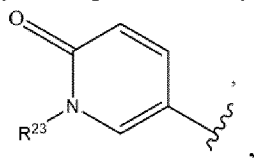
R^{22} представляет собой водород или C_1 - C_4 -алкил (предпочтительно метил) или аминогруппу;

R^9 выбран из водорода и C_1 - C_4 -алкила,

R^{10} выбран из водорода, C_1 - C_4 -алкила, гидрокси- C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкила и ди- C_1 - C_4 -алкил-амино- C_1 - C_4 -алкила,

или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

Вариант осуществления 28. Соединение формулы (I) или формулы (Ia) согласно любому из вариантов осуществления 1-21, где А представляет собой

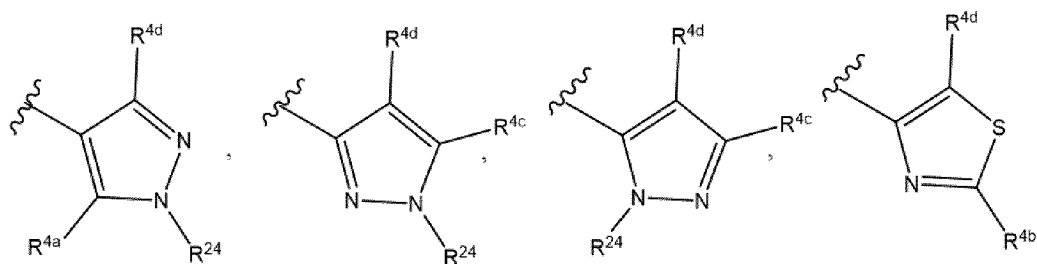


где R^{23} представляет собой водород, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_4 -алкил (предпочтительно метил), где А не содержит или содержит 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранные из F, CH_3 , CH_2F , CHF_2 и CF_3 ;

или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

Вариант осуществления 29. Соединение формулы (I) или формулы (Ia) согласно любому из вариантов осуществления 1-21, где А представляет собой пиримидин-5-ил, не содержащий или содержащий один или несколько 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранные из C_1 - C_4 -алкокси-группы (предпочтительно - метокси-группы) и CH_3 , или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

Вариант осуществления 30. Соединение формулы (I) или формулы (Ia) согласно любому из вариантов осуществления 1-21, где А выбран из группы, состоящей из

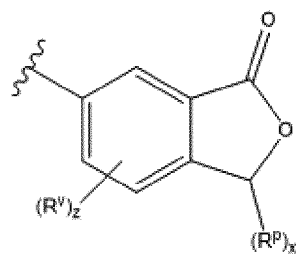
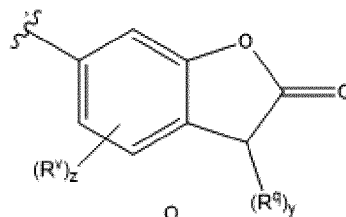
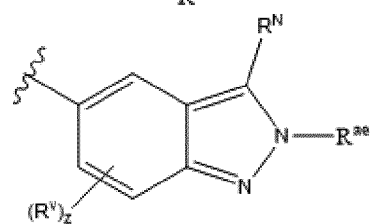
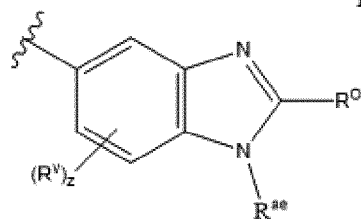
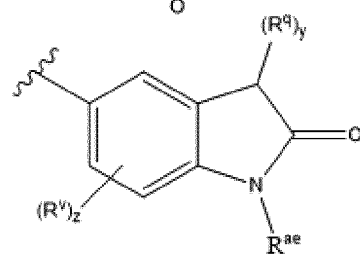
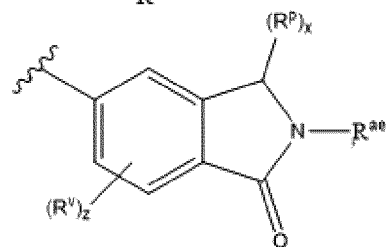
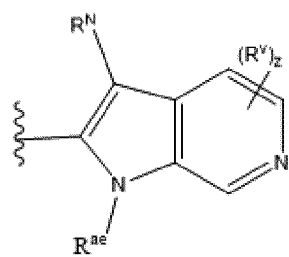
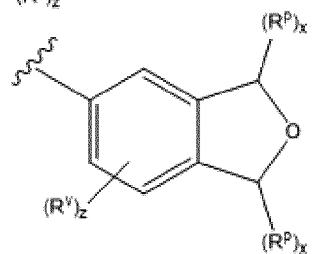
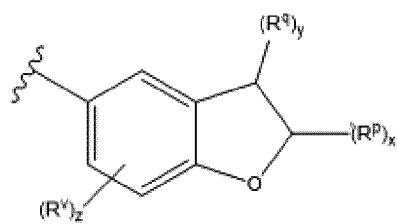
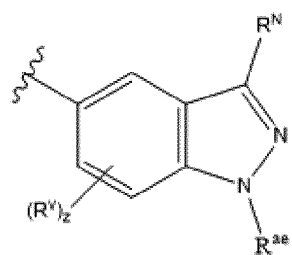
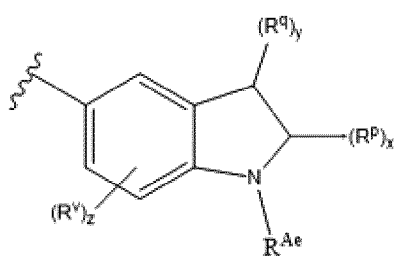
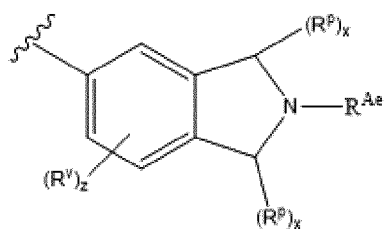
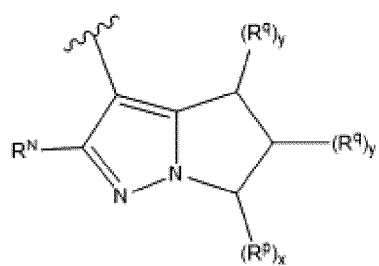


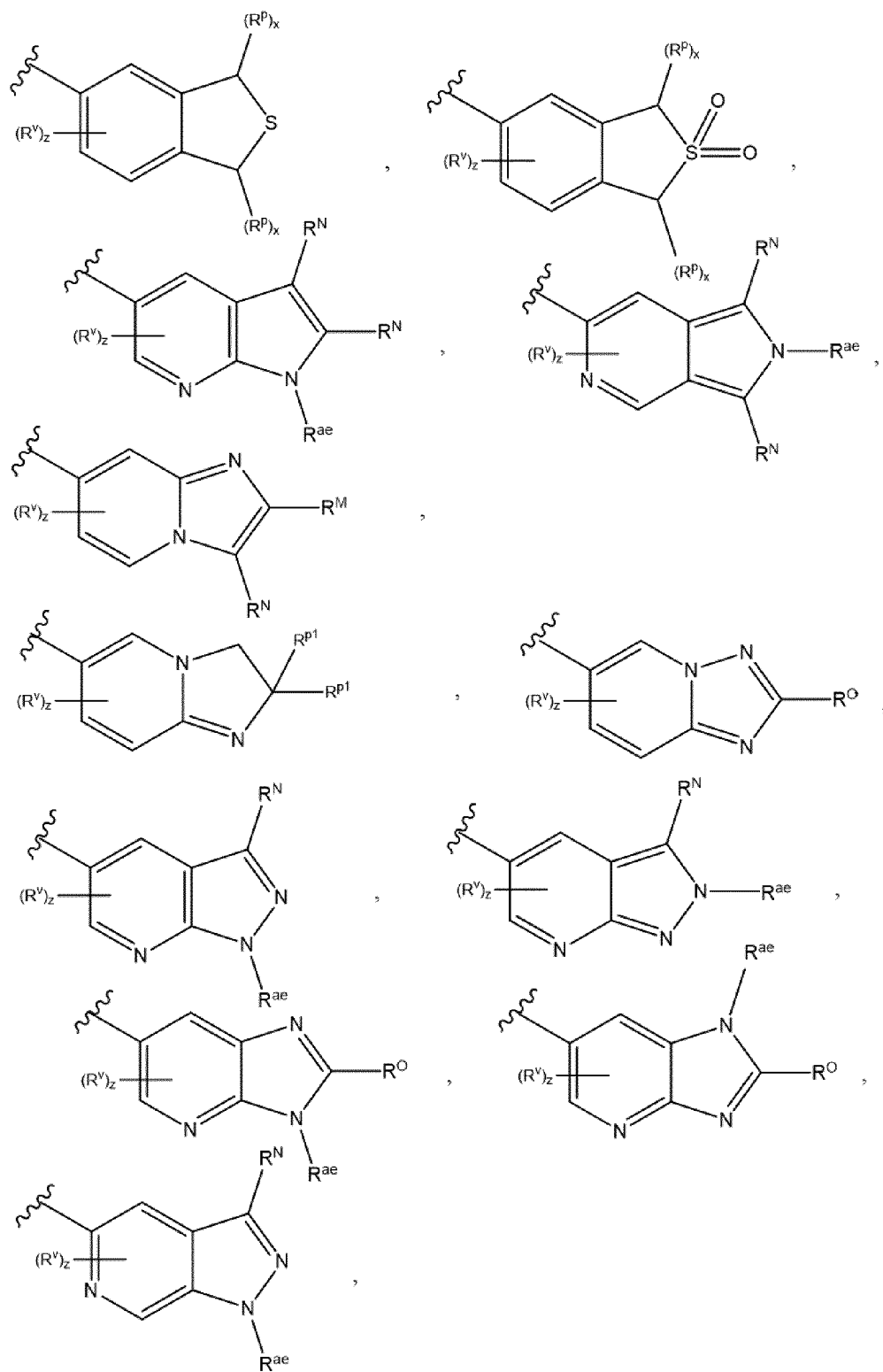
где R^{24} представляет собой водород, C_1 - C_4 -алкил, гидроксигруппу, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил, $-NR^9R^{10}$ - C_1 - C_4 -алкил, $-SO_2$ - C_1 - C_4 -алкил, $-SO_2$ - C_{3-4} -циклоалкил или $-(CH_2)_{1-2}$ - C_{3-4} -циклоалкил;

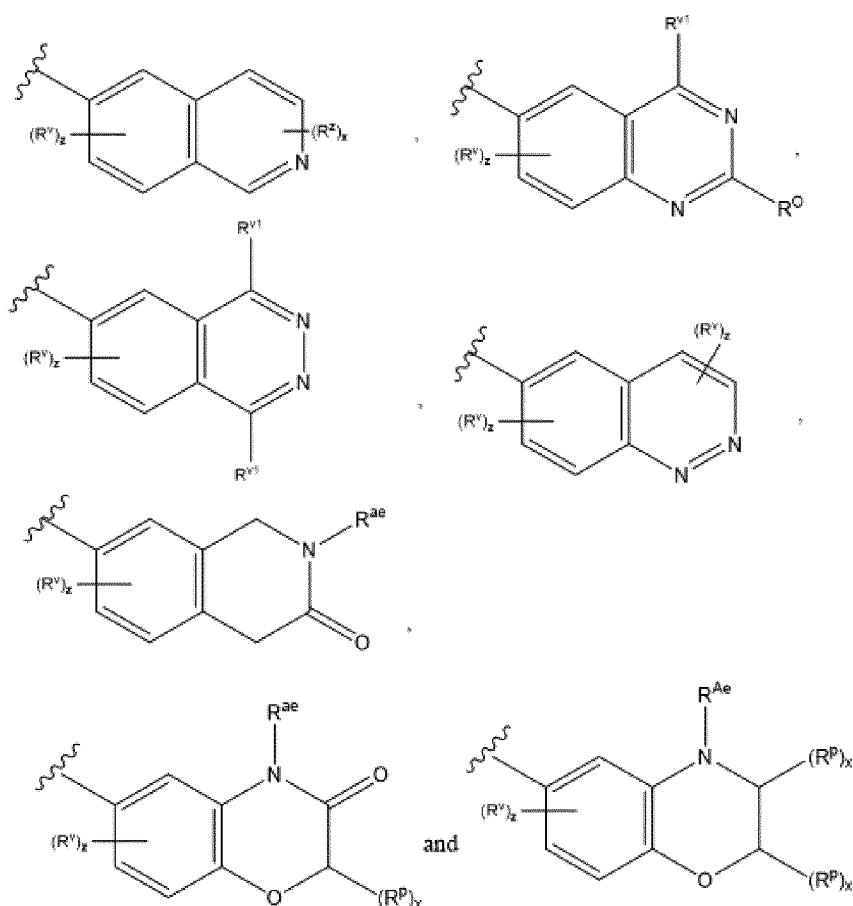
каждый из R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} и R^{4d} независимо выбран из водорода и C_1 - C_4 -алкила (предпочтительно - метила),

или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

Вариант осуществления 31. Соединение формулы (I) или формулы (Ia) согласно любому из предыдущих вариантов осуществления 1-21, где А выбран из группы, состоящей из







где

у принимает значения 0, 1 или 2 (предпочтительно - 0 или 1);

х принимает значения 0, 1 или 2 (предпочтительно 0 или 1);

z принимает значения 0, 1 или 2;

R^O выбран из группы, состоящей из водорода, NR^9R^{10} , $R^9R^{10}N$ - C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, гидроксид- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы и C_1 - C_4 -алкил (предпочтительно, R^O представляет собой водород или NR^9R^{10});

R^M представляет собой водород, галоген или C_1 - C_4 -алкил, где указанный алкил необязательно содержит заместители OH , C_1 - C_4 -алкокси-группу или NR^9R^{10} (предпочтительно R^M является водородом);

R^N представляет собой водород, или C_1 - C_4 -алкил, или галоген, или фтор- C_1 - C_4 -алкил (предпочтительно - водород);

R^Q независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 -алкил, гидроксид, C_1 - C_4 -алкокси и NR^9R^{10} ;

R^P является C_1 - C_4 -алкилом;

каждый R^{P1} независимо выбран из водорода и C_1 - C_4 -алкила;

R^V независимо выбран из галогена, C_1 - C_4 -алкила и фтор- C_1 - C_4 -алкила;

R^{ae} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_4 -алкила, где указанный алкил необязательно содержит 1 или 2 заместителя, выбранные из циано-, гидроксид-группы, фтора, C_1 - C_4 -алкокси-, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, Het^b и NR^9R^{10} ;

R^{Ae} выбран из группы, состоящей из водорода, $-(CO)-C_1$ - C_4 -алкила и C_1 - C_4 -алкила,

где C₁-C₄алкил в каждом случае необязательно содержит 1 или 2 заместителя, выбранные из циано-, гидроксигруппы, фтора, C₁-C₄-алкокси-, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкил-оксигруппы, Het^b и NR⁹R¹⁰;

где

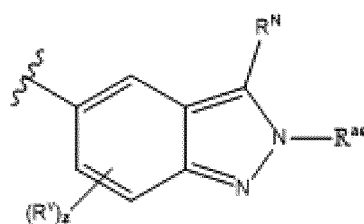
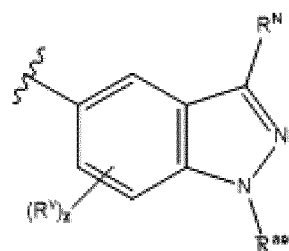
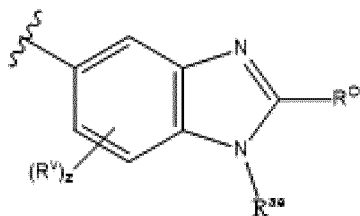
R⁹ выбран из водорода и C₁-C₄-алкила;

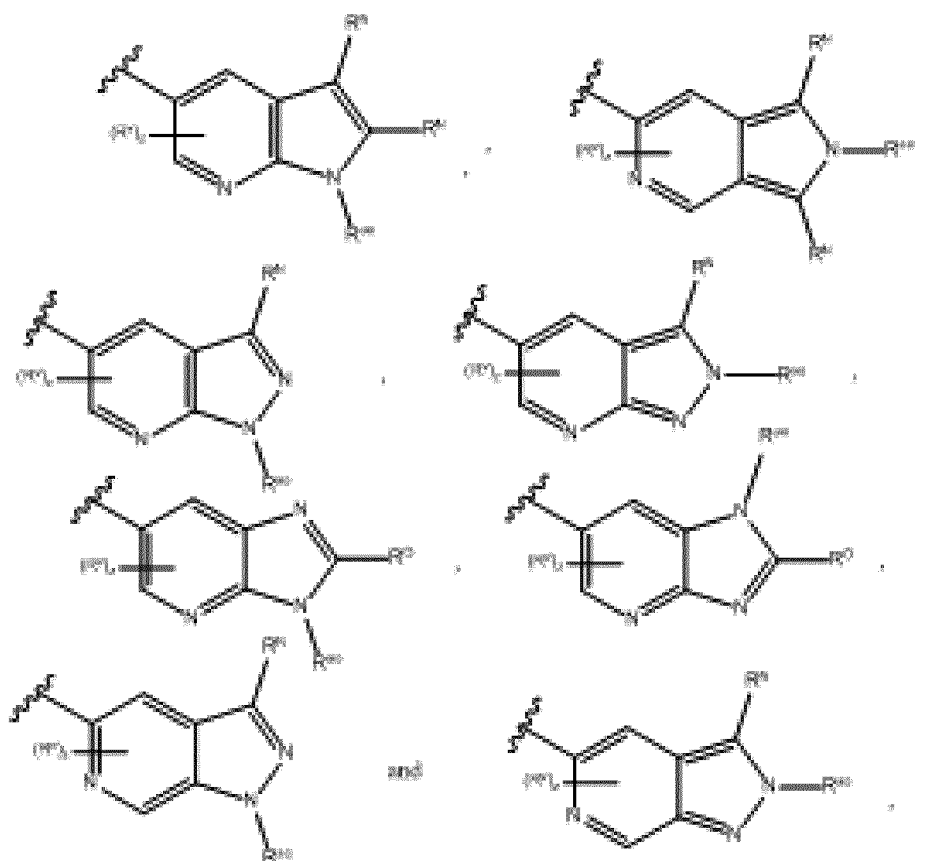
R¹⁰ выбран из водорода, C₁-C₄-алкила, гидроксигруппы, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкила и ди-C₁-C₄-алкил-амино-C₁-C₄-алкила;

где Het^b представляет собой 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома или группы, независимо выбранные из N, O, S, SO и SO₂ (предпочтительно 1 атом кислорода, или 1 атом серы, или одна S(=O) или одна S(=O)₂ группа, или 1 атом азота и 1 атом кислорода, или 1-2 атома азота), где указанное гетероциклическое кольцо Het^b незамещено или замещено на атоме углерода одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C₁-C₄-алкила, гидроксигруппы, цианогруппы, фтора, гидроксигруппы, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкоксигруппы и фтор-C₁-C₄-алкила, и где указанное гетероциклическое кольцо Het^b дополнительно необязательно замещено на атоме углерода оксогруппой, и где атом азота, если он присутствует в Het^b, необязательно дополнительно содержит заместитель C₁-C₄-алкил, который необязательно содержит 1-3 заместителя, независимо выбранные из фтора, гидроксигруппы и C₁-C₄-алкоксигруппы;

или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

Вариант осуществления 32. Соединение формулы (I) или формулы (Ia) согласно любому из вариантов осуществления 1-21, где А выбран из группы, состоящей из:





где z принимает значения 0, 1 или 2;

R^V независимо выбран из галогена, C_1 - C_4 -алкила и фтор- C_1 - C_4 -алкила;

R^N представляет собой водород, или C_1 - C_4 -алкил, или галоген, или фтор- C_1 - C_4 -алкил (предпочтительно - водород);

R^O выбран из группы, состоящей из водорода, NR^9R^{10} , $N(R^9)(R^{10})$ - C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, гидроксид- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы и C_1 - C_4 -алкила (предпочтительно, R^O представляет собой водород или NR^9R^{10});

R^{ae} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_4 -алкила, где указанный алкил необязательно содержит 1 или 2 заместителя, выбранные из циано-, гидроксид-группы, фтора, C_1 - C_4 -алкокси-, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, Het^b и NR^9R^{10} ;

R^9 выбран из водорода и C_1 - C_4 -алкила;

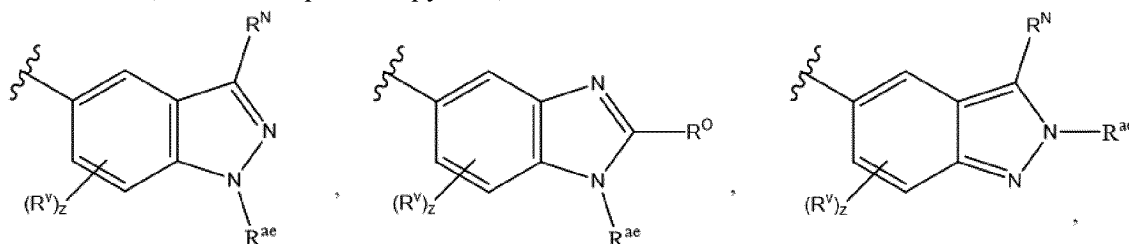
R^{10} выбран из водорода, C_1 - C_4 -алкила, гидроксид- C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкила и ди- C_1 - C_4 -алкил-амино- C_1 - C_4 -алкила;

где Het^b представляет собой 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома или группы, независимо выбранные из N, O, S, SO и SO_2 (предпочтительно 1 атом кислорода, или 1 атом серы, или одна $S(=O)$ или одна $S(=O)_2$ группа, или 1 атом азота и 1 атом кислорода, или 1-2 атома азота), где указанное гетероциклическое кольцо Het^b незамещено или замещено на атоме углерода одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_4 -алкила, гидроксид-, циано-группы, фтора, гидроксид- C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси-группы и фтор- C_1 - C_4 -алкила, и где указанное гетероциклическое кольцо Het^b дополнительно необязательно замещено на

атоме углерода оксо-группой, и где атом азота, если он присутствует в Het^b, необязательно дополнительно содержит заместитель C₁-C₄-алкил, который необязательно содержит 1-3 заместителя, независимо выбранные из фтора, гидрокси-группы и C₁-C₄-алкокси-группы;

или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

Вариант осуществления 33. Соединение формулы (I) или формулы (Ia) согласно любому из вариантов осуществления 1-21, или варианту осуществления 31, или варианту осуществления 32, где А выбран из группы, состоящей из:



или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

Вариант осуществления 34. Соединение формулы (I) или формулы (Ia) согласно варианту осуществления 33, где

R^N представляет собой водород или C₁-C₄-алкил (предпочтительно - водород);

R^O представляет собой водород или NR⁹R¹⁰;

R^V независимо выбран из фтора, хлора и C₁-C₄-алкила (например, метила);

z принимает значения 0 или 1;

или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

Вариант осуществления 35. Соединение формулы (I) или формулы (Ia) согласно любому из вариантов осуществления 31-34, где R^{Ac} выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄-алкила, -(CH₂)₂-Het^b, -CH₂-CN, -(CH₂)₂-OH, -(CH₂)₂-OC₁-C₄-алкила, гидрокси-C₁-C₄-алкила, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-OC₁-C₄-алкила и -(CH₂)₂-диC₁-C₄-алкиламиногруппы, или где R^{Ac} выбран из группы, состоящей из водорода, фтор-C₁-C₄-алкила и C₁-C₄-алкила;

Het^b представляет собой 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 атом азота и 1 атом кислорода или 1-2 атома азота, где указанное гетероциклическое кольцо незамещено или замещено на атоме углерода одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C₁-C₄-алкила, гидрокси-C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкокси-группы и фтора, и где атом азота, если он присутствует в гетероцикле, необязательно дополнительно содержит заместитель - C₁-C₄-алкил,

или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая

соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

Вариант осуществления 36. Соединение формулы (I) или формулы (Ia) согласно любому из вариантов осуществления 31-35, где R^{ac} выбран из группы, состоящей из водорода, метила, $-\text{CH}_2\text{-CN}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-OH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-O}-(\text{CH}_2)_2\text{-OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ и $-(\text{CH}_2)_2\text{-Het}^b$;

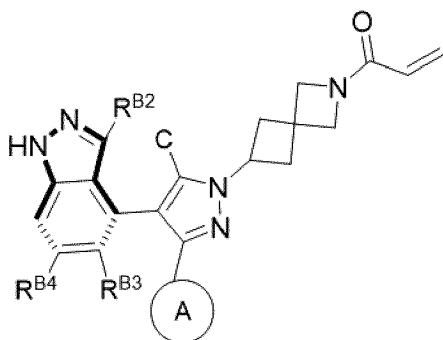
где указанный Het^b представляет собой 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 атом азота и 1 атом кислорода или 1-2 атома азота, где указанное гетероциклическое кольцо незамещено или замещено на атоме углерода одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкила, гидрокси- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкила, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкокси-группы и фтора, и где атом азота, если он присутствует в гетероцикле, необязательно дополнительно содержит заместитель - $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкил,

или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

Вариант осуществления 37. Соединение формулы (I) или формулы (Ia) согласно любому из вариантов осуществления 31-36, где R^{ac} выбран из группы, состоящей из водорода, метила, $-\text{CH}_2\text{-CN}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-OH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-O}-(\text{CH}_2)_2\text{-OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ и $-(\text{CH}_2)_2\text{-Het}^b$, где Het^b выбран из группы, состоящей из азетидин-1-ила, пирролидин-1-ила, пирролидин-3-ила и морфолин-1-ила, и где указанное гетероциклическое кольцо необязательно дополнительно содержит один или два заместителя, независимо выбранные из метила, гидроксиметила, метокси-группы и фтора, или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

Вариант осуществления 38. Соединение формулы (I) или формулы (Ia) согласно любому из вариантов осуществления 31-36, где R^{ac} выбран из группы, состоящей из водорода, фтор- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкила, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкила, $-(\text{CH}_2)_2\text{-Het}^b$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-O-C}_1\text{-C}_4$ -алкила, гидрокси- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкила, $-(\text{CH}_2)_2\text{-O}-(\text{CH}_2)_2\text{-O-C}_1\text{-C}_4$ -алкила и $-(\text{CH}_2)_2$ -ди- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкиламино или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

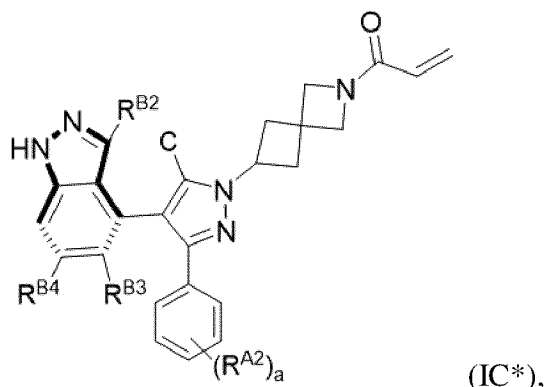
Вариант осуществления 39. Соединение формулы (Ib^*),



(Ib^*),

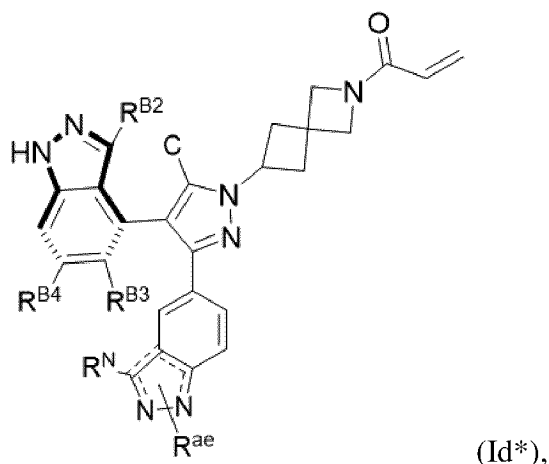
где A, C, R^{B2} , R^{B3} и R^{B4} такие, как определено в любом из предыдущих вариантов осуществления, где A является незамещенным или замещенным, как определено в любом из предыдущих вариантов осуществления, или его фармацевтически приемлемая соль.

Вариант осуществления 40. Соединение формулы (Ic*),



где C, R^{A2} , R^{B2} , R^{B3} и R^{B4} такие, как определено в любом из предыдущих вариантов осуществления, где a принимает значения 0, 1, 2 или 3 (предпочтительно a равно 0, или 1, или 2), или его фармацевтически приемлемая соль.

Вариант осуществления 41. Соединение формулы (Id*),



где C, R^{B2} , R^N , R^{B3} и R^{B4} такие, как определено в любом из предыдущих вариантов осуществления, где ---- линии обозначают одинарную связь или двойную связь;

и R^{ae} такой, как определено выше.

Вариант осуществления 42. Соединение согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера, выбранные из соединения любого из примеров.

Вариант осуществления 43. Соединение, выбранное из:

a(R)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

a(R)(S)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(1-(2-(3-фторпирролидин-1-ил)этил)-1H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-

ен-1-она,

a(R)1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

a(R)1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

a(R)1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(2-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

a(R)1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(2-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

a(R)1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(4-(гидроксиметил)фенил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

a(R)1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(2-фтор-4-(2-метоксиэтокси)фенил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

a(R)1-(6-(4-(3-амино-5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она и

a(R)1-(6-(4-(3-амино-5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

или их фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 44. Соединение, выбранное из:

1-{6-[(4*M*)-4-(5-Хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-1H-пиразол-1-ил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил}проп-2-ен-1-она,

1-{6-[(4*M*)-4-(5-Хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(1-{2-[(3*S*)-3-фторпирролидин-1-ил]этил}-1H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил}проп-2-ен-1-она,

1-{6-[(4*M*)-4-(5-Хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-фенил-1H-пиразол-1-ил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил}проп-2-ен-1-она,

1-(6-{(4*M*)-4-(5-Хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-[2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-ил]-5-метил-1H-пиразол-1-ил}-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

1-(6-{(4*M*)-4-(5-Хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-[2-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2H-индазол-5-ил]-5-метил-1H-пиразол-1-ил}-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

1-{6-[(4*M*)-4-(5-Хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-{2-[2-(2-метоксиэтокси)этил]-2H-индазол-5-ил}-5-метил-1H-пиразол-1-ил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил}проп-2-ен-1-она,

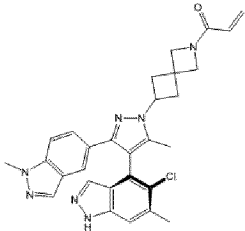
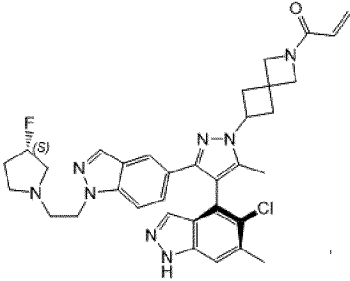
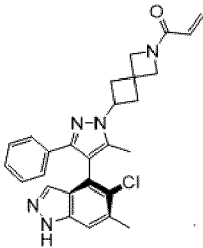
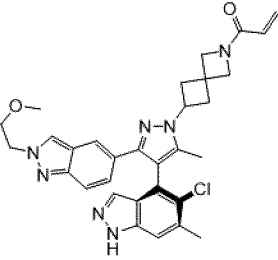
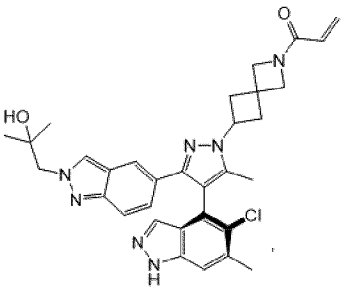
1-(6-{(4*M*)-4-(5-Хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-[4-(гидроксиметил)фенил]-5-метил-1H-пиразол-1-ил}-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

1-(6-{(4*M*)-4-(5-Хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-[2-фтор-4-(2-метоксиэтокси)фенил]-5-метил-1H-пиразол-1-ил}-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он,

1-(6-{(4*M*)-4-(3-Амино-5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-[2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-ил]-5-метил-1H-пиразол-1-ил}-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он,

1-{6-[(4*M*)-4-(3-Амино-5-хлор-6-метил-1*H*-индазол-4-ил)-5-метил-3-фенил-1*H*-пиразол-1-ил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил}проп-2-ен-1-он,
или их фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 45: Соединение, выбранное из группы соединений со следующей структурой и названием:

Структура	Название	
	1-{6-[(4 <i>M</i>)-4-(5-Хлор-6-метил-1 <i>H</i> -индазол-4-ил)-5-метил-3-(1-метил-1 <i>H</i> -индазол-5-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил}проп-2-ен-1-он	(Пример 1a);
	1-{6-[(4 <i>M</i>)-4-(5-Хлор-6-метил-1 <i>H</i> -индазол-4-ил)-3-(1-{2-[(3 <i>S</i>)-3-фторпирролидин-1-ил]этил}-1 <i>H</i> -индазол-5-ил)-5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил}проп-2-ен-1-он	(Пример 18a);
	1-{6-[(4 <i>M</i>)-4-(5-Хлор-6-метил-1 <i>H</i> -индазол-4-ил)-5-метил-3-фенил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил}проп-2-ен-1-он	(Пример 26a);
	1-(6-{(4 <i>M</i>)-4-(5-Хлор-6-метил-1 <i>H</i> -индазол-4-ил)-3-[2-(2-метоксиэтил)-2 <i>H</i> -индазол-5-ил]-5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил}-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	(Пример 41a);
	1-(6-{(4 <i>M</i>)-4-(5-Хлор-6-метил-1 <i>H</i> -индазол-4-ил)-3-[2-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2 <i>H</i> -индазол-5-ил]-5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил}-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	(Пример 42a),

или их фармацевтически приемлемая соль.

Вариант осуществления 46. Соединение, выбранное из соединений со следующей структурой и названием:

Структура	Название	
	1-{6-[(4 <i>M</i>)-4-(5-Хлор-6-метил-1 <i>H</i> -индазол-4-ил)-3-{2-[2-(2-метоксиэтокси)этил]-2 <i>H</i> -индазол-5-ил}-5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил}проп-2-ен-1-он	(Пример 43а);
	1-(6-{(4 <i>M</i>)-4-(5-Хлор-6-метил-1 <i>H</i> -индазол-4-ил)-3-[4-(гидроксиметил)фенил]-5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил}-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	(Пример 47а);
	1-(6-{(4 <i>M</i>)-4-(5-Хлор-6-метил-1 <i>H</i> -индазол-4-ил)-3-[2-фтор-4-(2-метоксиэтокси)фенил]-5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил}-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	(Пример 60а);
	1-(6-{(4 <i>M</i>)-4-(3-Амино-5-хлор-6-метил-1 <i>H</i> -индазол-4-ил)-3-[2-(2-метоксиэтил)-2 <i>H</i> -индазол-5-ил]-5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил}-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	(Пример 69а);
	1-{6-[(4 <i>M</i>)-4-(3-Амино-5-хлор-6-метил-1 <i>H</i> -индазол-4-ил)-5-метил-3-фенил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил}проп-2-ен-1-он	(Пример 70а),

или их фармацевтически приемлемая соль.

Вариант осуществления 47. Кристаллическая форма соединения согласно любому

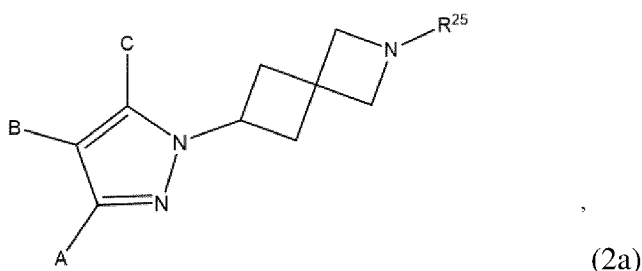
из предыдущих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 48. Соединение согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или его кристаллическая форма, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера для применения в качестве лекарственного средства.

Вариант осуществления 49. Соединение согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или его кристаллическая форма, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера для применения в лечении рака.

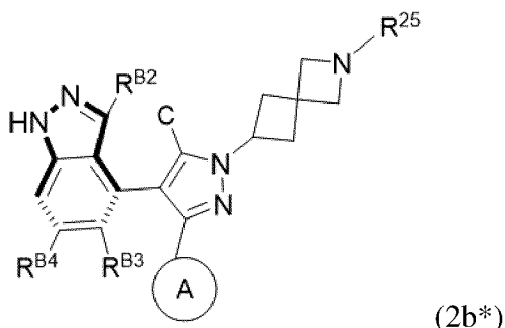
Вариант осуществления 50. Фармацевтический состав, содержащий соединение согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или его кристаллическая форма, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое формообразующее.

Вариант осуществления 51. Соединение формулы (2a)



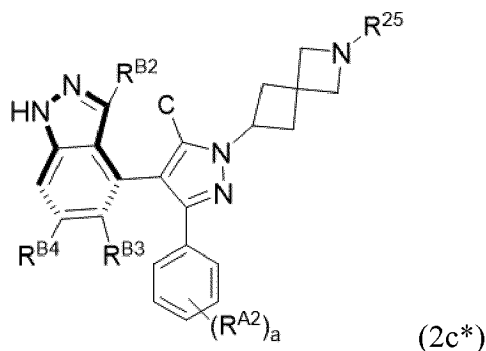
где A, B и C такие, как определено в любом из предыдущих вариантов осуществления, а R^{25} представляет собой водород или защитную группу для азота, или его соль.

Вариант осуществления 52. Соединение формулы (2b*)



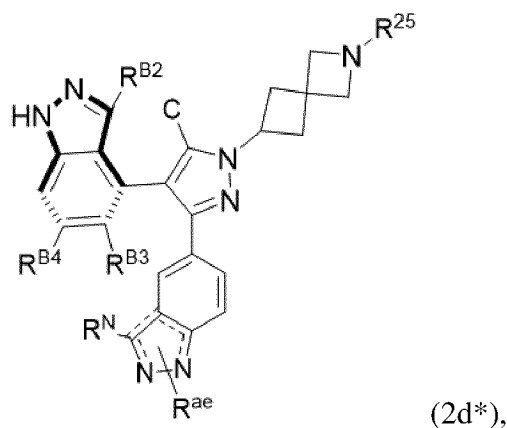
где A, C, R^{B2} , R^{B3} и R^{B4} такие, как определено в любом из предыдущих вариантов осуществления, R^{25} представляет собой водород или защитную группу для азота, или где A не содержит или содержит заместители, как определено в любом из предыдущих вариантов осуществления, или его соль.

Вариант осуществления 53. Соединение формулы (2с*)



где C, R^{A2} , R^{B2} , R^{B3} и R^{B4} такие, как определено в любом из предыдущих вариантов осуществления, R^{25} представляет собой водород или защитную группу для азота, где a принимает значения 0, 1, 2 или 3 (предпочтительно a принимает значения 0, или 1, или 2), или его фармацевтически приемлемая соль.

Вариант осуществления 54. Соединение формулы (2d*)



где C, R^{ae} , R^{B2} , R^N , R^{B3} и R^{B4} такие, как определено в любом из предыдущих вариантов осуществления, R^{25} представляет собой водород или защитную группу для азота, где ---- линии обозначают одинарную связь или двойную связь, или его соль;

Вариант осуществления 55. Кристаллическая форма соединения X, такая как кристаллическая форма гидрата (модификация НА), или кристаллическая форма сольвата с изопропиловым спиртом (IPA), или кристаллическая форма сольвата с этанолом (EtOH), или кристаллическая форма сольвата с пропиленгликолем соединения X.

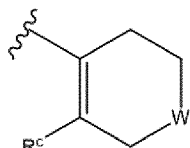
Вариант осуществления 56. Кристаллическая форма соединения X, имеющая картину порошковой рентгеновской дифракции, практически такую же, как и картины порошковой рентгеновской дифракции, приведенные на фигуре 1, фигуре 2, фигуре 3 или фигуре 4.

В вариантах осуществления данного изобретения Het^{py} представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, независимо выбранные из O, N (например, пирролидин-1-ил, азетидин-1-ил, морфолин-1-ил) и S или содержащий S-оксидную (SO) или S-диоксидную (SO_2) группу, и где указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено оксогруппой на одном атоме углерода, и где указанное гетероциклическое кольцо необязательно дополнительно

замещено на одном или нескольких атомах углерода 1-им, 2-м или 3-м заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_4 -алкокси-группы (предпочтительно метокси-группы), галогена (предпочтительно фтора), C_1 - C_4 -алкила, гидроксид- C_1 - C_4 -алкила и фтор- C_1 - C_4 -алкила, и где атом азота, если он присутствует в указанном гетероцикле, необязательно дополнительно содержит заместитель R^{10} (желательно C_1 - C_4 -алкил (такой как метил)).

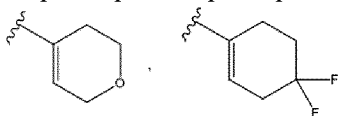
В вариантах осуществления данного изобретения Het^{py} представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо (предпочтительно 1,2,4-триазол-1-ил или пиразол-1-ил), содержащее 1, 2 или 3 атома азота, где указанное гетероарильное кольцо не содержит или содержит один или несколько (например, 1, 2 или 3) заместителя, независимо выбранных из NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, галогена, C_1 - C_4 -алкила, гидроксид- C_1 - C_4 -алкила, фтор- C_1 - C_4 -алкила, циано-группы, OH и C_1 - C_4 -алкокси-группы, или где указанное гетероарильное кольцо не содержит или содержит один или несколько (например, 1, 2 или 3) заместителя, независимо выбранных из NR^9R^{10} , галогена, C_1 - C_4 -алкила, циано-группы, OH и C_1 - C_4 -алкокси-группы. В вариантах осуществления изобретения указанное гетероарильное кольцо содержит одну или несколько аминогрупп в качестве заместителей.

В вариантах осуществления A представляет собой C_5 - C_7 -циклоалкилен, не содержащий или содержащий один или несколько заместителей, предпочтительно - 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из фтора и C_1 - C_4 -алкила. Например, A



представляет собой R^c , где W представляет собой O или $C(R^w)_2$, где каждый R^w независимо выбран из H и фтора, R^c представляет собой водород или C_1 - C_4 -алкил, а A необязательно дополнительно содержит 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранные из фтора и C_1 - C_4 -алкила.

Характерные примеры A включают, но не ограничиваются ими:



В вариантах осуществления изобретения A представляет собой C_6 - C_{10} арил, например, фенильную группу, которая может не содержать или содержать один или несколько заместителей R^{A2} (например, 1, 2 или 3 заместителями).

Если A представляет собой фенил, то заместитель в A, если он присутствует, предпочтительно находится в положении *пара* по отношению к точке присоединения фенила к пиразолильному фрагменту соединения формулы (I) и (Ia).

Если A представляет собой фенил, содержащий заместитель R^{A2} , который является фтором, то R^{A2} может быть в положении *орто*, *пара* или *мета* по отношению к положению, в котором фенил присоединен к пиразолильному фрагменту соединения формулы (I) и (Ia).

Если A представляет собой фенил, то R^{A2} , если он присутствует, предпочтительно

выбран из группы, состоящей из галогена, OH, гидроксигруппы, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкила, -(COOH) , $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкила, фтор- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкила, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкокси-группы, фтор- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкокси-группы, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкил-карбонил-окси- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкил-окси-группы, гидроксигруппы, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкокси- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкил-окси-группы, $\text{-SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4$ -алкила, $\text{-C(O)-NR}^9\text{R}^{10}$, NR^9R^{10} , $\text{NR}^{9a}\text{R}^{10a}$, Het^{py} , $\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-Het}^{\text{py}}$, $\text{-NR}^{9a}\text{R}^{10a}$ и $\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{NR}^{9a}\text{R}^{10a}$,

где

p равно 1 или 2;

Het^{py} представляет собой 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 атом кислорода, или 1 атом серы, или одну S(=O) группу, или одну S(=O)_2 группу, или 1 атом азота и 1 атом кислорода, или 1-2 атома азота, где указанное гетероциклическое кольцо незамещено или замещено на атоме углерода одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкила, гидроксигруппы, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкокси-группы, галогена и фтор- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкила, и где указанное гетероциклическое кольцо дополнительно необязательно замещено на атоме углерода оксо-группой, и где атом азота, если он присутствует в гетероцикле, необязательно дополнительно содержит $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкил в качестве заместителя;

R^9 выбран из водорода и $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкила;

R^{10} выбран из водорода, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкила, гидроксигруппы, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкокси- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкила;

R^{9a} и R^{10a} вместе с азотом образуют 4-, 5- или 6-членное (насыщенное или ненасыщенное) гетероциклическое кольцо, содержащее один или два дополнительных гетероатома, независимо выбранных из O, N (предпочтительно, чтобы указанное гетероциклическое кольцо представляло собой пирролидин-1-ил, азетидин-1-ил или морфолин-1-ил) и S, или N-оксида, или S-оксида (SO) или S-диоксида, и где указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено оксо-группой на одном атоме углерода в указанном гетероциклическом кольце, и где указанное гетероциклическое кольцо необязательно дополнительно содержит один или два заместителя, независимо выбранные из $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкокси-группы (метокси-группы), галогена (фтора), $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкила, гидроксигруппы, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкила и фтор- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкила;

или R^{9a} и R^{10a} вместе с азотом образуют 5- или 6-членное гетероарильное кольцо (предпочтительно, чтобы указанное гетероарильное кольцо представляло собой 1,2,4-триазол-1-ил и пиразол-1-ил), содержащее 1, 2 или 3 атома азота, где указанное гетероарильное кольцо необязательно содержит одну или две аминогруппы в качестве заместителей;

Если в фенильном кольце присутствует два заместителя R^{A2} , то они, предпочтительно, находятся в положениях (а) *орто* и *пара* или (б) *мета* и пункт или (с) *орто* и *мета* относительно положения, в котором фенил присоединен к пиразолильному фрагменту соединения формулы (I) и (Ia).

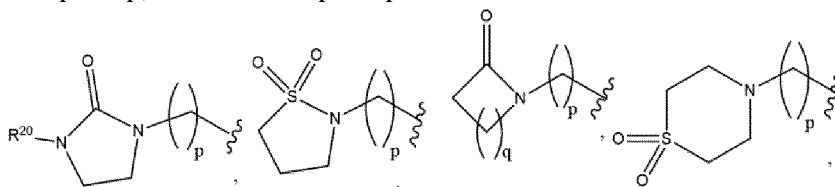
Типичные заместители R^{A2} в фениле включают, но не ограничиваются ими, NH_2 , CN, F, OH, $\text{-CH}_2\text{-OH}$, (COOH) , -CH_3 , $\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$, $\text{-O-CH}_2\text{-CH}_3$, $\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-(CO)-}$

CH₃, -N(CH₃)(CH₂-CH₂-OCH₃), -N(H)(CH₂-CH₂-OCH₃), -CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₃, -SO₂-CH₃, -C(O)-NH-(CH₂-CH₂-OCH₃), -C(O)-N(CH₃)-(CH₂-CH₂-OCH₃), -C(O)-NH-CH₂-C(CH₃)₂OH, -C(O)-N(CH₃)-CH₂-C(CH₃)₂-OH, -C(O)-N(H)-C(CH₃)₂-CH₂-OCH₃, -C(O)-N(H)-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -(CH₂)_p-Het^{py}, где Het^{py} представляет собой 4-, 5- или 6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, независимо выбранных из O, N (например, пирролидин-1-ил, азетидин-1-ил, морфолин-1-ил) и S, или содержит группу S-оксида (SO) или группу S-диоксида (SO₂), или Het^{py} представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 атома азота;

где указанное 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо может дополнительно содержать один или два заместителя, независимо выбранные из оксо-группы, C₁-C₄-алкокси-группы (предпочтительно - метокси-группы), галогена (предпочтительно - фтора), C₁-C₄-алкила, гидроксид-С₁-С₄-алкила и фтор-С₁-С₄-алкила; или где указанное 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо может дополнительно содержать один или два заместителя, независимо выбранные из C₁-C₄-алкокси-группы (предпочтительно - метокси-группы), галогена (предпочтительно - фтора), C₁-C₄-алкила, гидроксид-С₁-С₄-алкила и фтор-С₁-С₄-алкила;

где указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 атома азота, может дополнительно содержать 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранные из аминогруппы, C₁-C₄-алкокси-группы (предпочтительно метокси-группы), галогена (предпочтительно фтора), C₁-C₄-алкила, гидроксид-С₁-С₄-алкила и фтор-С₁-С₄-алкила; или где указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо может дополнительно содержать 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранные из C₁-C₄-алкокси-группы (предпочтительно метокси-группы), галогена (предпочтительно фтора), C₁-C₄-алкила, гидроксид-С₁-С₄-алкила и фтор-С₁-С₄-алкила; и p принимает значения 0, 1 или 2 (предпочтительно - 0 или 1).

Например, типичные примеры R^{A2} включают:

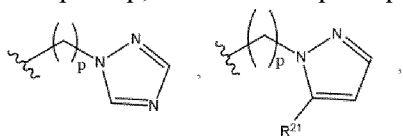


где R²⁰ представляет собой водород или C₁-C₄-алкил (предпочтительно метил);

где p принимает значения 0, 1 или 2 (предпочтительно - 0 или 1);

q принимает значения 1, 2 или 3 (предпочтительно - 1 или 2).

Например, типичные примеры R^{A2} включают



где R²¹ представляет собой водород или C₁-C₄-алкил (предпочтительно - метил) или аминогруппу,

где p принимает значения 0, 1 или 2, предпочтительно, чтобы значениями p были 0 или 1.

В вариантах осуществления данного изобретения А представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S в качестве членов кольца, где указанное гетероарильное кольцо не замещено или замещено на одном или нескольких (например, 1, 2 или 3) атомах углерода заместителем R^{A3} , и где атом азота, если он присутствует в гетероарильном кольце, не содержит или содержит заместитель, выбранный из группы, состоящей из: C_1 - C_4 -алкила, $-(CH_2)_{1-2}$ - C_{3-4} -циклоалкила, гидроксигруппы, фтор- C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкила, $N(R^9)(R^{10})$ - C_1 - C_4 -алкила, $-SO_2$ - C_1 - C_4 -алкила, $-SO_2$ - C_{3-4} -циклоалкила, $-(CH_2)_p$ -Het^{py} и $-(CH_2)_p$ - $N(R^9)(R^{10})$, (предпочтительно, чтобы указанный заместитель был выбран из группы, состоящей из фтор- C_1 - C_4 -алкила, $N(R^9)(R^{10})$ - C_1 - C_4 -алкила, $-SO_2$ - C_{3-4} -циклоалкила или $-(CH_2)_{1-2}$ - C_{3-4} -циклоалкила).

Например, А может представлять собой пиридин-2-ил, или пиридин-3-ил, или пиридин-4-ил, которые могут не содержать или содержать один или несколько заместителей R^{A3} . А, предпочтительно, представляет собой пиридин-3-ил или пиридин-4-ил.

Если А представляет собой пиридин-3-ил, и при наличии в А заместителя R^{A3} , например, C_1 - C_4 -алкила, то предпочтительно, чтобы он находился во 2-м или 6-м положениях пиридиныльного кольца соединения формулы (I) и (Ia).

Если в кольце пиридин-3-ила присутствуют два заместителя (например, фтор и аминогруппа), то предпочтительно, чтобы они находились в положениях 5 и 6 кольца пиридин-3-ила соединения формулы (I) и (Ia).

Если А представляет собой пиридин-4-ил, и при наличии в А заместителя R^{A3} , например, C_1 - C_4 -алкила, то предпочтительно, чтобы он находился во 2-м или 3-м положениях (предпочтительно - в 3-м положении) пиридиныльного кольца соединения формулы (I) и (Ia).

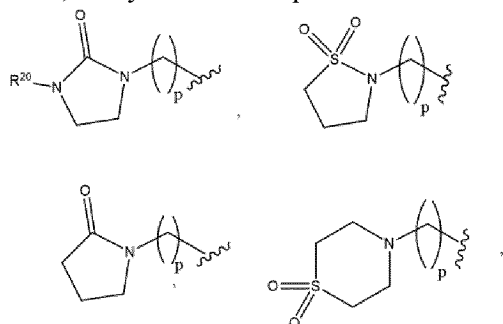
Если А представляет собой пиридин-4-ил, при наличии двух R^{A3} заместителей в А, которые предпочтительно независимо выбраны из C_1 - C_4 -алкила, фтора и аминогруппы (более предпочтительно - C_1 - C_4 -алкила), то предпочтительно, чтобы они находились во 2-м и 6-м положениях пиридиныльного кольца соединения формулы (I) и (Ia).

Типичные заместители в пиридине включают, но не ограничиваются ими, NH_2 , F, CN, OH, $-CH_2OH$, $-COOH$, $-CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-O(CH_2)_3N(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2O(CO)CH_3$, $-N(CH_3)(CH_2CH_2OCH_3)$, $-N(H)(CH_2CH_2OCH_3)$, $-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, $-SO_2CH_3$, $-C(O)NH(CH_2CH_2OCH_3)$, $-C(O)N(CH_3)(CH_2CH_2OCH_3)$, $-C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$, $-C(O)N(CH_3)CH_2C(CH_3)_2OH$, $-C(O)N(H)C(CH_3)_2CH_2OCH_3$, $-C(O)N(H)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-(CH_2)_p$ -Het^{py}, где Het^{py} представляет собой 4-, 5- или 6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, независимо выбранные из O, N (например, пирролидин-1-ил, азетидин-1-ил, морфолин-1-ил) и S, или содержащий группу S-оксида (SO) или группу S-диоксида (SO₂), где

указанное гетероциклическое кольцо может дополнительно содержать 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранные из C_1 - C_4 -алкокси-группы (предпочтительно - метокси-группы), галогена (предпочтительно фтора), C_1 - C_4 -алкила, гидрокси- C_1 - C_4 -алкила, фтор- C_1 - C_4 -алкила и $-C(O)-N(CH_3)-(CH_2-CH_2-OCH_3)$,

или Het^{py} представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 атома азота, где указанное гетероарильное кольцо может дополнительно содержать 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранные из C_1 - C_4 -алкокси-группы (метокси-группы), галогена (фтора), C_1 - C_4 -алкила, гидрокси- C_1 - C_4 -алкила и фтор- C_1 - C_4 -алкила.

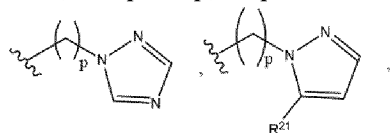
Например, типичные примеры R^{A3} в случае, когда А представляет собой пиридинил, могут быть выбраны из



где R^{20} представляет собой водород или C_1 - C_4 -алкил (предпочтительно - метил),

где p принимает значения 0, 1 или 2, предпочтительно, чтобы значения p были 0 или 1.

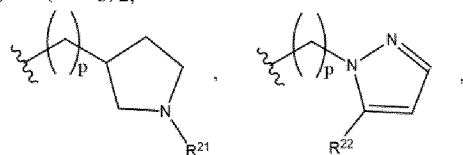
Например, типичные примеры R^{A3} в случае, когда А представляет собой пиридинил, например, пиридин-3-ил, могут быть выбраны из



где R^{21} представляет собой водород или C_1 - C_4 -алкил (предпочтительно - метил) или аминогруппу,

где p принимает значения 0, 1 или 2. Предпочтительно, чтобы значениями p были 0 или 1.

В вариантах соединений формулы (I) и (Ia) типичные заместители R^{A3} в случае, когда А представляет собой пиридиныльное кольцо, представляют собой NH_2 , F, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, CN, $-C(O)-N(H)-C(CH_3)_2-CH_2-O-CH_3$, $-C(O)-N(CH_3)-(CH_2-CH_2-OCH_3)$, $-O-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$,



где p принимает значения 0, 1 или 2, предпочтительно, чтобы значениями p были 1 или 2;

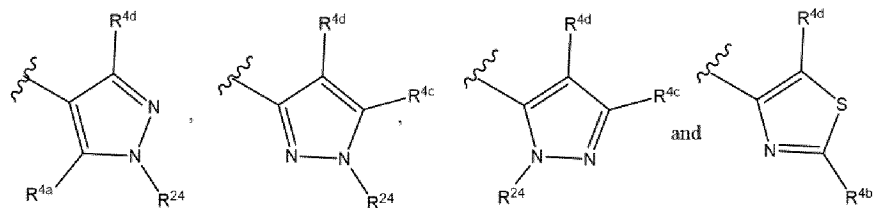
R^{21} представляет собой водород или C_1 - C_4 -алкил (предпочтительно - метил),

R^{22} представляет собой водород или C_1 - C_4 -алкил (предпочтительно метил) или аминогруппу;

Предпочтительно, p равно 0, и R^{22} является аминогруппой.

В вариантах осуществления изобретения А представляет собой группу пиримидин-3-ила или группу пиримидин-5-ила, которая может не содержать или содержать один или несколько заместителей R^{A3} . Типичные заместители в группе пиримидинила включают - $O-CH_3$.

В вариантах осуществления изобретения А выбран из группы, состоящей из



где R^{24} представляет собой водород, C_1 - C_4 -алкил, гидрокси- C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил, $-NR^9R^{10}$ - C_1 - C_4 -алкил, $-SO_2$ - C_1 - C_4 -алкил, $-SO_2$ - C_{3-4} -циклоалкил или $-(CH_2)_{1-2}$ - C_{3-4} -циклоалкил; или где R^{24} представляет собой водород, C_1 - C_4 -алкил, гидрокси- C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил, amino- C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -алкиламино- C_1 - C_4 -алкил, ди- C_1 - C_4 -алкиламино- C_1 - C_4 -алкил, $-SO_2$ - C_1 - C_4 -алкил, $-SO_2$ - C_{3-4} -циклоалкил или $-(CH_2)_{1-2}$ - C_{3-4} -циклоалкил;

каждый R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} и R^{4d} независимо выбран из водорода и C_1 - C_4 -алкила (предпочтительно - метила).

R^{24} предпочтительно представляет собой ди- C_1 - C_4 -алкиламино- C_1 - C_4 -алкил (например, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$) или $-SO_2$ - C_{3-4} -циклоалкил (например, $-SO_2$ -циклопропил).

R^{4c} предпочтительно представляет собой C_1 - C_4 -алкил (например, метил), и каждый R^{4a} , R^{4b} а также R^{4d} предпочтительно представляет собой водород.

Если R^{24} представляет собой ди- C_1 - C_4 -алкиламино- C_1 - C_4 -алкил, то R^{4c} предпочтительно представляет собой C_1 - C_4 -алкил (например, метил), а каждый R^{4a} и R^{4d} является водородом.

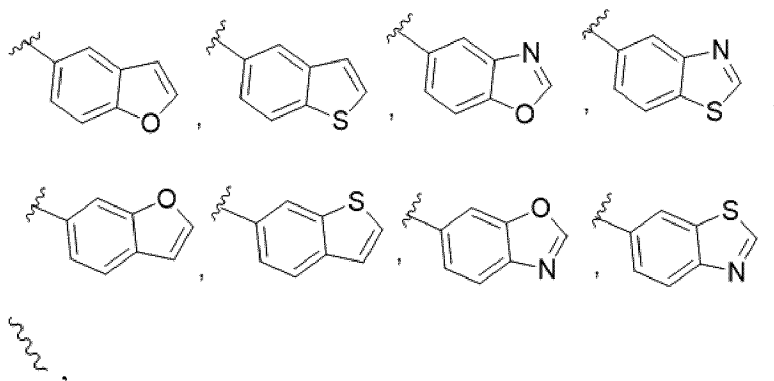
В вариантах осуществления изобретения А представляет собой (i) 8-10-членное гетероарильное кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы (например, от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из 0-3 атомов азота, 0-1 атома кислорода и 0-1 атома серы), или

(ii) 8-10-членного частично насыщенного гетеробициклического кольца, содержащего от 1 до 3 гетероатомов или групп гетероатомов в гетеробициклическом кольце, независимо выбранных из 0-3 атомов азота, 0-2 атомов кислорода, 0-1 атома серы и 0-1 группы $S(=O)_2$, где указанное гетероарильное кольцо или гетеробициклическое кольцо не замещено или замещено на атоме углерода 1-им, 2-мя, 3-мя, 4-мя или 5-ю заместителями R^{A4} , и где гетеробициклическое кольцо дополнительно необязательно замещено на атоме углерода оксо-группой, и где атом азота, если он присутствует, не

содержит или содержит заместитель, который представляет собой $-(CO)-C_1-C_4$ -алкил или C_1-C_4 -алкил, и где указанный C_1-C_4 -алкил необязательно содержит 1 или 2 заместителя, независимо выбранные из циано-, гидроксигруппы, оксогруппы, фтора, C_1-C_4 -алкоксигруппы, C_1-C_4 -алкокси- C_1-C_4 -алкил-оксигруппы, Het^b и NR^9R^{10} .

В вариантах осуществления изобретения А представляет собой 8-10-членное гетероарильное кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Например, А представляет собой 8-10-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранные из 0-3 атомов азота, 0-1 атома кислорода и 0-1 атома серы. Гетероарильное кольцо незамещено или замещено на атоме углерода 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R^{A4} , а атом азота, если он присутствует, содержит или не содержит заместитель, который представляет собой $-(CO)-C_1-C_4$ -алкил или C_1-C_4 -алкил, и где указанный C_1-C_4 -алкил необязательно содержит 1 или 2 заместителя, независимо выбранные из циано-, гидроксигруппы, оксогруппы, фтора, C_1-C_4 -алкоксигруппы, C_1-C_4 -алкокси- C_1-C_4 -алкил-оксигруппы, Het^b и NR^9R^{10} .

Таким образом, типичные примеры А также включают



где волнистой линией обозначено положение присоединения А к остальной части молекулы.

В вариантах осуществления данного изобретения А представляет собой 8-10-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 атома азота, или 8-10-членное частично насыщенное гетеробикаклическое кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов или групп гетероатомов в гетеробикаклическом кольце, независимо выбранных из 0-3 атомов азота, 0-2 атомов кислорода, 0-1 атома серы и 0-1 группы $S(=O)_2$ в гетеробикаклическом кольце, где указанное гетероарильное кольцо или гетеробикаклическое кольцо не замещено или замещено на атоме углерода 1-им, 2-м, 3-м, 4-м или 5-ю заместителями R^{A4} , и где гетеробикаклическое кольцо дополнительно необязательно замещено на атоме углерода оксогруппой, и где атом азота, если он присутствует, не содержит или содержит заместитель, который представляет собой $-(CO)-C_1-C_4$ -алкил или C_1-C_4 -алкил, и где указанный C_1-C_4 -алкил необязательно содержит 1 или 2 заместителя, независимо выбранные из циано-, гидроксигруппы, оксогруппы, фтора, C_1-C_4 -алкоксигруппы, C_1-C_4 -алкокси- C_1-C_4 -алкил-оксигруппы, Het^b и NR^9R^{10} .

В вариантах осуществления данного изобретения А представляет собой 8-10-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 атома азота, или 8-10-членное

частично насыщенное гетеробициклическое кольцо, содержащее 1-3 атома азота, или 1-2 атома кислорода, или 1 атом серы, или 1 группу $S(=O)_2$ в гетеробициклическом кольце, где указанное гетероарильное кольцо или гетеробициклическое кольцо не замещено или замещено на атоме углерода 1-им, 2-мя, 3-мя, 4-мя или 5-ю заместителями R^{A4} , и где гетеробициклическое кольцо дополнительно необязательно замещено на атоме углерода оксо-группой, и где атом азота, если он присутствует, не содержит или содержит заместитель, который представляет собой $-(CO)-C_1-C_4$ -алкил или C_1-C_4 -алкил, и где указанный C_1-C_4 -алкил необязательно содержит 1 или 2 заместителя, независимо выбранные из циано-, гидроксигруппы, оксогруппы, фтора, C_1-C_4 -алкоксигруппы, C_1-C_4 -алкокси- C_1-C_4 -алкил-оксигруппы, Het^b и NR^9R^{10} .

В вариантах осуществления изобретения атом азота, если он присутствует в указанном выше 8-10-членном гетероарильном кольце или указанном выше 8-10-членном частично насыщенном гетеробициклическом кольце, не содержит или содержит C_1-C_4 -алкил, который необязательно содержит 1 или 2 заместителя, независимо выбранные из циано-, гидроксигруппы, оксогруппы, фтора, C_1-C_4 -алкоксигруппы, C_1-C_4 -алкокси- C_1-C_4 -алкил-оксигруппы, Het^b и NR^9R^{10} .

В вариантах осуществления изобретения Het^b представляет собой 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо или гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома или группы, независимо выбранные из N, O, S, SO и SO_2 (предпочтительно, содержащее 1 атом кислорода, или 1 атом серы, или одну группу $S(=O)$ или одну группу $S(=O)_2$, или 1 атом азота и 1 атом кислорода, или 1-2 атома азота; более предпочтительно содержит 1 атом азота и 1 атом кислорода или 1-2 атома азота), где указанное гетероциклическое кольцо Het^b незамещено или замещено на атоме углерода одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C_1-C_4 -алкила, гидроксигруппы, цианогруппы, фтора, C_1-C_4 -алкокси-гидроксигруппы, C_1-C_4 -алкила, гидроксигруппы, фтор- C_1-C_4 -алкоксигруппы и фтор- C_1-C_4 -алкила (предпочтительно, выбранными из C_1-C_4 -алкила, гидроксигруппы, цианогруппы, фтора, C_1-C_4 -алкокси-гидроксигруппы, C_1-C_4 -алкила, гидроксигруппы, фтор- C_1-C_4 -алкила), и где указанное гетероциклическое кольцо Het^b дополнительно необязательно замещено на атоме углерода оксогруппой, и где атом азота, если он присутствует в Het^b , необязательно дополнительно замещен C_1-C_4 -алкилом, где указанный C_1-C_4 -алкил необязательно содержит от 1 до 3 заместителей независимо выбранных из фтора, гидроксигруппы и C_1-C_4 -алкоксигруппы.

В вариантах осуществления изобретения Het^b представляет собой азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, пирролидин-3-ил или морфолин-1-ил и необязательно содержит фтор, гидроксигруппу и C_1-C_4 -алкоксигруппу (например, метил, гидроксиметил, метокси и фтор) в качестве заместителей.

В вариантах осуществления изобретения A представляет собой 8-10-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 атома азота, или 8-10-членное частично насыщенное гетеробициклическое кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов или групп гетероатомов, независимо выбранных из 0-3 атомов азота, 0-2 атомов кислорода, 0-1

атома серы и 0-1 группы $S(=O)_2$ в гетеробициклическом кольце, где, если А содержит азот, то этот азот содержит заместители R^{ac} или R^{Ac} .

В вариантах осуществления изобретения А представляет собой 8-10-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 атома азота, или 8-10-членное частично насыщенное гетеробициклическое кольцо, содержащее 1-3 атома азота, или 1-2 атома кислорода, или 1 атом серы, или 0-1 группу $S(=O)_2$ в гетеробициклическом кольце, где, если А содержит азот, то этот азот содержит заместители R^{ac} или R^{Ac} .

В вариантах осуществления изобретения А представляет собой 8-10-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 атома азота, где по крайней мере один из атомов азота содержит заместители R^{ac} или R^{Ac} .

В вариантах осуществления изобретения А представляет собой 8-10-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 атома азота, где один из атомов азота содержит заместители R^{ac} или R^{Ac} .

В вариантах осуществления изобретения R^{Ac} выбран из группы, состоящей из водорода, $-(CO)-C_1-C_4$ -алкила и C_1-C_4 -алкила, где C_1-C_4 -алкил в каждом случае необязательно содержит 1 или 2 заместителя, выбранные из циано-, гидроксигруппы, фтора, C_1-C_4 -алкокси-, C_1-C_4 -алкокси- C_1-C_4 -алкил-окси-группы, Het^b и NR^9R^{10} ;

В вариантах осуществления изобретения R^{Ac} выбран из группы, состоящей из водорода, фтор- C_1-C_4 -алкила и C_1-C_4 -алкила (например, метила).

В вариантах осуществления изобретения R^{ac} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_4 -алкила, где указанный алкил необязательно содержит 1 или 2 заместителя, независимо выбранные из циано-, гидроксигруппы, фтора, C_1-C_4 -алкокси-группы, C_1-C_4 -алкокси- C_1-C_4 -алкил-окси-группы, Het^b и NR^9R^{10} .

В вариантах осуществления изобретения R^{ac} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_4 -алкила, $-(CH_2)_2-Het^b$, $-CH_2-CN$, $-(CH_2)_2-OH$, $-(CH_2)_2-O-C_1-C_4$ -алкила, гидроксигруппы, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-OC_1-C_4$ -алкила и $-(CH_2)_2$ -ди- C_1-C_4 -алкиламиногруппы (например, когда Het^b выбран из группы, состоящей из азетидин-1-ила, пирролидин-1-ила, пирролидин-3-ила и морфолин-1-ила), предпочтительно, чтобы R^{ac} был выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_4 -алкила и $-CH_2-CN$. Предпочтительно, чтобы R^{ac} был выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_4 -алкила.

В вариантах осуществления изобретения у принимает значения 0, 1 или 2 (предпочтительно - 0 или 1).

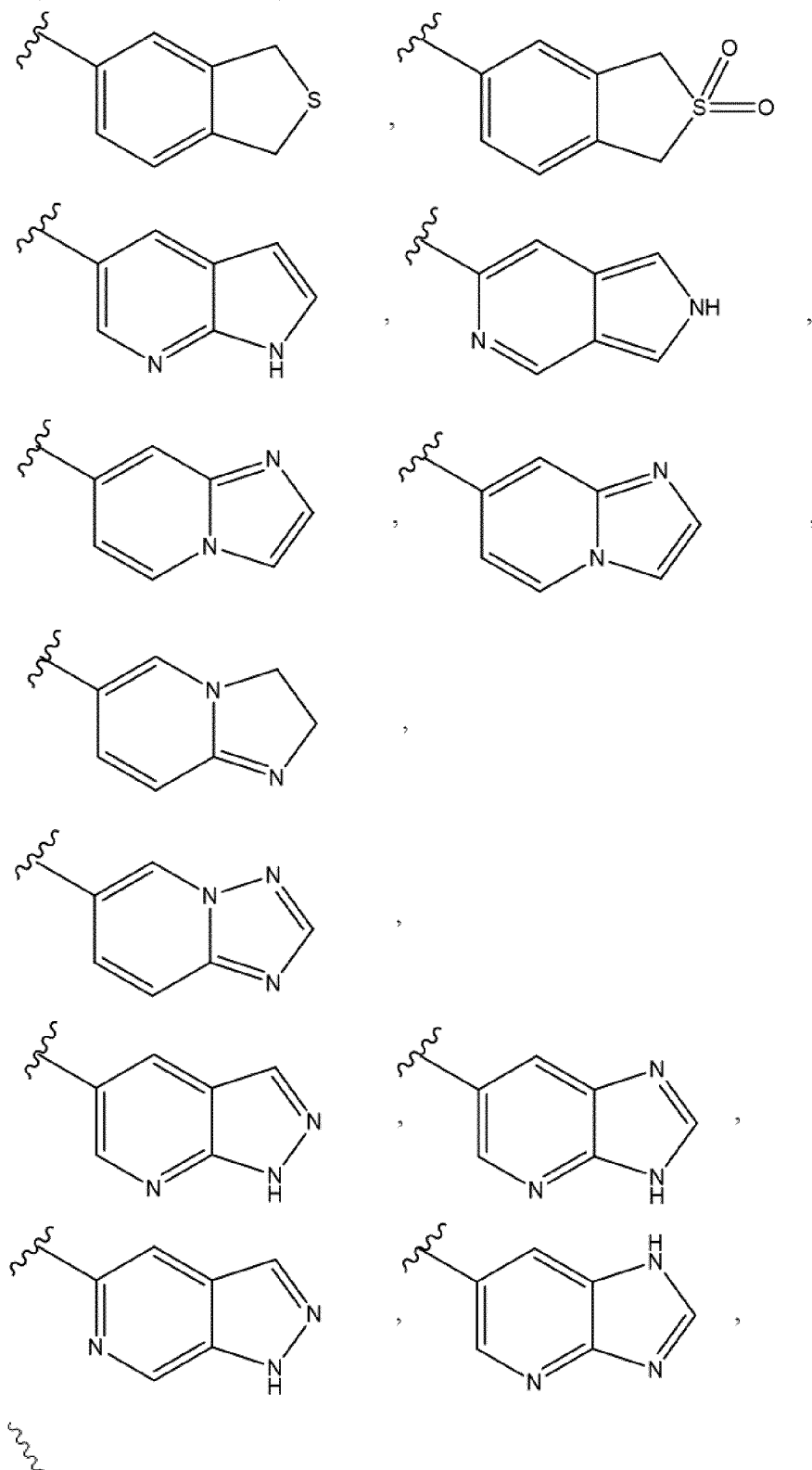
В вариантах осуществления изобретения х принимает значения 0, 1 или 2 (предпочтительно - 0 или 1).

В вариантах осуществления изобретения z принимает значения 0, 1 или 2 (предпочтительно - 0 или 1).

В вариантах осуществления изобретения R^q выбран из группы, состоящей из C_1-C_4 -алкила, гидроксигруппы, C_1-C_4 -алкокси-группы и NR^9R^{10} , и у принимает значения 0 или 1.

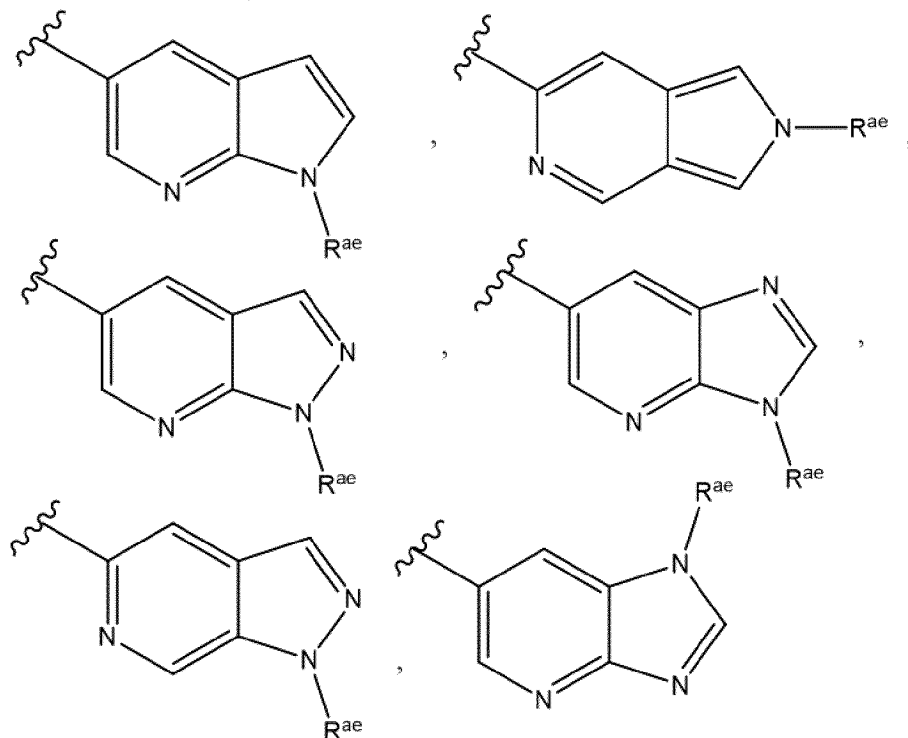
Предпочтительно, чтобы R^q был выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 -алкила и гидрокси-группы.

Типичные примеры А в виде 8-10-членного гетероарильного кольца или гетеробициклического кольца включают



где волнистой линией обозначено положение присоединения А к остальной части молекулы.

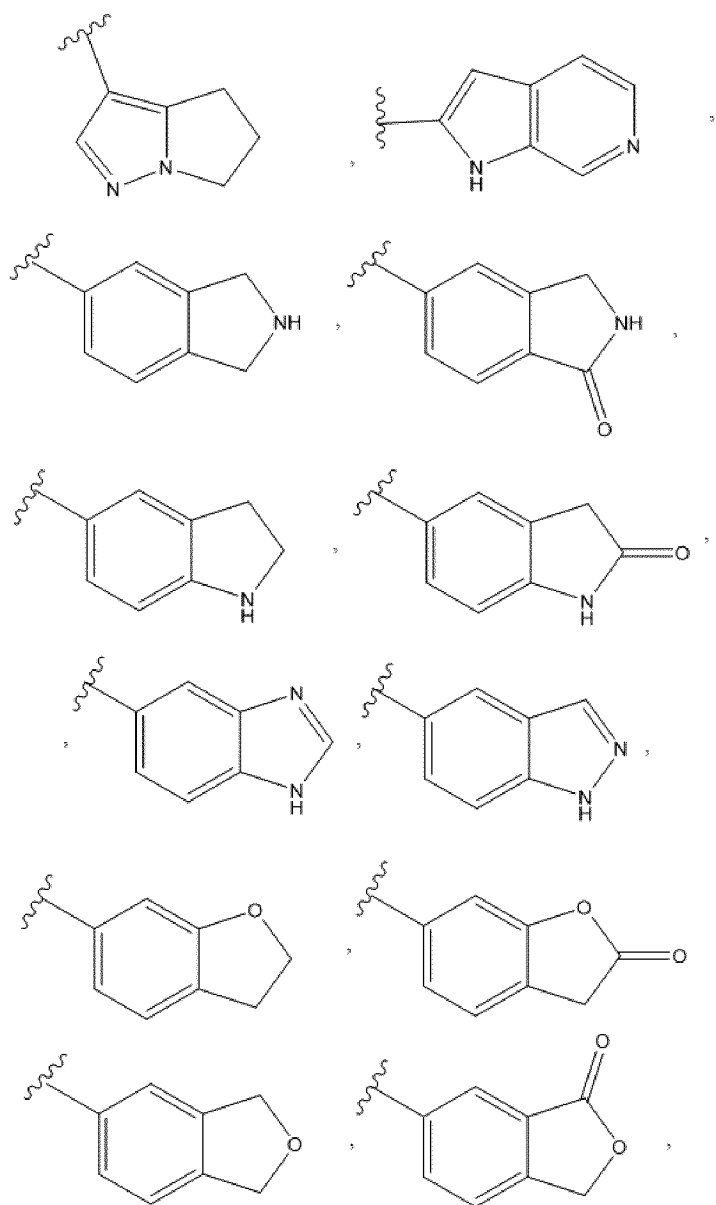
где А не содержит или содержит 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей R^{A4} (предпочтительно - 1 или 2 заместителя R^{A4}), где атом азота в фрагменте NH в приведенных выше структурных формулах также может быть заменен на $N-R^{ae}$, где R^{ae} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, который необязательно содержит 1 или 2 заместителя, независимо выбранные из циано-, гидроксигруппы, оксогруппы, фтора, C_1 - C_4 -алкоксигруппы, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил-оксигруппы, Het^b и NR^9R^{10} . Предпочтительно, чтобы R^{ae} представлял собой водород или C_1 - C_4 -алкил, такой как метил.



Например, типичные примеры А включают

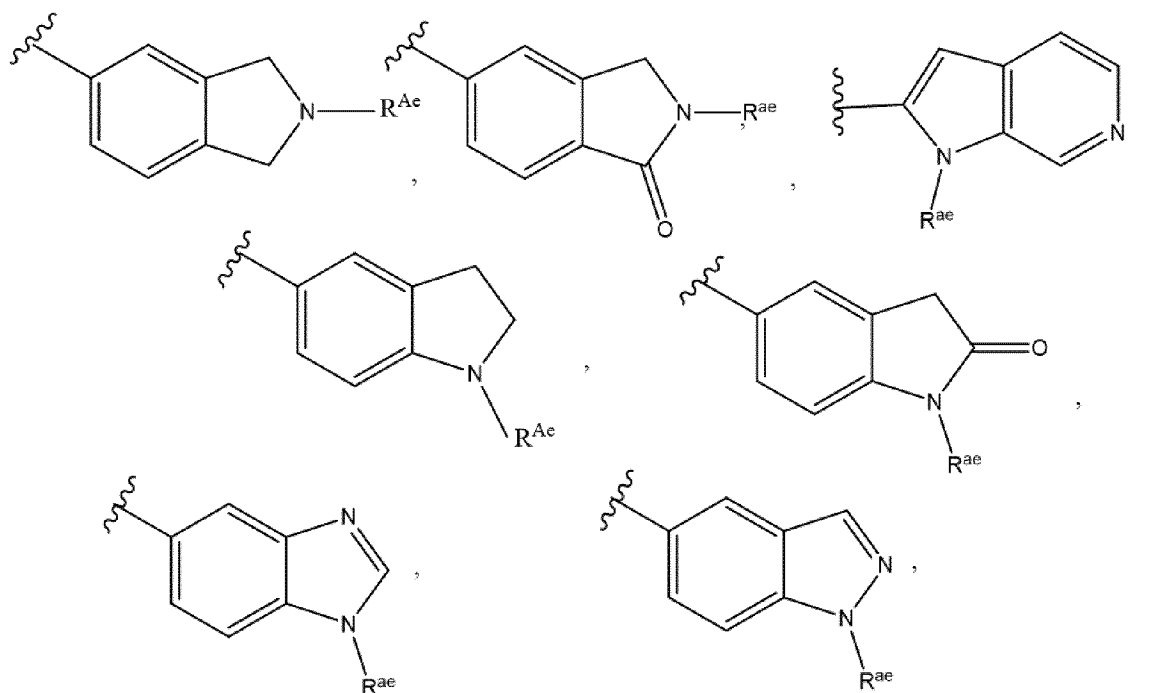
где волнистой линией обозначено положение присоединения А к остальной части молекулы, где А не содержит или содержит 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей R^{A4} (предпочтительно - 1 или 2 заместителя R^{A4}), где R^{ae} представляет собой водород или C_1 - C_4 -алкил, который необязательно содержит 1 или 2 заместителя, независимо выбранные из циано-, гидроксигруппы, оксогруппы, фтора, C_1 - C_4 -алкоксигруппы, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил-оксигруппы, Het^b и NR^9R^{10} . Предпочтительно, чтобы R^{ae} представлял собой водород или C_1 - C_4 -алкил, такой как метил.

Типичные примеры А также включают:



где волнистой линией обозначено положение присоединения А к остальной части молекулы.

где А не содержит или содержит 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей R^{A4} (предпочтительно - 1 или 2 заместителя R^{A4}), где атом азота в фрагменте NH в приведенных выше структурных формулах также может быть заменен на $N-R^{Ac}$ или $N-R^{ac}$, где R^{Ac} выбран из группы, состоящей из водорода, $-(CO)-C_1-C_4$ -алкила и C_1-C_4 -алкила, где C_1-C_4 -алкил в каждом случае обязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из циано-, гидроксид-, фтора, C_1-C_4 -алкокси-группы, C_1-C_4 -алкокси- C_1-C_4 -алкил-окси-группы, Hetb и NR^9R^{10} , а R^{ac} представляет собой C_1-C_4 -алкил, который обязательно содержит 1 или 2 заместителя, независимо выбранные из циано-, гидроксид-, оксо-группы, фтора, C_1-C_4 -алкокси-группы, C_1-C_4 -алкокси- C_1-C_4 -алкил-окси-группы, Hetb и NR^9R^{10} . Предпочтительно, чтобы R^{Ac} представлял собой водород или C_1-C_4 -алкил, такой как метил. Предпочтительно, чтобы R^{ac} представлял собой водород или C_1-C_4 -алкил, такой как метил.

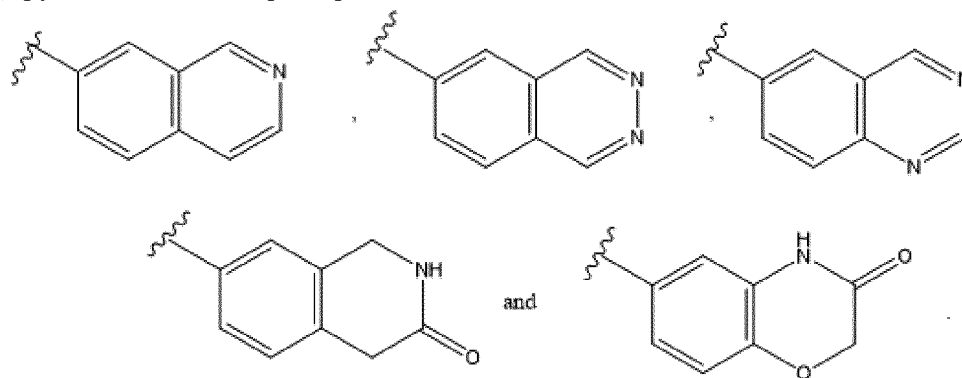


Таким образом, типичные примеры А включают:

где волнистой линией обозначено положение присоединения А к остальной части молекулы.

где А не содержит или содержит 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей R^{A4} (предпочтительно - 1 или 2 заместителя R^{A4}), где R^{Ae} выбран из группы, состоящей из водорода, $-(CO)-C_1-C_4$ -алкила и C_1-C_4 -алкила, где C_1-C_4 -алкил в каждом случае необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из циано-, гидроксигруппы, фтора, C_1-C_4 -алкоксигруппы, C_1-C_4 -алкокси- C_1-C_4 -алкил-окси-группы, Het^b и NR^9R^{10} , а R^{Ae} представляет собой C_1-C_4 -алкил, который необязательно содержит 1 или 2 заместителя, независимо выбранные из циано-, гидроксигруппы, оксогруппы, фтора, C_1-C_4 -алкоксигруппы, C_1-C_4 -алкокси- C_1-C_4 -алкил-окси-группы, Het^b и NR^9R^{10} . Предпочтительно, чтобы R^{Ae} представлял собой водород или C_1-C_4 -алкил, такой как метил. Предпочтительно, чтобы R^{Ae} представлял собой водород или C_1-C_4 -алкил, такой как метил.

Другие типичные примеры А включают,

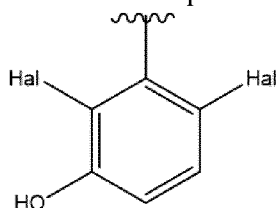


где волнистой линией обозначено положение присоединения А к остальной части молекулы, где А не содержит или содержит 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей R^{A4} (предпочтительно - 1 или 2 заместителя R^{A4}), где атом азота в фрагменте NH в

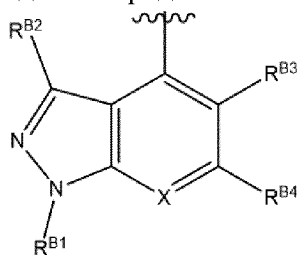
приведенных выше структурных формулах также может быть заменен на $N-R^{Ac}$ или $N-R^{Ac}$, где R^{Ac} выбран из группы, состоящей из водорода, $-(CO)-C_1-C_4$ -алкила и C_1-C_4 -алкила, где C_1-C_4 алкил в каждом случае необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из циано-, гидроксид-, фтора, C_1-C_4 -алкокси-группы, C_1-C_4 -алкокси- C_1-C_4 -алкил-окси-группы, Het^b и NR^9R^{10} , а R^{Ac} представляет собой C_1-C_4 -алкил, который необязательно содержит 1 или 2 заместителя, независимо выбранные из циано-, гидроксид-, оксо-группы, фтора, C_1-C_4 -алкокси-группы, C_1-C_4 -алкокси- C_1-C_4 -алкил-окси-группы, Het^b и NR^9R^{10} . Предпочтительно, чтобы R^{Ac} представлял собой водород или C_1-C_4 -алкил, такой как метил. Предпочтительно, чтобы R^{Ac} представлял собой водород или C_1-C_4 -алкил, такой как метил. Термин « C_{6-10} арил» в данном контексте, а также в отношении заместителя В, относится к фенильной или нафтильной группе, где фенил или нафтил не содержит или содержит 1, 2, 3 или 4 (предпочтительно - 1 или 2) заместителя R^{Ba} .

В вариантах осуществления изобретения R^{Ba} независимо выбран из группы, состоящей из гидроксид-группы, NH_2 , C_1-C_4 -алкила и галогена, или предпочтительно, чтобы он был выбран из группы, состоящей из гидроксид-группы, C_1-C_4 -алкила и галогена.

В вариантах осуществления изобретения В представляет собой 3-гидроксифенил или 3-гидроксинафтил, где В не содержит или содержит 1, 2 или 3 атома галогена (предпочтительно - хлор) в качестве заместителей. В дополнительных вариантах осуществления изобретения В представляет собой



где Hal представляет собой атом галогена.



В вариантах осуществления изобретения В представляет собой

где X представляет собой N или $C-R^{B5}$;

R^{B1} независимо выбран из водорода и C_1-C_4 -алкила (предпочтительно - метила);

R^{B2} независимо выбран из водорода, галогена (предпочтительно - хлора), C_1-C_4 -алкила (предпочтительно - метила), циклопропила и NH_2 ;

R^{B3} независимо выбран из водорода, галогена (предпочтительно - хлора), циклопропила и C_1-C_4 -алкила (предпочтительно - метила);

R^{B4} независимо выбран из водорода, галогена (предпочтительно - хлора или фтора) и C_1-C_4 -алкила (предпочтительно - метила), или R^{B3} и R^{B4} вместе с атомами, к которым

они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо (предпочтительно 5-6-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо), сконденсированное с ароматическим кольцом, содержащим X;

R^{B5} независимо выбран из водорода, галогена (предпочтительно - хлора) и C_1 - C_4 -алкила (предпочтительно - метила);

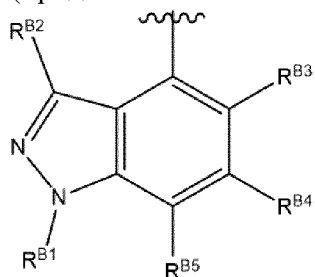
В вариантах осуществления изобретения X представляет собой N или $C-R^{B5}$,

R^{B1} независимо выбран из водорода и C_1 - C_4 -алкила,

R^{B2} независимо выбран из водорода и NH_2 ,

каждый R^{B3} и R^{B4} независимо выбран из водорода, галогена (предпочтительно хлора) и C_1 - C_4 -алкила (предпочтительно - метила) или R^{B3} и R^{B4} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо (предпочтительно - 5-6-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо), сконденсированное с ароматическим кольцом, содержащим X.

R^{B5} независимо выбран из водорода, галогена (предпочтительно - хлора) и C_1 - C_4 -алкила (предпочтительно - метила).



В вариантах осуществления изобретения В представляет собой

где R^{B1} независимо выбран из водорода и C_1 - C_4 -алкила,

R^{B2} независимо выбран из водорода, C_1 - C_4 -алкила и NH_2 ,

каждый R^{B3} и R^{B4} независимо выбран из водорода, галогена (предпочтительно - фтора или хлора, более предпочтительно - хлора) и C_1 - C_4 -алкила (предпочтительно - метила),

R^{B5} независимо выбран из водорода, галогена (предпочтительно - хлора) и C_1 - C_4 -алкила (предпочтительно - метила);

В вариантах осуществления изобретения X представляет собой N или $C-R^{B5}$,

где R^{B1} независимо выбран из водорода и C_1 - C_4 -алкила,

R^{B2} независимо выбран из водорода и NH_2 ,

каждый R^{B3} и R^{B4} независимо выбран из водорода, галогена (предпочтительно - хлора) и C_1 - C_4 -алкила (предпочтительно - метила),

R^{B5} независимо выбран из водорода, галогена (предпочтительно - хлора) и C_1 - C_4 -алкила (предпочтительно - метила);

В вариантах осуществления изобретения X представляет собой N или CH, предпочтительно, X представляет собой CH.

В вариантах осуществления изобретения X представляет собой CH, а R^{B1} представляет собой водород или C_1 - C_4 -алкил (такой, как метил).

В вариантах осуществления изобретения R^{B1} представляет собой водород или C_1 - C_4 -алкил (такой, как метил), предпочтительно, R^{B1} является водородом.

В вариантах осуществления изобретения R^{B2} представляет собой водород или аминогруппу, предпочтительно, R^{B2} является водородом.

В вариантах осуществления изобретения каждый R^{B3} и R^{B4} независимо выбран из галогена (предпочтительно - хлора) и C_1 - C_4 -алкила (предпочтительно - метила).

В настоящем изобретении предложены соединения формулы (I) и (Ia), где R^{B1} независимо выбран из водорода и C_1 - C_4 -алкила,

R^{B2} является аминогруппой, R^{B3} является галогеном (предпочтительно - хлором), R^{B4} является метилом, и X представляет собой CH, или

R^{B2} является аминогруппой, R^{B3} представляет собой галоген (предпочтительно - хлор) или метил, R^{B4} является водородом, X представляет собой CH, или

R^{B2} является водородом, R^{B3} представляет собой галоген (предпочтительно - хлор) или метил, R^{B4} является водородом, X представляет собой CH.

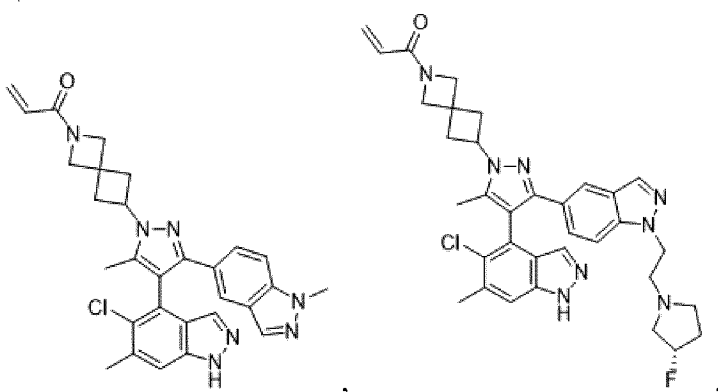
В вариантах осуществления изобретения R^{B2} является аминогруппой, оба R^{B3} и R^{B4} представляют собой галоген (предпочтительно хлор), и X представляет собой CH.

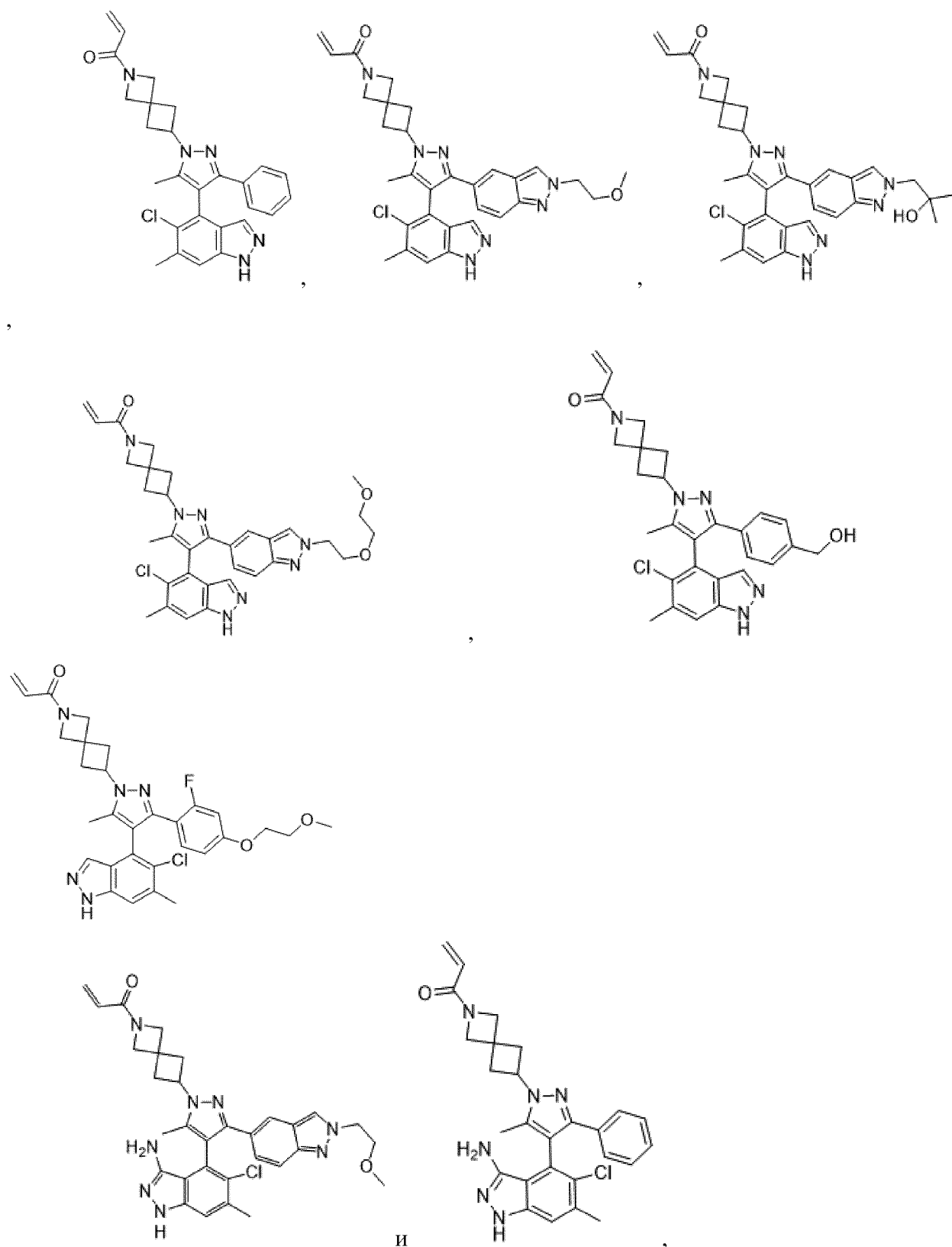
В вариантах осуществления изобретения R^{B1} является C_1 - C_4 -алкилом (предпочтительно - метилом), R^{B2} , R^{B3} , R^{B4} и R^{B5} - все являются водородом.

В вариантах осуществления изобретения X представляет собой N, R^{B1} и R^{B2} представляют собой водород, R^{B3} независимо выбран из галогена (предпочтительно - хлора) и C_1 - C_4 -алкила (предпочтительно - метила), R^{B4} является галогеном (предпочтительно - хлором).

В еще одном аспекте изобретения предложено соединение, выбранное из любого соединения, представленного в примерах, или его фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном аспекте изобретения предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:

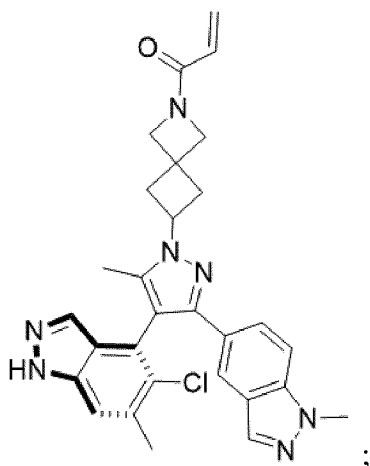




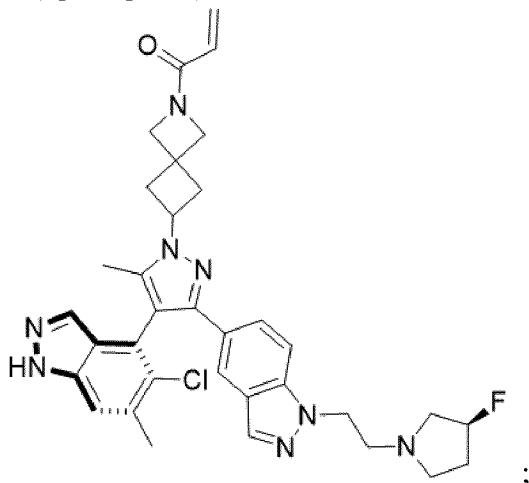
или его фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном аспекте изобретения предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:

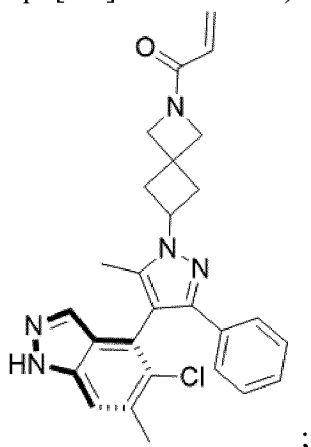
а) (R)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она (пример 1),



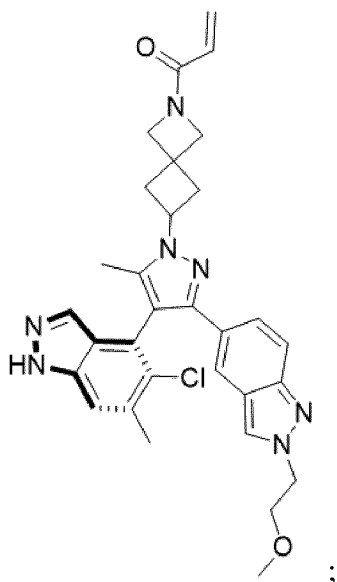
а(R)(S)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(1-(2-(3-фторпирролидин-1-ил)этил)-1H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она (пример 18а),



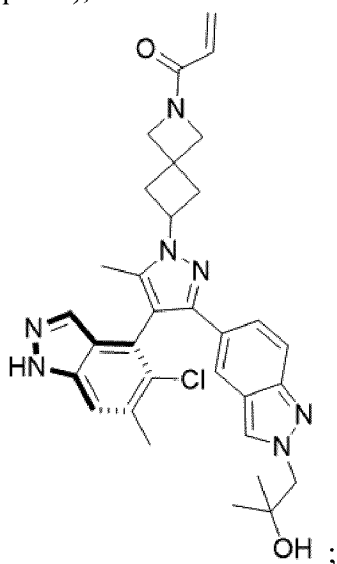
а(R)1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3] гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она (пример 26а),



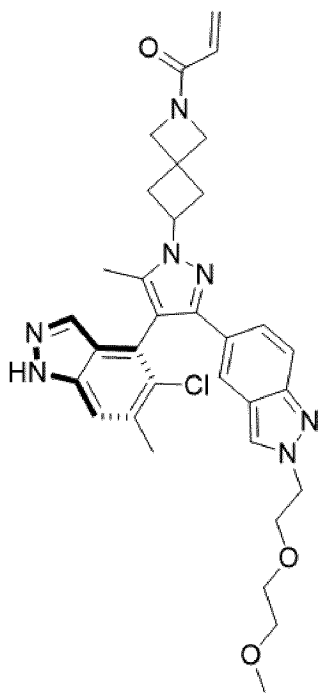
а(R)1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она (пример 41а),



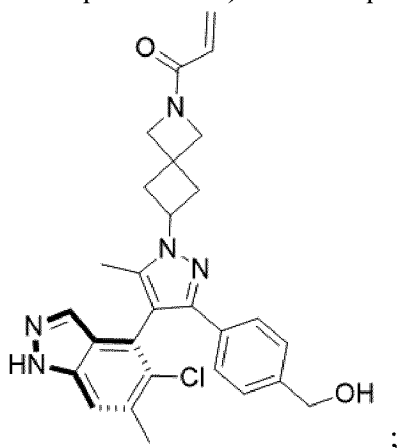
а(R)1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(2-(2-гидрокси-метилпропил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она (пример 42а),



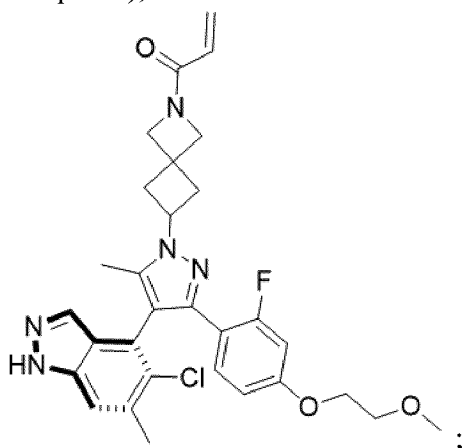
а(R)1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(2-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она (пример 43а),



а(R)1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1Н-индазол-4-ил)-3-(4-(гидроксиметил)фенил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она (пример 47а),

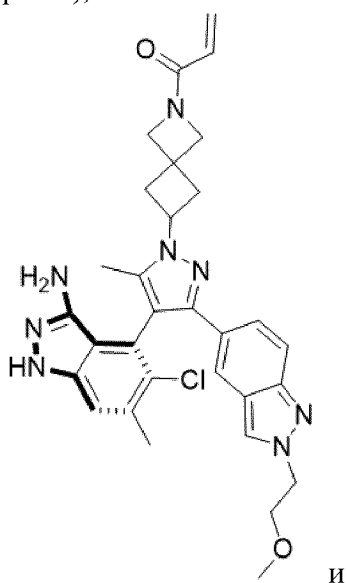


а(R)1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1Н-индазол-4-ил)-3-(2-фтор-4-(2-метоксиэтокси)фенил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она (пример 60а),

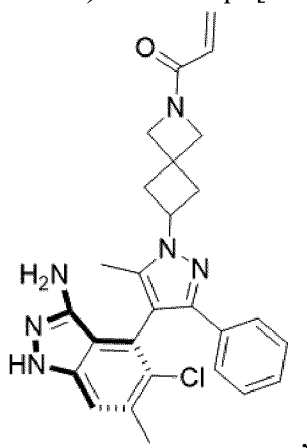


а(R)1-(6-(4-(3-амино-5-хлор-6-метил-1Н-индазол-4-ил)-3-(2-(2-метоксиэтил)-2Н-

индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она (пример 69a),



а(R)1-(6-(4-(3-амино-5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она (пример 70a),



или его фармацевтически приемлемой соли.

В данном изобретении предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:

В зависимости от выбора исходных материалов и методов получения соединения могут находиться в форме одного из возможных изомеров или в виде их смесей, например, в виде чистых оптических изомеров, или в виде смесей изомеров, таких как рацематы и смеси диастереомеров, в зависимости от от числа асимметрических атомов углерода. Подразумевается, что настоящее изобретение охватывает все такие возможные изомеры, включая рацемические смеси, энантимерно обогащенные смеси, диастереомерные смеси и оптически чистые формы. Оптически активные (R)- и (S)-

изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или выделены с использованием общепринятых методик. Если соединение содержит дизамещенный или тризамещенный циклоалкил, то заместитель(-и) в циклоалкиле может(могут) находиться цис- или транс-конфигурации. Настоящее изобретение охватывает цис- и транс-конфигурации заместителей в циклоалкильных группах, а также их смеси. Все таутомерные формы также входят в объем изобретения. В частности, когда гетероарильное кольцо, содержащее N в качестве кольцевого атома, представляет собой, например, 2-пиридон, то объемом изобретения охвачены таутомеры, в которых карбонил изображен в виде гидроксигруппы (например, 2-гидроксипиридин).

Используемые в данном документе термины «соль» или «соли» относятся к соли присоединения кислоты или соли присоединения основания соединения настоящего изобретения. «Соли» включают, в частности, «фармацевтически приемлемые соли». Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений настоящего изобретения, и которые, как правило, не являются биологически или иным образом нежелательными. Во многих случаях соединения настоящего изобретения 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, с помощью которых такие соли могут быть получены, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т.п. Органические кислоты, с помощью которых можно получать такие 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, трифторуксусную кислоту и т.п.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания можно получать с помощью неорганических и органических оснований.

Неорганические основания, из которых такие соли могут быть получены, включают, например, соли аммония и металлов из столбцов I-XII периодической таблицы элементов Менделеева. В определенных вариантах осуществления соли получают с использованием натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди; в частности, подходящие соли включают аммониевые, калиевые, натриевые, кальциевые и магниевые соли.

Органические основания, с помощью которых можно получать эти 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, диэтанолламин, диэтиламин, лизин, меглюмин, пиперазин и трометамин.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлены соединения в форме соли, представляющей собой ацетат, аскорбат, адипат, аспартат, бензоат, безилат, бромид/гидробромид, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, камфорсульфонат, капринат, хлорид/гидрохлорид, хлортеофиллонат, цитрат, этандисульфат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, глутамат, глутарат, гликолят, гиппурат, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, соль миндальной кислоты, мезилат, метилсульфат, соль муциновой кислоты, соль нафтойной кислоты, напсилат, никотинат, нитрат, октадеканоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактуронат, пропионат, себацинат, стеарат, сукцинат, сульфосалицилат, сульфат, тартрат, тозилат трифенатат, трифторацетат или ксинафоат.

Предпочтительными являются фармацевтически приемлемые соли.

Любая формула, приведенная в данном документе, также подразумевает присутствие немеченых форм, а также меченных изотопом форм соединений. Меченные изотопом соединения характеризуются структурами, изображенными с помощью формул, приведенных в данном документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом с выбранными атомной массой или массовым числом. Примеры изотопов, которые могут быть включены в состав соединения данного изобретения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , соответственно. Настоящее изобретение охватывает различные меченые изотопами 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 ^3H и ^{14}C . Такие меченые изотопами соединения применимы в исследованиях метаболизма (с применением ^{14}C), в исследованиях кинетики реакций (например, с применением ^2H и ^{13}C), в методиках обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), в том числе в анализах распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или при радиационной терапии пациентов. В частности, соединение, меченое ^{18}F , может быть особенно необходимо для исследований PET или SPECT. Меченые изотопом соединения формулы (I), как правило, можно получать с помощью традиционных методик, известных специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными описанным в сопутствующих примерах, с использованием подходящих меченых изотопом реагентов вместо немеченых реагентов, используемых до этого.

Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, в частности, дейтерием (т.е. ^2H или D), может обеспечивать определенные терапевтические преимущества,

обусловленные более высокой метаболической стабильностью, например, увеличение периода полувыведения *in vivo*, или снижение требуемой дозировки, или улучшение терапевтического индекса. Понятно, что дейтерий в данном контексте рассматривается как заместитель в соединении формулы (I). Содержание такого более тяжелого изотопа, в частности дейтерия, можно определить по коэффициенту обогащения изотопом. Применяемый в данном документе термин «коэффициент обогащения изотопом» означает отношение содержания изотопа к распространенности в природе указанного изотопа. В случае если заместитель в соединении настоящего изобретения представляет собой указанный дейтерий, такое соединение характеризуется коэффициентом обогащения изотопом для каждого предназначенного атома дейтерия, составляющим не менее 3500 (включение 52,5% дейтерия для каждого предназначенного атома дейтерия), не менее 4000 (включение 60% дейтерия), не менее 4500 (включение 67,5% дейтерия), не менее 5000 (включение 75% дейтерия), не менее 5500 (включение 82,5% дейтерия), не менее 6000 (включение 90% дейтерия), не менее 6333,3 (включение 95% дейтерия), не менее 6466,7 (включение 97% дейтерия), не менее 6600 (включение 99% дейтерия) или не менее 6633,3 (включение 99,5% дейтерия).

Изобретение также относится к соединениям любого из упомянутых вариантов осуществления, в которых один или несколько атомов водорода в одном или нескольких заместителях заменены дейтерием, например все атомы водорода в одном или нескольких алкильных заместителях заменены дейтерием (в соответствующий фрагмент/фрагменты затем вводят дейтерий дополнительно (пердейтерируют)).

В вариантах осуществления изобретения C_1 - C_3 -алкил (или метил) может быть дейтерирован или пердейтерирован, в частности, когда C_1 - C_3 -алкил (или метил) присутствует в качестве заместителя C в соединениях данного изобретения и/или когда C_1 - C_3 -алкил (или метил) присутствует в качестве заместителя в A и/или B, когда A или B представляет собой индазолильное кольцо.

Изобретение также относится к кристаллическим формам соединений формулы (I).

Кристаллическую форму гидрата (модификацию HA) соединения X можно получать из сольвата с изопропилом (IPA), сольвата с этанолом (EtOH), сольвата с метанолом и сольвата с пропиленгликолем соединения X. Кристаллическую форму гидрата (модификацию HA) соединения X можно охарактеризовать с помощью картины порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), включающей не менее одного, двух, трех или четырех пиков, значения углов преломления 2θ ($CuK\alpha$ $\lambda=1,5418$ Å) которых, выбраны из группы, состоящей из $8,2^\circ$, $11,6^\circ$, $12,9^\circ$ и $18,8^\circ$, измеренных при температуре примерно $25^\circ C$ и длине волны рентгеновского излучения $\lambda=1,5418$ Å. Кристаллическая форма гидрата (модификация HA) также может быть охарактеризована картиной порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), включающей не менее одного, двух, трех или четырех или все пики, значения углов преломления 2θ ($CuK\alpha$ $\lambda=1,5418$ Å) которых выбраны из группы, состоящей из $8,2^\circ$, $11,6^\circ$, $12,1^\circ$, $12,9^\circ$, $14,6^\circ$, $16,2^\circ$, $18,8^\circ$, $20,4^\circ$ и $24,1^\circ$, измеренных при температуре примерно $25^\circ C$ и длине волны рентгеновского излучения $\lambda=1,5418$ Å.

Сольват соединения X с изопропиловым спиртом (IPA) может быть охарактеризован картиной порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), включающей не менее одного, двух или трех пиков, значения углов преломления 2θ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1,5418$ Å) которых выбраны из группы, состоящей из $7,5^\circ$, $12,5^\circ$ и $17,6^\circ$, измеренных при температуре примерно 25°C и длине волны рентгеновского излучения $\lambda=1,5418$ Å. Сольват соединения X с изопропиловым спиртом (IPA) может быть охарактеризован картиной порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), включающей не менее одного, двух, трех или четырех или более, или все пики, значения углов преломления 2θ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1,5418$ Å) которых выбраны из группы, состоящей из $7,5^\circ$, $12,5^\circ$, $15,5^\circ$, $16,4^\circ$, $17,6^\circ$, $21,4^\circ$ и $24,4^\circ$, измеренных при температуре примерно 25°C и длине волны рентгеновского излучения $\lambda=1,5418$ Å.

Сольват соединения X с этанолом (EtOH) может быть охарактеризован картиной порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), включающей не менее одного, двух или трех, или четырех пиков, значения углов преломления 2θ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1,5418$ Å) которых выбраны из группы, состоящей из $7,9^\circ$, $12,7^\circ$, $18,2^\circ$ и $23,1^\circ$, измеренных при температуре примерно 25°C и длине волны рентгеновского излучения $\lambda=1,5418$ Å. Сольват соединения X с этанолом может быть охарактеризован картиной порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), включающей не менее одного, двух, трех или четырех или более, или все пики, значения углов преломления 2θ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1,5418$ Å) которых выбраны из группы, состоящей из $7,9^\circ$, $12,7^\circ$, $13,1^\circ$, $15,5^\circ$, $15,9^\circ$, $16,9^\circ$, $18,2^\circ$, $18,6^\circ$ и $23,1^\circ$, измеренных при температуре примерно 25°C и длине волны рентгеновского излучения $\lambda=1,5418$ Å.

Сольват соединения X с пропиленгликолем может быть охарактеризован картиной порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), включающей не менее одного, двух или трех, или четырех пиков, значения углов преломления 2θ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1,5418$ Å) которых выбраны из группы, состоящей из $7,3^\circ$, $13,2^\circ$, $18,0^\circ$ и $22,5^\circ$, измеренных при температуре примерно 25°C и длине волны рентгеновского излучения $\lambda=1,5418$ Å. Сольват соединения X с пропиленгликолем может быть охарактеризован картиной порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), включающей не менее одного, двух, трех или четырех или более, или все пики, значения углов преломления 2θ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1,5418$ Å) которых выбраны из группы, состоящей из $7,3^\circ$, $13,2^\circ$, $15,6^\circ$, $16,2^\circ$, $18,0^\circ$, $22,5^\circ$, $22,8^\circ$, $23,2^\circ$ и $25,1^\circ$, измеренных при температуре примерно 25°C и длине волны рентгеновского излучения $\lambda=1,5418$ Å.

Термин «фармацевтически приемлемый носитель» в данном контексте включает любой один или несколько веществ, выбранных из всех растворителей, дисперсионных сред, покрытий, поверхностно-активных веществ, антиоксидантов, консервантов (например, антибактериальных средств, противогрибковых средств), изотонических средств, средств, замедляющих абсорбцию, солей, консервантов, стабилизаторов лекарств, связующих веществ, формообразующих, разрыхлителей, смазывающих веществ, подсластителей, ароматизаторов, красителей и т.п. и их комбинаций, как должно быть известно специалистам в данной области (см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, стр. 1289-1329). За исключением случаев,

когда традиционный носитель несовместим с активным ингредиентом, предполагается его применение в терапевтических или фармацевтических составах.

Термин «терапевтически эффективное количество» соединения настоящего изобретения относится к количеству соединения настоящего изобретения, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ у субъекта, например снижать или подавлять активность фермента или белка или уменьшать тяжесть симптомов, облегчать состояние, замедлять или сдерживать прогрессирование заболевания, или предупреждать развитие заболевания и т.д. В одном неограничивающем варианте осуществления термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения настоящего изобретения, которое при введении субъекту эффективно для (1) по меньшей мере частичного облегчения, замедления развития, предупреждения и/или улучшения состояния или расстройства или заболевания, такого как рак, вызванный мутацией G12C в KRAS, HRAS или NRAS.

В другом неограничивающем варианте осуществления термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения настоящего изобретения, которое при введении в клетку, или ткань, или неклеточный биологический материал, или среду, эффективен для по меньшей мере частичного снижения или подавления активности белка KRAS, HRAS или NRAS с мутантным G12C.

Термин «субъект» в данном контексте означает животное. Как правило, животное является млекопитающим. Субъект также относится, например, к приматам (например, людям, мужчинам или женщинам), коровам, овцам, козам, лошадям, собакам, кошкам, кроликам, крысам, мышам, рыбам, птицам и т.п. В некоторых вариантах осуществления субъектом является примат. В других вариантах осуществления субъектом является человек.

Используемые в данном документе термины "подавлять", "подавление" или "подавляющий" означают снижение или ослабление данного состояния, симптома, или нарушения, или заболевания или значительное снижение исходной активности в отношении биологической активности или процесса.

Используемые в данном документе термины "лечить", "осуществлять лечение" или "лечение" любого заболевания или нарушения относятся в одном варианте осуществления к снижению тяжести 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 термины "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" относятся к облегчению или снижению тяжести по меньшей мере одного физического параметра, включая такие, которые могут быть неявными для пациента. В еще одном варианте осуществления «лечить», «проводить лечение» или «лечение» означает модулирование заболевания или нарушения либо физически (например, стабилизацию явно выраженного симптома), физиологически (например, стабилизацию физического параметра) либо с помощью и того, и другого. В еще одном другом варианте осуществления «лечить», «проводить лечение» или «лечение» относятся

к предупреждению или задержке возникновения, или развития, или прогрессирования заболевания или нарушения.

Субъект «нуждается в» лечении в данном контексте, если в результате такого лечения такой субъект получит пользу с биологической, медицинской точки зрения, или улучшится качество его жизни.

Используемые в данном документе термины в форме единственного числа и подобные термины, используемые в контексте настоящего изобретения (в частности, в контексте формулы изобретения), следует истолковывать как охватывающие как форму единственного числа, так и форму множественного числа, если в данном документе не указано иное или это явно не противоречит 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. Предложенное в данном документе использование всех без исключения примеров или иллюстративного стиля изложения (например, «такой как») предназначено лишь для лучшего освещения настоящего изобретения и не предполагает ограничение объема настоящего изобретения, если не заявлено иное.

Любой асимметрический атом углерода в соединениях настоящего изобретения может существовать в виде рацемической смеси, или в виде смеси энантиомеров, или в энантиомерно обогащенной форме. В некоторых вариантах осуществления, например, если присутствует смесь энантиомеров, каждый асимметрический атом углерода присутствует в энантиомерном избытке не менее 10%, энантиомерном избытке не менее 20%, энантиомерном избытке не менее 30%, энантиомерном избытке не менее 40%, энантиомерном избытке не менее 50%, энантиомерном избытке не менее 60%, энантиомерном избытке не менее 70%, энантиомерном избытке не менее 80%, энантиомерном избытке не менее 90%, энантиомерном избытке не менее 95% или энантиомерном избытке не менее 99%. В некоторых вариантах осуществления, например, если присутствует энантиомерно обогащенная форма, то каждый асимметрический атом углерода присутствует в энантиомерном избытке не менее 50%, энантиомерном избытке не менее 60%, энантиомерном избытке не менее 70%, энантиомерном избытке не менее 80%, энантиомерном избытке не менее 90%, энантиомерном избытке не менее 95% или энантиомерном избытке не менее 99%.

Соответственно, соединение настоящего изобретения в данном контексте может находиться в форме одного из возможных изомеров, энантиомеров, атропоизомеров, диастереоизомеров, таутомеров или их смесей, например, в виде практически чистых диастереоизомеров, оптических изомеров (энантиомеров), рацематов или их смесей.

Любые полученные смеси изомеров можно разделить на основе физико-химических различий входящих в их состав соединений на чистые или практически чистые оптические изомеры, диастереоизомеры, атропоизомеры, рацематы, например, с помощью хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

Любые полученные рацематы конечных продуктов или промежуточных

соединений можно разделять на оптические энантиомеры с помощью известных способов, например, путем разделения их диастереомерных солей, полученных с помощью оптически активной кислоты или основания, и высвобождения оптически активного кислотного или основного соединения. В частности, таким образом можно использовать основной фрагмент для разделения соединений настоящего изобретения на их оптические энантиомеры, например, с помощью фракционной кристаллизации соли, полученной с использованием оптически активной кислоты, например винной кислоты, дибензоилвинной кислоты, диацетилвинной кислоты, ди-О, О'-п-толуоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты или камфор-10-сульфокислоты. Рацемические продукты также можно разделять с помощью хиральной хроматографии, например жидкостной хроматографии высокого давления (ВЭЖХ) с применением хирального адсорбента.

Как правило, соединения формулы (I) могут быть получены в соответствии со схемами, представленными ниже. Примеры, которые описывают конкретные пути синтеза, и общие схемы, приведенные ниже, служат руководством для химика-синтетика со средним уровнем квалификации в данной области, который легко поймет, что растворитель, концентрация, реагент, защитная группа, порядок стадий синтеза, время, температура, и т.п. могут быть изменены по мере необходимости.

Показанные ниже схемы предназначены представлять отдельные диастереомеры/энантиомеры, а также их изомерные смеси. Разделение диастереомеров/энантиомеров можно проводить в соответствии с методиками, описанными в настоящем документе. Если не указано иное, в общих схемах, описанных ниже, заместители Z , X_1 , X_2 , Ar^1 и Ar^2 такие, как определено в данном документе. В общих схемах ниже Ar^1 соответствует заместителю А, определенному для соединения формулы (I), а Ar^2 соответствует заместителю В, определенному для соединения формулы (I). В частности, заместители C , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 такие, как определены в данном документе и, в частности, в формуле изобретения. Защитная группа амина (также называемая здесь защитной группой для азота) на приведенных ниже схемах обозначена как «PG». На приведенных ниже схемах соединение формулы (Iy) представляет собой соединение формулы $RC(O)-X$, и заместитель $R-C(O)$, присоединенный к атому азота спиролинкерной группе в соединении формулы (Ie), должен быть истолкован соответственно. На приведенных ниже схемах Ar^1 в соответствующих случаях соответствует заместителю А соединения формулы (I), а Ar^2 в соответствующих случаях соответствует заместителю В соединения формулы (I).

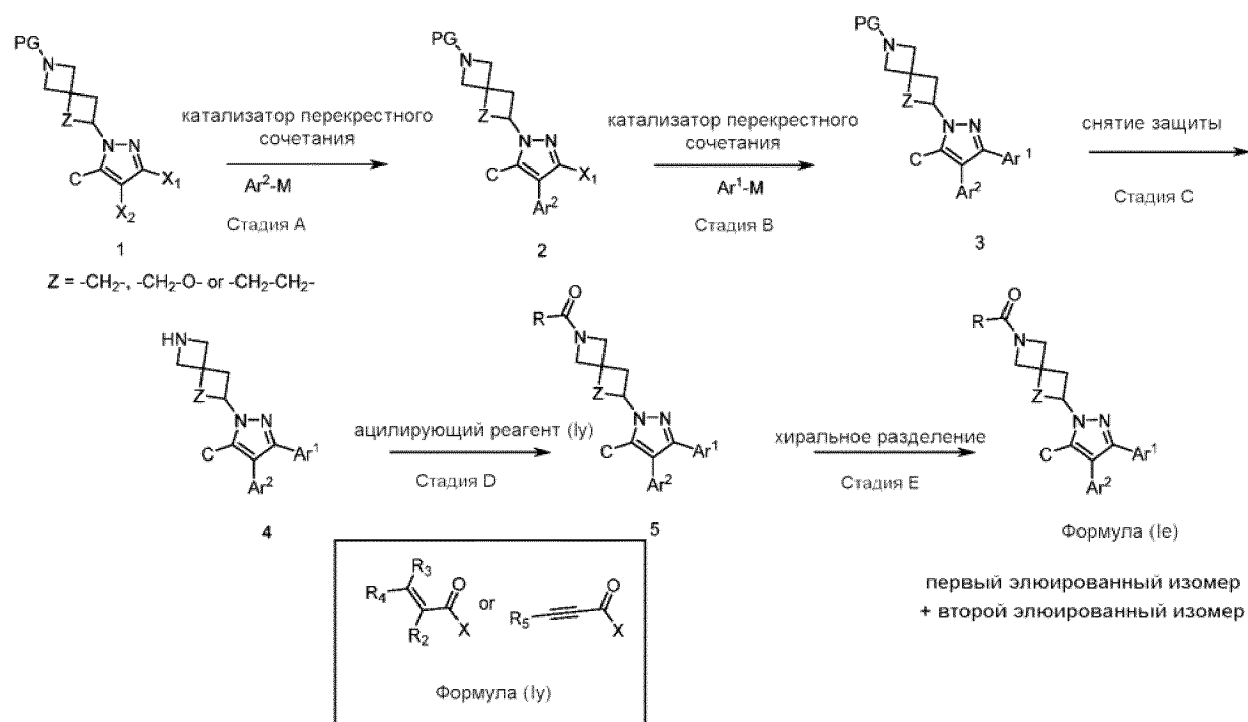
Схема-1

Схема-1 синтеза: Соединение формулы (Ie), раскрываемое в данном документе, можно синтезировать, как показано на схеме-1. Подходящее ди-галогенированное гетероароматическое соединение (1) подвергают взаимодействию с арилом или гетероарилом (Ar^2) с участием реагента сочетания, такого как бороновая кислота/эфир, в реакции перекрестного сочетания типа Сузуки (или Штилле) в присутствии палладиевого катализатора, такого как RuPhos-Pd-G3/RuPhos, в растворителе, таком как 1,4-диоксан (или толуол), с основанием, таким как K_3PO_4 (или Na_2CO_3), получая соединение (2). На стадии В заместитель Ar^1 вводят с помощью реакции кросс-сочетания на палладии с использованием подходящей функционализированной арильной или гетероарильной системы, например, арилбороновой кислоты, в присутствии палладиевого катализатора, такого как RuPhos-Pd-G3/RuPhos, в растворителе, таком как толуол, с основанием, таким как K_3PO_4 , получая соединение (3). На стадии С защитные группы (PG) удаляют в соответствующих условиях в зависимости от используемой защитной группы. Например, Вос-группу соединения (3) удаляют в условиях, известных в данной области, с помощью органической кислоты, такой как трифторуксусная кислота, в растворителе, таком как дихлорметан, или с помощью минеральной кислоты, такой как серная кислота, в растворителе, таком как 1,4 -диоксан, получая соединение (4). Ar^2 может также содержать защитную группу (например, ТНР), которую удаляют в той же самой реакции при указанных выше для отщепления Вос-группы условиях. На стадии D соединение (5) может быть получено реакцией соединения (4) с соединением формулы (Iy), где X представляет собой уходящую группу, например галоген (такой как хлор), в присутствии подходящего основания (такого как основание Хюнига); или где X представляет собой OH, и реакцию проводят в стандартных условиях образования амидной связи (например, в

присутствии реагента амидного сочетания, такого как НАТУ, и подходящего основания, такого как DIPEA). Например, акриламид вводят путем обработки соединения (4) акриловой кислотой в присутствии связующего агента, такого как ангидрид пропилфосфоновой кислоты, и основания, такого как основание Хюнига, в растворителе, таком как метилхлорид, получая соединение (5). Альтернативно соединение (4) можно обработать акрилоилхлоридом в присутствии основания, такого как водный раствор бикарбоната натрия, в растворителе, таком как THF (ТГФ). На стадии Е смесь атропоизомеров разделяют в условиях СФХ или ВЭЖХ с соответствующей колонкой и элюентом.

Соединения (1), (2), (3) и (4), как показано и описано выше для Схемы-1, являются полезными промежуточными соединениями для получения соединений формулы (Ie)

Схема-2

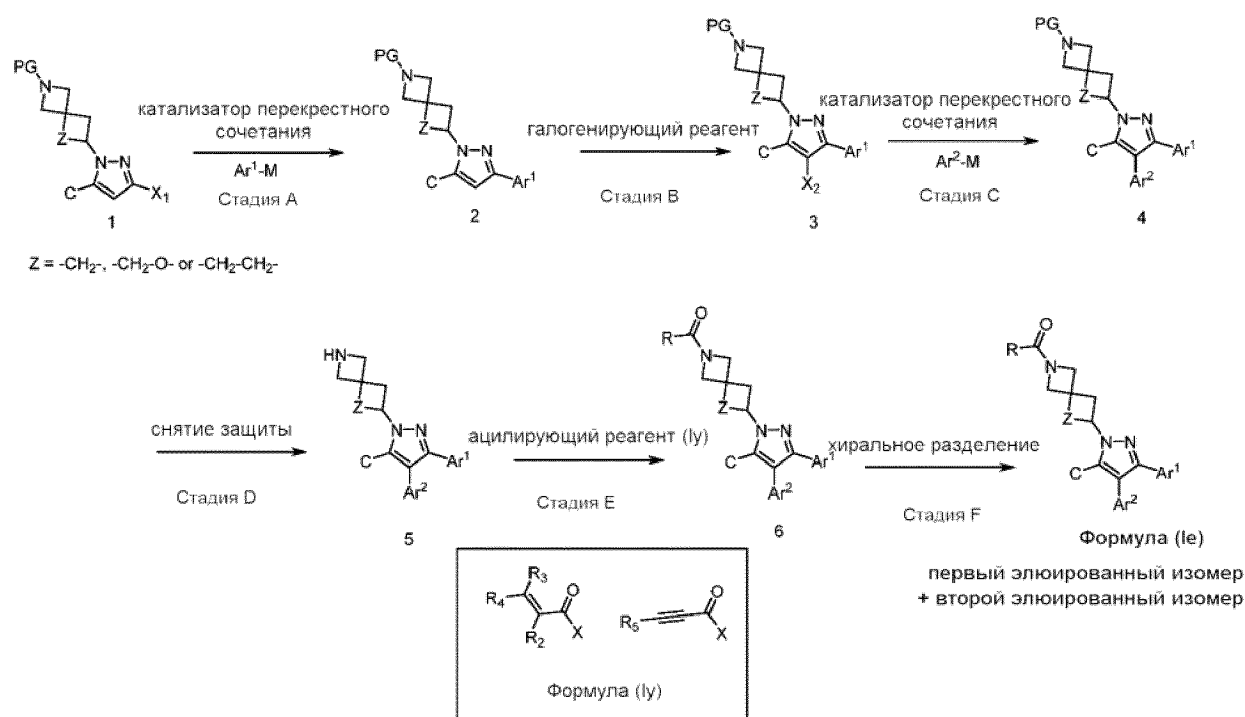


Схема-2 синтеза: На Схеме-2 предложен альтернативный способ получения соединений формулы (Ie), раскрываемых в данном документе. После реакции перекрестного сочетания, такой как реакция Сузуки, галогенированного гетероароматического соединения (1) с арильным или гетероарильным партнером сочетания, таким как бороновая кислота/сложный эфир, в присутствии палладиевого катализатора, такого как RuPhos-Pd-G3/RuPhos, в растворителе, таком как 1,4-диоксан (или толуол), с основанием, таким как K_3PO_4 (или Na_2CO_3), соединение (2) обрабатывают галогенирующим реагентом, таким как N-йодосукцинимид или N-бромсукцинимид, в растворителе, таком как THF или CH_3CN . На стадии С заместитель Ar^2 вводят с помощью реакции сочетания, катализируемой палладием, с использованием подходящей функционализированной арильной или гетероарильной системы, например, арилборонового эфира в присутствии палладиевого катализатора, такого как RuPhos-Pd-

G3/RuPhos, в растворителе, таком как 1,4-диоксан, с основанием, таким как K_3PO_4 , получая соединение (4). Остальные стадии D - F аналогичны стадиям C - E на Схеме-1, описанной выше.

Соединения (1), (2), (3), (4) и (5), как показано и описано выше для Схемы-2, являются полезными промежуточными соединениями для получения соединений формулы (Ie)

Схема-3

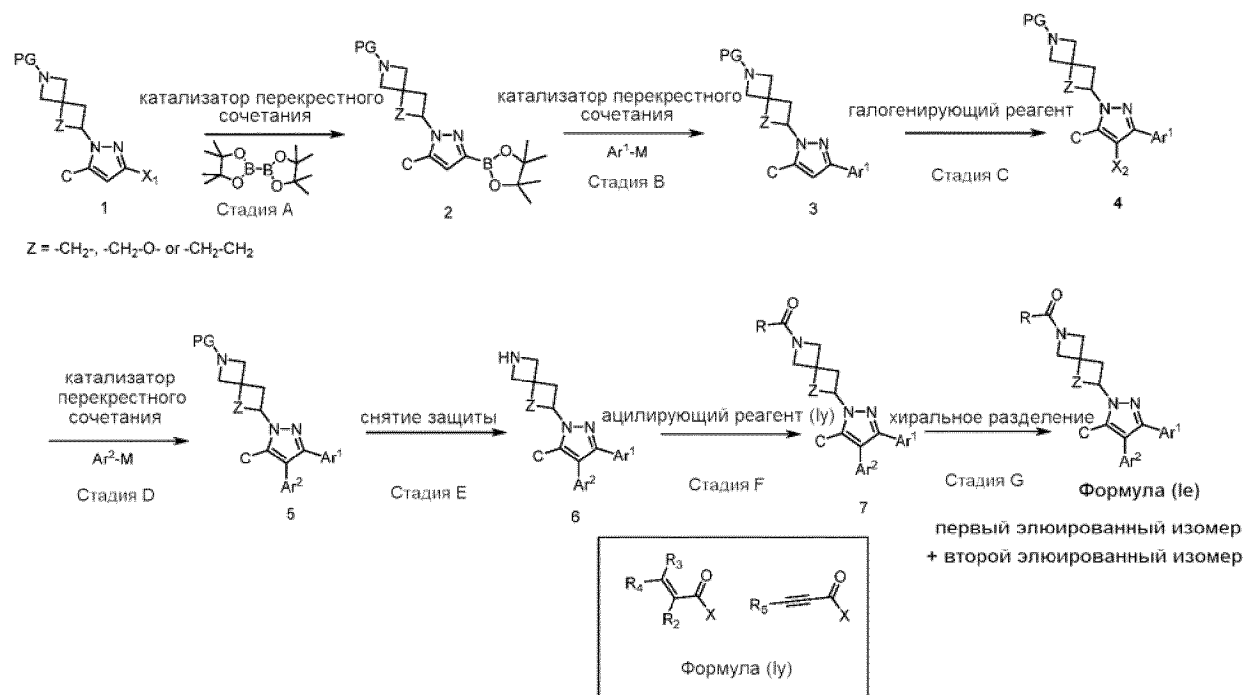


Схема-3 синтеза: На Схеме-3 предложен альтернативный способ получения соединений формулы (Ie), раскрываемых в данном документе. Галогенированное гетероароматическое соединение (1) превращается в гетероароматический эфир бороновой кислоты (2) с бис-(пинаколато)-дибором в присутствии палладиевого катализатора, такого как аддукт $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$, в растворителе, таком как 1,4-диоксан, с основанием, таким как ацетат калия. На стадии В заместитель Ar^1 вводят с помощью реакции сочетания на палладии с использованием подходящей функционализированной арильной или гетероарильной системы, например, гетероарилгалогенида, в присутствии палладиевого катализатора, такого как RuPhos-Pd-G3/RuPhos, в растворителе, таком как толуол, с основанием таким как K_3PO_4 , получая соединение (3). Остальные стадии C - G аналогичны стадиям B - F на Схеме-2, описанной выше.

Соединения (1), (2), (3), (4), (5) и (6), как показано и описано выше для Схемы-3, являются полезными промежуточными соединениями для получения соединений формулы (Ie)

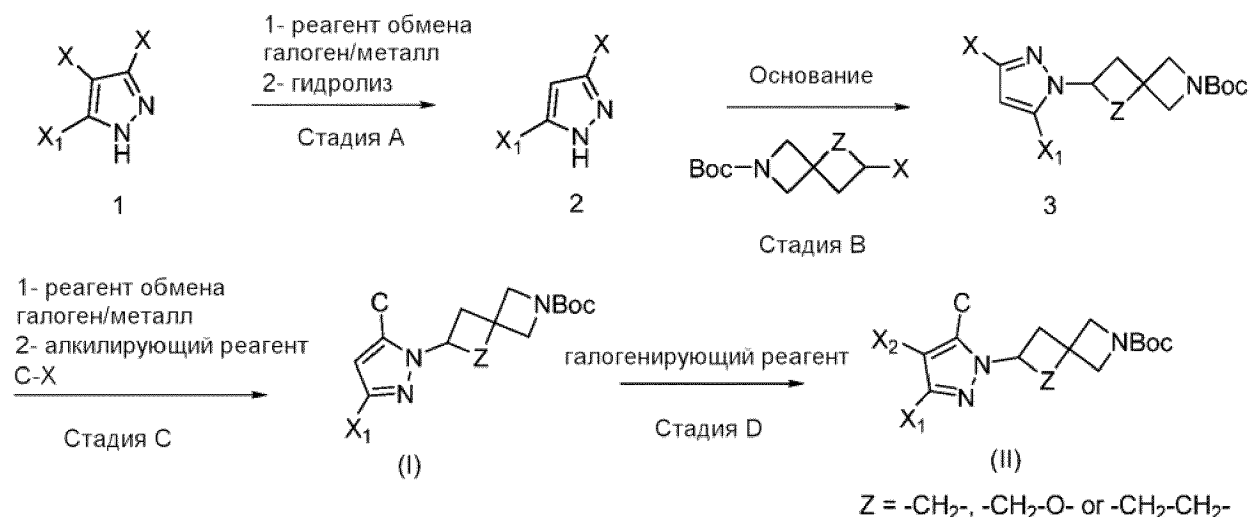
Схема-4

Схема-4 синтеза: Галогенированное гетероароматическое соединение формулы (I) или ди-галогенированное гетероароматическое соединение формулы (II) можно получать, как показано на Схеме-4. Подходящее три-галогенированное гетероароматическое соединение (1), такое как 3,4,5-дибром-1*H*-пиразол реагирует с реагентом обмена металл-галоген, таким как алкиллитий, например, *n*-бутиллитий, в растворителе, таком как THF, получая после гидролиза, например, метанолом, соединение (2). На стадии В N-защищенный линкер вводят реакцией с соответствующим образом функционализированным N-защищенным линкером, например, функционализированным тозилатом, в присутствии основания, такого как карбонат цезия, в растворителе, таком как DMF, получая соединение (3). На стадии С производят обмен галоген/металл с использованием соответствующего реагента, такого как *n*-бутиллитий, в растворителе, таком как THF, получая после реакции с подходящим алкилирующим агентом, таким как метилиодид, галогенированное гетероароматическое соединение формулы (I). Соединение формулы (I) обрабатывают галогенирующим агентом, таким как N-йодосукцинимид, в растворителе, таком как CH₃CN, получая дигалогенированное гетероароматическое кольцо формулы (II).

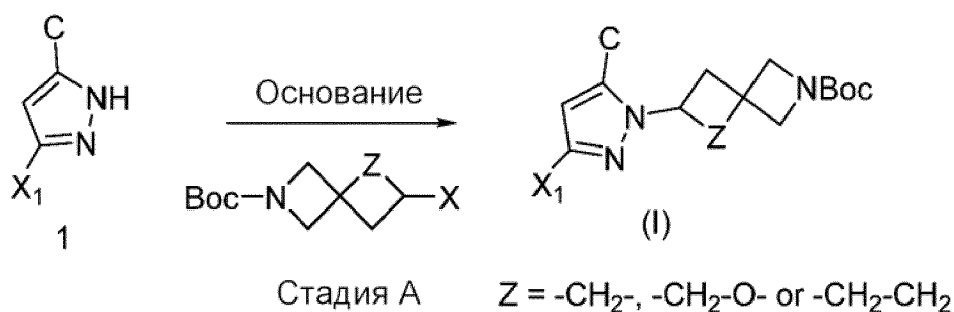
Схема-5

Схема-5 синтеза: На Схеме-5 показан альтернативный способ получения галогенированного гетероароматического соединения формулы (I). Подходящее галогенированное гетероароматическое соединение (1), такое как 3-йод-5-метил-1*H*-

пиразол алкилируют подходящим функционализированным N-защищенным линкером, например, функционализированным тозилатом, в присутствии основания, такого как карбонат цезия, в растворителе, таком как DMF, получая галогенированное гетероароматическое соединение формулы (I).

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен фармацевтический состав, содержащий соединение настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель. В дополнительном варианте осуществления состав содержит по меньшей мере два таких фармацевтически приемлемых носителя, которые описаны в данном документе. Для целей настоящего изобретения, если не указано иное, под сольватами и гидратами обычно подразумеваются составы. Предпочтительно, фармацевтически приемлемые носители являются стерильными. Рецептуру фармацевтического состава можно составлять для конкретных путей введения, таких как пероральное введение, парентеральное введение, ректальное введение и т.д. Кроме того, фармацевтические составы настоящего изобретения можно изготавливать в твердой форме (в том числе, без ограничения, в виде капсул, таблеток, пилюль, гранул, порошков или суппозиторий) или в жидкой форме (в том числе, без ограничения, в виде растворов, суспензий или эмульсий). Фармацевтические композиции можно подвергать традиционным фармацевтическим операциям, таким как стерилизация, и/или 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.

Как правило, фармацевтические составы имеют форму таблеток или желатиновых капсул, содержащих активный ингредиент вместе с одним или несколькими из следующего:

- a) разбавителями, например лактозой, декстрозой, сахарозой, маннитом, сорбитом, целлюлозой и/или глицином;
- b) смазывающими средствами, например диоксидом кремния, тальком, стеариновой кислотой, ее магниевой или кальциевой солью и/или
- c) связующими средствами, например алюмосиликатом магния, крахмальной пастой, желатином, трагакантом, метилцеллюлозой, карбоксиметилцеллюлозой натрия и/или поливинилпирролидоном;
- d) разрыхлителями, например разновидностями крахмала, агаром, альгиновой кислотой или ее натриевой солью или шипучими смесями; и
- e) абсорбентами, красящими веществами, ароматизаторами и подсластителями.

В одном варианте осуществления фармацевтические составы представляют собой капсулы, содержащие только активный ингредиент.

Таблетки могут быть покрыты либо пленочной оболочкой, либо кишечнорастворимой оболочкой в соответствии со способами, известными в данной области техники.

Подходящие составы для перорального введения включают эффективное

количество соединения данного изобретения в форме таблеток, леденцов, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсии, твердых или мягких капсул или сиропов или эликсиров, растворов или твердой дисперсии. Составы, предназначенные для перорального применения, получают в соответствии с любым способом, известным в данной области техники для изготовления фармацевтических составов, и такие составы могут содержать одно или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из подслащивающих веществ, ароматизирующих средств, красящих средств и консервантов, с целью получения препаратов, которые фармацевтически эстетичны и приятны на вкус. Таблетки могут содержать активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые подходят для изготовления таблеток. Такими вспомогательными веществами являются, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и разрыхляющие средства, например, кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие средства, например, крахмал, желатин или аравийская камедь; и смазывающие средства, например, стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки либо не имеют оболочки, либо на них наносят покрытия известными методами с целью отсрочки распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте и тем самым обеспечивают устойчивое действие в течение более длительного периода. Например, можно использовать материал, замедляющий действие, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Составы для перорального применения могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, где активный ингредиент смешивают с инертным твердым разбавителем, например, с карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, где активный ингредиент смешивают с водой или масляной средой, например, с арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Определенные инъекционные композиции представляют собой водные изотонические растворы или суспензии, а суппозитории преимущественно получают из жирных эмульсий или суспензий. Указанные композиции могут быть стерилизованы и/или могут содержать вспомогательные средства, 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 ценные вещества. Указанные составы получают в соответствии с традиционными методами смешивания, гранулирования или нанесения покрытия соответственно, и они содержат примерно 0,1-75% или содержат примерно 1-50% активного ингредиента.

Подходящие составы для трансдермального применения содержат эффективное количество соединения данного изобретения с подходящим носителем. Носители, подходящие для трансдермальной доставки, включают абсорбируемые фармакологически приемлемые растворители для содействия прохождению через кожу пациента. Например, трансдермальные устройства представлены в форме перевязочного материала,

содержащего поддерживающий элемент, резервуар, содержащий соединение, необязательно вместе с носителями, необязательно барьерный элемент, контролирующей скорость, для доставки соединения через кожу пациента с контролируемой и предварительно определенной скоростью в течение длительного периода времени, а также средство для прикрепления устройства к коже.

Подходящие составы для местного применения, например, на кожу и глаза, включают водные растворы, суспензии, мази, кремы, гели или распыляемые составы, например, для доставки с помощью аэрозоля и т. п. Такие системы для местной доставки, в частности, подходят для применения на кожу, например для лечения рака кожи, например для профилактического применения в солнцезащитных кремах, лосьонах, аэрозолях и т. п. Таким образом, они особенно подходят для применения в рецептурах, хорошо известных из уровня техники, для местного применения, в том числе косметического. Такие рецептуры могут содержать солюбилизаторы, стабилизаторы, средства для увеличения тоничности, буферы и консерванты.

В данном контексте, местное применение может также относиться к ингаляционному или интраназальному применению. В целях удобства их можно доставлять в форме сухого порошка (либо отдельно, в качестве смеси, например сухой смеси с лактозой, либо частицы из смешанных компонентов, например с фосфолипидами) из ингалятора сухого порошка или подачи распыляемого аэрозоля из контейнера под давлением, диспенсера с помпой, пульверизатора, распылителя или небулайзера с использованием подходящего газа-вытеснителя или без него.

Соединения формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли проявляют ценные фармакологические свойства, т.е. ингибирующие RAS-мутант свойства, например, как видно из тестов *in vitro*, как показано в примерах, и, следовательно, показаны для терапии или для использования в качестве исследовательских химических веществ, т.е. в качестве фармакологически активных соединений.

Особенно интересные соединения данного изобретения обладают хорошей эффективностью в описанных здесь биологических анализах, в частности, в конкурентном ковалентном анализе, как описано в данном документе. В другом аспекте они должны характеризоваться благоприятным профилем безопасности. В другом аспекте они должны обладать благоприятными фармакокинетическими свойствами.

IC₅₀ соединений настоящего изобретения предпочтительно составляет менее 0,5 мкМ, более предпочтительно - менее 0,1 мкМ.

Принимая во внимание их активность в качестве ингибиторов мутантного RAS, в частности, ингибиторов KRAS, HRAS или NRAS с мутантным G12C, соединения формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли полезны при лечении состояний, которые вызваны мутацией G12C в KRAS, HRAS или NRAS, таких как рак, который реагирует (имеется в виду, в частности, терапевтически благоприятным образом) на ингибирование мутантных белков RAS, в частности, белков

KRAS, HRAS или NRAS с мутантным G12C, особенно заболевание или расстройство, как указано ниже в данном документе.

Соединения данного изобретения могут быть полезны в лечении рака. В частности, соединения данного изобретения могут быть полезны в лечении показаний, выбранных из группы, состоящей из рака легкого (такого как аденокарцинома легкого и немелкоклеточный рак легкого), рака толстой кишки (включая аденокарциному толстой кишки), рака поджелудочной железы (включая аденокарциному поджелудочной железы), рака матки (включая рак эндометрия матки), рака прямой кишки (включая аденокарциному прямой кишки) и солидную опухоль.

Соединения данного изобретения также могут быть полезны в лечении солидных злокачественных новообразований, характеризующихся мутациями RAS.

Соединения данного изобретения также могут быть полезны в лечении солидных злокачественных новообразований, характеризующихся одной или несколькими мутациями KRAS, в частности мутациями G12C в KRAS.

Таким образом, в качестве дополнительного варианта осуществления в настоящем изобретении предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в терапии. В качестве дополнительного варианта осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии. Таким образом, в качестве дополнительного варианта осуществления в настоящем изобретении предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства. В предпочтительном варианте осуществления терапию или терапию, для которой применимо лекарственное средство, выбирают из заболевания, которое можно лечить путем ингибирования мутантных белков RAS, в частности, белков KRAS, HRAS или NRAS с мутантным G12C. В другом варианте осуществления в изобретении предложен способ лечения заболевания, которое лечится путем ингибирования мутантного белка RAS, в частности, белка KRAS, HRAS или NRAS с мутантным G12C, у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В более предпочтительном варианте осуществления заболевание выбрано из вышеупомянутого списка, соответственно, немелкоклеточного рака легкого, рака толстой кишки и рака поджелудочной железы.

В предпочтительном варианте осуществления терапия предназначена для лечения заболевания, которое можно лечить путем ингибирования мутантного белка RAS, в частности, белка KRAS, HRAS или NRAS с мутантным G12C. В более предпочтительном варианте осуществления заболевание выбрано из вышеупомянутого списка, соответственно, немелкоклеточного рака легкого, рака толстой кишки и рака поджелудочной железы, которое характеризуется мутацией G12C либо в KRAS, либо в HRAS, либо в NRAS.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:

a(R)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

a(R)-(S)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(1-(2-(3-фторпирролидин-1-ил)этил)-1H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

a(R)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

a(R)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

a(R)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(2-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

a(R)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(2-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

a(R)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(4-(гидроксиметил)фенил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

a(R)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(2-фтор-4-(2-метоксиэтокси)фенил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

a(R)-1-(6-(4-(3-амино-5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она и

a(R)-1-(6-(4-(3-амино-5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она или их фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении рака или солидного злокачественного новообразования, необязательно характеризующихся мутацией G12C в KRAS, HRAS или NRAS.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:

a(R)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

a(R)-(S)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(1-(2-(3-фторпирролидин-1-ил)этил)-1H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

a(R)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

a(R)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

a(R)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(2-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

a(R)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(2-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

a(R)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(4-(гидроксиметил)фенил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

a(R)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(2-фтор-4-(2-метоксиэтокси)фенил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

a(R)-1-(6-(4-(3-амино-5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она и

a(R)-1-(6-(4-(3-амино-5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она или их фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении рака, выбранного из рака легкого (такого как аденокарцинома легкого и немелкоклеточный рак легкого), рака толстой кишки (включая аденокарциному толстой кишки), рака поджелудочной железы (включая аденокарциному поджелудочной железы), рака матки (включая рак эндометрия матки) и рака прямой кишки (включая аденокарциному прямой кишки); более подходящим является рак легкого, рак толстой кишки или рак поджелудочной железы или солидная опухоль.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:

a-(R)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

a(R)-(S)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(1-(2-(3-фторпирролидин-1-ил)этил)-1H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

a(R)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

a(R)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

a(R)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(2-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

a(R)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(2-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

a(R)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(4-(гидроксиметил)фенил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

a(R)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(2-фтор-4-(2-метоксиэтокси)фенил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

a(R)-1-(6-(4-(3-амино-5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она и

a(R)-1-(6-(4-(3-амино-5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-фенил-1H-

пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она или их фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении рака, выбранного из рака легкого (такого как аденокарцинома легкого и немелкоклеточный рак легкого), рака толстой кишки (включая аденокарциному толстой кишки), рака поджелудочной железы (включая аденокарциному поджелудочной железы), рака матки (включая рак эндометрия матки) и рака прямой кишки (включая аденокарциному прямой кишки); более подходящим является рак легкого, рак толстой кишки или рак поджелудочной железы или солидная опухоль, причем рак характеризуется мутацией KRAS G12R. Более подходящим типом рака, подлежащим лечению соединением данного изобретения, является рак легкого с мутацией KRAS G12C, включая немелкоклеточный рак легкого с мутацией KRAS G12C.

Соединение настоящего изобретения можно вводить одновременно с одним или несколькими другими терапевтическими средствами, или до, либо после их введения. Соединение настоящего изобретения можно вводить отдельно от других средств тем же или другим путем введения или же вместе с ними в одном фармацевтическом составе. 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 настоящего изобретения. В вариантах осуществления изобретения другим терапевтическим средством может быть противоопухолевое средство.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен продукт, содержащий соединение настоящего изобретения и по меньшей мере одно другое терапевтическое средство, в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии. В одном варианте осуществления терапия представляет собой лечение заболевания или состояния, характеризующегося с мутацией G12C в KRAS, HRAS или NRAS. Продукты, представленные в виде комбинированного препарата, включают состав, содержащий соединение настоящего изобретения вместе с другим(-и) терапевтическим(-и) средством(-и) в том же фармацевтическом составе, или соединение настоящего изобретения и другое(-ие) терапевтическое(-ие) средство(-а) в отдельной форме, например в виде набора.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен фармацевтический состав, содержащий соединение настоящего изобретения и другое(-ие) терапевтическое(-ие) средство(-а). Фармацевтический состав необязательно может содержать фармацевтически приемлемый носитель, описанный выше.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен набор, содержащий два или более отдельных фармацевтических состава, по меньшей мере один из которых содержит соединение настоящего изобретения. В одном варианте осуществления набор содержит приспособления для раздельного содержания указанных составов, такие как контейнер, секционная бутылка или секционный пакет из фольги. Примером такого набора является блистерная упаковка, обычно применяемая для

упаковывания таблеток, капсул и т.п.

Набор настоящего изобретения можно использовать для введения различных лекарственных форм, например для перорального и парентерального применения, для введения отдельных составов с различными интервалами между приемами доз или для подбора доз отдельных составов относительно друг друга. Для содействия соблюдению режима лечения набор настоящего изобретения, как правило, содержит инструкции по введению.

В комбинированной терапии согласно настоящему изобретению соединение настоящего изобретения и другое терапевтическое средство можно изготовлены и/или составлены одним и тем же или разными производителями. Более того, соединение настоящего изобретения и другое терапевтическое средство можно объединять в целях комбинированной терапии: (i) до того, как комбинированный продукт попадает к лечащим врачам (например, в случае набора, содержащего соединение настоящего изобретения и другое терапевтическое средство); (ii) самими лечащими врачами (или под наблюдением лечащего врача) незадолго до введения; (iii) в организме пациентов, например во время последовательного введения соединения настоящего изобретения и другого терапевтического средства.

Получение соединений

Соединения настоящего изобретения можно получать, следуя описанию, данному в следующих примерах. Примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения и не должны рассматриваться как ограничивающие его.

Общие методы и условия:

Значения температуры приведены в градусах Цельсия. Если не указано иное, все операции выпаривания осуществляют при пониженном давлении, как правило, от примерно 15 мм рт.ст. до 100 мм рт.ст. (= 20-133 мбар).

Масс-спектры получали на системах LC-MS, SFC-MS или GC-MS, применяя методы ионизации электрораспылением, химической ионизации или ионизации электронным ударом с помощью ряда приборов, имеющих следующую комплектацию: СПЖХ Waters Acquity с детектором Waters SQ или масс-спектры были получены на системах ЖХ-МС с использованием метода ESI-ионизации и ряда приборов в следующем комплекте: ЖХ-МС Waters Acquity с PDA-детектором (детектором с фотодиодной матрицей). $[M+H]^+$ относится к протонированному молекулярному иону химического вещества.

Спектры ЯМР получали на спектрометрах Bruker Ultrashield™400 (400 МГц), Bruker Ultrashield™600 (600 МГц) и Bruker Ascend™400 (400 МГц), как с тетраметилсиланом в качестве внутреннего стандарта, так и без него. Химические сдвиги (δ -значения) представлены в м.д. (ppm), отсчитывая от тетраметилсилана, характер расщепления спектров обозначен как синглет (s), дублет (d), триплет (t), квартет (q), мультиплет - неразрешенные или сильно перекрывающиеся сигналы (m), широкий сигнал (br). Растворители даны в скобках. Приведены только сигналы, наблюдаемые от протонов,

которые не перекрываются с пиками растворителя.

Celite: Celite^R (корпорация Celite)=средство для фильтрации на основе диатомовой земли.

Разделитель фаз: Biotage - Разделитель фаз Isolute - (Номер комплектующей детали: 120-1908-F для 70 мл и номер комплектующей детали: 120-1909-J на 150 мл)

SiliaMetS®Thiol: Тиоловый поглотитель металлов SiliCYCLE - (R51030B, размер частиц: 40-63 мкм).

Описанные здесь картины порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) получали на Bruker Advance D8 в режиме отражения. Образцы порошков анализировали, используя плоский кремниевый держатель образцов с нулевым фоном. Излучение представляло собой Cu K α ($\lambda=1,5418$ Å). Картины дифракции получали при значениях 2-тета от 2° до 40°.

Вес образца: 5-10 мг

Держатель образца: Плоский Si держатель образца с нулевым фоном

Параметры XRPD:

Прибор	Bruker D8 Advance
Детектор	LYNXEYE (режим 1D), открытый угол: 2,948°, режим сканирования: непрерывное сканирование
Излучение	CuK α (0,15418 нм)
Монохроматор	Никелевый фильтр
Мощность рентгеновского источника	40 кВ, 40 мА
Радиус гониометра	280mm
Размер шага:	0,0164° (значение 2 тета)
Продолжительность шага	0,3 секунды/шаг
Диапазон сканирования	от 2° до 40° (значение 2 тета)
Продолжительность сканирования	примерно 768 секунд
Щели:	Первичный: фиксированный размер освещенного образца 10 мм; вторичный: открытый угол 2,2°, угловая щель Соллера: 2,5°

Оборудование

Микроволновое оборудование: Все микроволновые реакции проводились в реакторе Biotage Initiator с излучением мощностью магнетрона 0-400 Вт на частоте 2,45 ГГц и обрабатывали с помощью Robot Eight/Robot Sixty, если не указано иное.

аналитические методы СПЖХ-МС и МС: Использовали СПЖХ Waters Acquity с детектором Waters SQ.

СПЖХ-МС-1: Acquity HSS T3; размер частиц: 1,8 мкм; размер колонки: 2,1 x 50 мм; элюент А: $\text{H}_2\text{O}+0,05\% \text{HCOOH}+3,75 \text{ мМ}$ ацетат аммония; элюент В: $\text{CH}_3\text{CN}+0,04\% \text{HCOOH}$; градиент: от 5 до 98% В за 1,40 мин, затем 98% В за 0,40 мин; расход: 1 мл/мин; температура колонки: 60°C.

ВЭЖХ-МС-2. Acquity HSS T3; размер частиц: 1,8 мкм; размер колонки: 2,1 x 100 мм; элюент А: $\text{H}_2\text{O}+0,05\% \text{HCOOH}+3,75 \text{ мМ}$ ацетат аммония; элюент В: $\text{CH}_3\text{CN}+0,04\% \text{HCOOH}$; градиент: от 5 до 98% В за 9,4 мин, затем 98% В за 0,40 мин; расход: 1,0 мл/мин; температура колонки: 60°C.

ВЭЖХ-МС-3. Acquity VEN C18; размер частиц: 1,7 мкм; размер колонки: 2,1 x 50 мм; элюент А: $\text{H}_2\text{O}+4,76\% \text{изопропанола}+0,05\% \text{HCOOH}+3,75 \text{ мМ}$ ацетат аммония; элюент В: $\text{изопропанол}+0,05\% \text{HCOOH}$; градиент: от 1 до 98% В за 1,7 мин, затем 98% В за 0,1 мин; расход: 0,6 мл/мин; температура колонки: 80°C.

ВЭЖХ-МС-4. Acquity VEN C18; размер частиц: 1,7 мкм; размер колонки: 2,1 x 100 мм; элюент А: $\text{H}_2\text{O}+4,76\% \text{изопропанола}+0,05\% \text{HCOOH}+3,75 \text{ мМ}$ ацетат аммония; элюент В: $\text{изопропанол}+0,05\% \text{HCOOH}$; градиент: от 1 до 60% В за 8,4 мин, затем от 60 до 98% В за 1 мин; расход: 0,4 мл/мин; температура колонки: 80°C.

ВЭЖХ-МС-5. Ascentis Express C18; размер частиц: 2,7 мкм; размер колонки: 2,1 x 50 мм; элюент А: $\text{H}_2\text{O}+4,76\% \text{изопропанола}+0,05\% \text{HCOOH}+3,75 \text{ мМ}$ ацетат аммония; элюент В: $\text{изопропанол}+0,05\% \text{HCOOH}$; градиент: от 1 до 50% В за 1,4 мин, от 50 до 98% В за 0,30 мин, затем 98% за 0,10 мин; расход: 1 мл/мин; температура колонки: 80°C.

ВЭЖХ-МС-6. Acquity VEN C18; размер частиц: 1,7 мкм; размер колонки: 2,1 x 50 мм; элюент А: $\text{H}_2\text{O}+0,05\% \text{HCOOH}+3,75 \text{ мМ}$ ацетат аммония; элюент В: $\text{изопропанол}+0,05\% \text{HCOOH}$; градиент: от 5 до 98% В за 1,7 мин, затем 98% В за 0,1 мин; расход: 0,6 мл/мин; температура колонки: 80°C.

ВЭЖХ-МС-7. Acquity VEN C18; размер частиц: 1,7 мкм; размер колонки: 2,1 x 50 мм; элюент А: $\text{H}_2\text{O}+0,05\% \text{HCOOH}+3,75 \text{ мМ}$ ацетат аммония; элюент В: $\text{изопропанол}+0,05\% \text{HCOOH}$; градиент: от 5 до 98% В за 1,7 мин, затем 98% В за 0,1 мин; расход: 0,7 мл/мин; температура колонки: 80°C.

ВЭЖХ-МС-8. Acquity HSS T3; размер частиц: 1,8 мкм; размер колонки: 2,1 x 100 мм; элюент А: $\text{H}_2\text{O}+0,05\% \text{HCOOH}+3,75 \text{ мМ}$ ацетат аммония; элюент В: $\text{CH}_3\text{CN}+0,04\% \text{HCOOH}$; градиент: от 5 до 98% В за 9,4 мин, затем 98% В за 0,40 мин; расход: 0,8 мл/мин; температура колонки: 60°C.

ВЭЖХ-МС-9. CORTECS C18+; размер частиц: 2,7 мкм; размер колонки: 2,1 x 50 мм; элюент А: $\text{H}_2\text{O}+4,76\% \text{изопропанола}+0,05\% \text{HCOOH}+3,75 \text{ мМ}$ ацетат аммония; элюент В: $\text{изопропанол}+0,05\% \text{HCOOH}$; градиент: от 1 до 50% В за 1,4 мин, от 50 до 98% В за 0,30 мин, затем 98% за 0,10 мин; расход: 1 мл/мин; температура колонки: 80°C.

ВЭЖХ-МС-10. Acquity HSS T3; размер частиц: 1,8 мкм; размер колонки: 2,1 x 50 мм; элюент А: $\text{H}_2\text{O}+0,05\% \text{HCOOH}+3,75 \text{ мМ}$ ацетат аммония; элюент В:

изопропанол+0,05% HCOOH; градиент: от 5 до 98% В за 1,7 мин, затем 98% В за 0,10 мин; расход: 0,6 мл/мин; температура колонки: 80°C.

ВЭЖХ-МС-11. Acquity ВЕН С18; размер частиц: 1,7 мкм; размер колонки: 2,1 x 50 мм; элюент А: H₂O+0,2% HCOOH; элюент В: CH₃CN; градиент: от 5 до 98% В за 1,4 мин, затем 98% В за 0,4 мин; расход: 1,0 мл/мин; температура колонки: 80°C.

ВЭЖХ-МС-12. Acquity ВЕН С18; размер частиц: 1,7 мкм; размер колонки: 2,1 x 100 мм; элюент А: H₂O+0,05% HCOOH+3,75 mM ацетат аммония; элюент В: изопропанол+0,05% HCOOH; градиент: от 5 до 60% В за 8,4 мин, затем от 60 до 98% В за 1 мин; расход: 0,4 мл/мин; температура колонки: 80°C.

ВЭЖХ-МС-13. Acquity HSS Т3; размер частиц: 1,8 мкм; размер колонки: 2,1 x 100 мм; элюент А: H₂O+0,05% HCOOH+3,75 mM ацетат аммония; элюент В: изопропанол+0,05% HCOOH; градиент: от 5 до 60% В за 8,4 мин, затем от 60 до 98% В за 1 мин; расход: 0,4 мл/мин; температура колонки: 80°C.

ЖХ-МС-1. Acquity ВЕН С18; размер частиц: 1,7 мкм; размер колонки: 2,1 x 50 мм; элюент А: H₂O+0,10% HCOOH+2,0 mM ацетат аммония; элюент В: CH₃CN+0,10% HCOOH; градиент: 98:2 от 0,01 мин до 0,3 мин, 50:50 за 0,6 мин, 25:75 за 1,1 мин, 0:100 от 2,0 мин до 2,70 мин при расходе: 0,60 мл/мин, 98:2 от 2,71 мин до 3,0 мин при расходе: 0,55 мл/мин; температура колонки: к.т.

ЖХ-МС-2. Acquity ВЕН С18; размер частиц: 1,7 мкм; размер колонки: 2,1 x 50 мм; элюент А: H₂O+0,10% HCOOH+2,0 mM ацетат аммония; элюент В: CH₃CN+0,10% HCOOH; градиент 50:50 за 0,01 мин, 10:90 за 1,0 мин, 0:100 от 1,5 мин до 4,50 мин, 50:50 от 4,6 мин до 5,0 мин; расход: 0,40 мл/мин; температура колонки: к.т.

ЖХ-МС-3. X-Bridge С18; размер частиц: 3,5 мкм; размер колонки: 50 x 4,6 мм; элюент А: 5,0 mM бикарбонат аммония; элюент В: CH₃CN; градиент: 95:5 за 0,01 мин, 10:90 за 5,0 мин, 5:95 от 5,80 мин до 7,20 мин, 95:5 от 7,21 мин до 10,0 мин при расходе: 1 мл/мин; температура колонки: к.т.

ЖХ-МС-4. Acquity ВЕН С18; размер частиц: 1,7 мкм; размер колонки: 2,1 x 50 мм; элюент А: H₂O+0,10% HCOOH+2,0 mM ацетат аммония; элюент В: CH₃CN+0,10% HCOOH; градиент 98:2 с 0,01 мин до 0,5 мин, 10:90 с 5,0 мин, 5:95 с 6,0 мин до 7,0 мин, 98:2 с 7,01 мин до 8,0 мин; расход: 0,45 мл/мин; температура колонки: к.т.

ЖХ-МС-5. YMC-Pack ODS-AQ; размер частиц: 5,0 мкм; размер колонки: 4,6 x 250 мм; элюент А: 10 mM ацетат аммония+0,10% HCOOH; элюент В: CH₃CN+0,10% HCOOH; градиент 90:10 с 0,01 мин, 70:30 с 10 мин, 60:40 с 20 мин, 0:100 с 30 мин до 33 мин, 90:10 с 33,01 мин до 35,0 мин; расход: 1,0 мл/мин; температура колонки: к.т.

МС-1. впрыск потока МС; элюент А: H₂O+4,76% изопропанол+0,05% HCOOH+3,75 mM ацетат аммония; элюент В: изопропанол+0,04% HCOOH; градиент: изократический 70% В в течение 0,8 мин; расход: 0,4 мл/мин.

Препаративные методы:

Нормально-фазовая хроматография: Нормально-фазовую хроматографию проводили на силикагеле с использованием предварительно заполненных колонок, как

подробно описано ниже, или с использованием стеклянных колонок в соответствии со стандартной методологией флэш-хроматографии, если не указано иное.

Система 1 Teledyne ISCO, CombiFlash Rf

Система 2 Biotage Isolera

Колонка Предварительно упакованные картриджи RediSep Rf для или картриджи SNAP

Адсорбция образца на Isolute, или на силикагель, или применяли в виде растворов ВЭЖХ с обращенной фазой и СФХ:

ОФ-ВЭЖХ-1. Gilson PLC 2020, колонка: Maisch Reprosil C18 5 мкм, 250×30 мм, обнаружение - УФ 215 и 254 нМ, подвижная фаза: А: вода+0,1% TFA, В: ацетонитрил; градиент: от 30 до 95% В за 25 мин.

ОФ-ВЭЖХ-5. Agela-H1000GC500, колонка: Welch Ultimate XB C18 40 мкм, 100×400 мм, обнаружение - УФ, подвижная фаза: А: вода+0,1% NH_4HCO_3 , В: ацетонитрил; градиент: от 60 до 100% В за 50 мин.

СФХ-1: колонка: Reprosphere PEI 100A 5 мкм; 250 x 30 мм; подвижная фаза; расход: 30 мл/мин; температура колонки: 40°C; обратное давление: 120 бар.

Методы хиральной ВЭЖХ/СФХ:

Х-СФХ-1: колонка: Amylose-C NEO 5 мкм; 250 x 30 мм; подвижная фаза; расход: 80 мл/мин; температура колонки: 40°C; обратное давление: 120 бар.

Х-СФХ-2: колонка: Lux Amylose-1 5 мкм; 250 x 30 мм; подвижная фаза; расход: 80 мл/мин; температура колонки: 40°C; обратное давление: 120 бар.

Х-СФХ-3: колонка: Chiralpak AD-H 5 мкм; 100 x 4,6 мм; подвижная фаза; расход: 3 мл/мин; температура колонки: 40°C; обратное давление: 1800 фунтов на квадратный дюйм.

Х-СФХ-4: колонка: Chiralpak AD-H 5 мкм; 250 x 30 мм; подвижная фаза; расход: 80 мл/мин; температура колонки: 40°C; обратное давление: 120 бар.

Х-СФХ-5: колонка: Chiralpak IB-N 5 мкм; 250 x 30 мм; подвижная фаза; расход: 80 мл/мин;

температура колонки: 40°C; обратное давление: 120 бар.

Х-СФХ-6: колонка: Chiralpak IB-N 5 мкм; 100 x 4,6 мм; подвижная фаза; расход: 3 мл/мин; температура колонки: 40°C; обратное давление: 1800 фунтов на квадратный дюйм.

Х-СФХ-7: колонка: Chiralpak IG 5 мкм; 250 x 30 мм; подвижная фаза; расход: 80 мл/мин; температура колонки: 40°C; обратное давление: 120 бар.

Х-СФХ-8: колонка: Chiralpak IG 5 мкм; 100 x 4,6 мм; подвижная фаза; расход: 3 мл/мин; температура колонки: 40°C; обратное давление: 1800 фунтов на квадратный дюйм.

Х-СФХ-9: колонка: Chiralpak AD-ΥМС 5 мкм; 250 x 30 мм; подвижная фаза; расход: 80 мл/мин; температура колонки: 40°C; обратное давление: 120 бар.

Х-СФХ-10: колонка: Chiralpak IG 5 мкм; 250 x 30 мм; подвижная фаза; расход: 100

мл/мин; температура колонки: 40°C; обратное давление: 120 бар.

Х-СФХ-11: колонка: Lux Cellulose 5 мкм; 100 x 4,6 мм; подвижная фаза; расход: 3 мл/мин; температура колонки: 20°C; обратное давление: 120 бар.

Х-СФХ-12: колонка: Chiralpak OD-H 5 мкм; 250 x 30 мм; подвижная фаза; расход: 80 мл/мин; температура колонки: 40°C; обратное давление: 110 бар.

Х-СФХ-13: колонка: Chiralpak OD-H 5 мкм; 100 x 4,6 мм; подвижная фаза; расход: 3 мл/мин; температура колонки: 40°C; обратное давление: 120 бар.

Х-СФХ-14: Waters SFC 200 с УФ-детектором; колонка: Chiralpak AD-H 5 мкм; 250 x 30 мм; подвижная фаза; расход: 80 мл/мин; температура колонки: 40°C; обратное давление: 100 бар.

Х-СФХ-15: Waters SFC investigator с PDA-детектором; колонка: Chiralpak AD-H 5 мкм; 250 x 4,6 мм; подвижная фаза; расход: 4 мл/мин; температура колонки: 40°C; обратное давление: 100 бар.

Х-СФХ-16: Waters SFC 200 с УФ-детектором; колонка: Chiralpak IG 5 мкм; 250 x 30 мм; подвижная фаза; расход: 80 мл/мин; температура колонки: 40°C; обратное давление: 100 бар.

Х-СФХ-17: Waters SFC 200 с УФ-детектором; колонка: Chiralpak IG 5 мкм; 250 x 21 мм; подвижная фаза; расход: 80 мл/мин; температура колонки: 40°C; обратное давление: 100 бар.

Х-СФХ-18: Waters SFC investigator с PDA-детектором; колонка: Chiralpak IG 5 мкм; 250 x 4,6 мм; подвижная фаза; расход: 4 мл/мин; температура колонки: 40°C; обратное давление: 100 бар.

Х-СФХ-19: Waters SFC investigator с PDA-детектором; колонка: Chiralpak IC 5 мкм; 250 x 4,6 мм; подвижная фаза; расход: 4 мл/мин; температура колонки: 40°C; обратное давление: 100 бар.

Х-СФХ-20: колонка: Lux Cellulose 5 мкм; 250 x 30 мм; подвижная фаза; расход: 80 мл/мин; температура колонки: 40°C; обратное давление: 120 бар.

Х-ВЭЖХ-1: колонка: Chiralpak IC 5 мкм; 250 x 20 мм; подвижная фаза; расход: 10 мл/мин; температура колонки: к.т.

Х-ВЭЖХ-2: колонка: ChiralPak ID 5 мкм; 250 x 25 мм; подвижная фаза; расход: 15 мл/мин; температура колонки: к.т.

Х-ВЭЖХ-3: колонка: Chiralpak IC 3 мкм; 100 x 4,6 мм; подвижная фаза; расход: 0,42 мл/мин; температура колонки: к.т.; обратное давление: 1800 фунтов на квадратный дюйм.

Х-ВЭЖХ-4: колонка: Chiralpak IC-3 3 мкм; 100 x 3 мм; подвижная фаза; расход: 0,42 мл/мин; температура колонки: к.т.

Х-ВЭЖХ-5: колонка: Chiralpak IA 5 мкм; 250 x 4,6 мм; подвижная фаза; расход: 1 мл/мин; температура колонки: к.т.; обратное давление: 49 бар.

Х-ВЭЖХ-6: колонка: Chiralpak IA 5 мкм; 250 x 30 мм; подвижная фаза; расход: 20 мл/мин; температура колонки: к.т.

Х-ВЭЖХ-7: колонка: ChiralPak ID 5 мкм; 250 x 4,6 мм; подвижная фаза; расход: 1 мл/мин; температура колонки: к.т.

Х-ВЭЖХ-8: колонка: ChiralPak AD 5 мкм; 250 x 30 мм; подвижная фаза; расход: 20 мл/мин; температура колонки: к.т.

Х-ВЭЖХ-9: колонка: ChiralPak AD 3 мкм; 100 x 3,0 мм; подвижная фаза; расход: 0,42 мл/мин; температура колонки: к.т.

Х-ВЭЖХ-10: колонка: Chiralpak IG-3 3 мкм; 100 x 3,0 мм; подвижная фаза; расход: 0,42 мл/мин; температура колонки: 25°C.

Х-ВЭЖХ-11: колонка: Chiralpak IG 5 мкм; 250 x 20 мм; подвижная фаза; расход: 10 мл/мин; температура колонки: 25°C.

Х-HPLC-12: колонка: Chiralpak IA-5 5 мкм; 250 x 3,0 мм; подвижная фаза; расход: 1 мл/мин; температура колонки: 25°C.

Х-ВЭЖХ-13: колонка: Chiralpak IG-3 3 мкм; 100 x 3,0 мм; подвижная фаза; расход: 0,42 мл/мин; температура колонки: 25°C.

Х-ВЭЖХ-14: колонка: Chiralcel OZ; 3 мкм; 250 x 25 мм; подвижная фаза; расход: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C.

Х-HPLC-15: колонка: Chiralcel OZ; 3 мкм; 100 x 3,0 мм; подвижная фаза; расход: 0,42 мл/мин; температура колонки: 25°C.

Х-HPLC-16: колонка: Chiralcel OZ; 5 мкм; 250 x 4,6 мм; подвижная фаза; расход: 1,0 мл/мин; температура колонки: 25°C.

Х-ВЭЖХ-17: колонка: Chiralpak IG 5 мкм; 250 x 20 мм; подвижная фаза; расход: 12 мл/мин; температура колонки: 25°C.

Х-HPLC-18: колонка: Lux Amylose-1 5 мкм; 250 x 20 мм; подвижная фаза; расход: 10 мл/мин; температура колонки: 40°C; обратное давление: 120 бар.

Х-ВЭЖХ-19: колонка: ChiralPak AD 5 мкм; 250 x 25 мм; подвижная фаза; расход: 15 мл/мин; температура колонки: к.т.

Х-ВЭЖХ-20: колонка: Chiralpak IC 5 мкм; 250 x 4,6 мм; подвижная фаза; расход: 1 мл/мин; температура колонки: к.т.

Х-HPLC-21: колонка: Chiralpak AD-H 5 мкм; 250 x 21 мм; подвижная фаза; расход: 18 мл/мин; температура колонки: 40°C.

Х-ВЭЖХ-22: колонка: Chiralpak AD-H 5 мкм; 250 x 4,6 мм; подвижная фаза; расход: 1 мл/мин; температура колонки: 25°C.

Х-ВЭЖХ-23: колонка: Chiralcel OX-H 5 мкм; 250 x 21 мм; подвижная фаза; расход: 18 мл/мин; температура колонки: 40°C.

Х-ВЭЖХ-24: колонка: Chiralpak OX-H 5 мкм; 250 x 4,6 мм; подвижная фаза; расход: 1 мл/мин; температура колонки: 25°C.

Х-ВЭЖХ-25: колонка: Chiralpak IBN 5 мкм; 250 x 21 мм; подвижная фаза; расход: 18 мл/мин; температура колонки: 40°C.

Х-ВЭЖХ-26: колонка: Chiralpak IBN 5 мкм; 250 x 4,6 мм; подвижная фаза; расход: 1 мл/мин; температура колонки: 25°C.

Х-ВЭЖХ-27: колонка: Chiralpak IC 5 мкм; 250 x 21 мм; подвижная фаза; расход: 18 мл/мин; температура колонки: 40°C.

Х-ВЭЖХ-28: колонка: Chiralpak IG, 5 мкм; 250 x 21 мм; подвижная фаза; расход: 18 мл/мин; температура колонки: 40°C.

Х-ВЭЖХ-29: колонка: ChiralPak IG 5 мкм; 250 x 4,6 мм; подвижная фаза; расход: 1 мл/мин; температура колонки: 25°C.

Х-ВЭЖХ-30: колонка: Chiralpak IC 5 мкм; 250 x 30 мм; подвижная фаза; расход: 20 мл/мин; температура колонки: к.т.

Используемые сокращения представляют собой стандартные сокращения, принятые в данной области техники.

Сокращения:

Сокращение	Описание
AcCN, ACN	ацетонитрил
Ac ₂ O	уксусный ангидрид
AcOH	уксусная кислота
AIBN:	2,2'-азобис(2-метилпропионитрил)
водн.	водный
Ar	аргон
B ₂ Pin ₂	4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан)
BPR	обратное давление
соляной раствор	насыщенный водный раствор хлорида натрия
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -бутиллитий
конц.	концентрированный
DAST	N, N-диэтил-1,1,1-трифтор-λ ⁴ -сульфанамина
DCE	дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DEA	диэтиламин
DHP	3,4-дигидропиран
DIPEA	N, N-диизопропилэтиламин, N-этил-N-изопропилпропан-2-амин
DMA	N, N-диметилацетамид
DMAP	N, N-диметилпиридин-4-амин
DMF	N, N-диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
DMSO-d ₆	гексадейтеродиметилсульфоксид
dppf	1,1'-бис(дифенилфосфанил)ферроцен
ee	энантиомерный избыток

ESI	электрораспылительная ионизация
ESI-МС	масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением
EtOAc	этилацетат
ГБк	гигабеккерель
ч	час(часы)
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
IPA	2-Пропанол
КОAc	ацетат калия
л/мл/мкл	литр/миллилитр/микролитр
ЖХ-МС или ЖХМС	жидкостная хроматография и масс-спектрометрия
М	моль/л
MeOH	метанол
мин	минуты
MTBE	трет-бутилметилвый эфир
МС	масс-спектрометрия
MW, mw	микроволновая обработка
масса/заряд	соотношение массы и заряда
N, н.	нормальность
N ₂	азот
NaOtBu	Трет-бутоксид натрия
NBS	N-бромсукцинимид
NCS	N-хлорсукцинимид
NIS	N-йодосукцинимид
NEt ₃ , Et ₃ N, TEA	триэтиламин
PDA	Матричный фотодиодный детектор
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
Pd(PPh ₃) ₄	тетракис(трифенилфосфан)палладий(0)
iPrMgCl	Изопропилмагния хлорид
PTSA	<i>p</i> -толуолсульфоновая кислота
PC	реакционная смесь
ОФ	обращенная фаза
Rt	время удерживания
к.т.	комнатная температура
RuPhos	2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил

RuPhos-Pd-G3	(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат
насыщ.	насыщенный
CФХ, SFC	сверхкритическая флюидная хроматография
SQ	Одноквадрупольный
TBAF	фторид тетрабутиламмония
tBME, TBME, TBMe	трет-бутилметилловый эфир
ТБк	терабеккерель
t-BuOH, t-BuOH	<i>трет</i> -бутанол
tBuXPhos-Pd-G3	<i>m</i> BuXPhos-Pd-G3, [(2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
ТСХ	тонкослойная хроматография
T ₃ P	пропилфосфоновый ангидрид
TsCl	тозилхлорид, 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид
СПЖХ	сверхпроизводительная жидкостная хроматография
XPhos	2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил
XPhos-Pd-G3	(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат

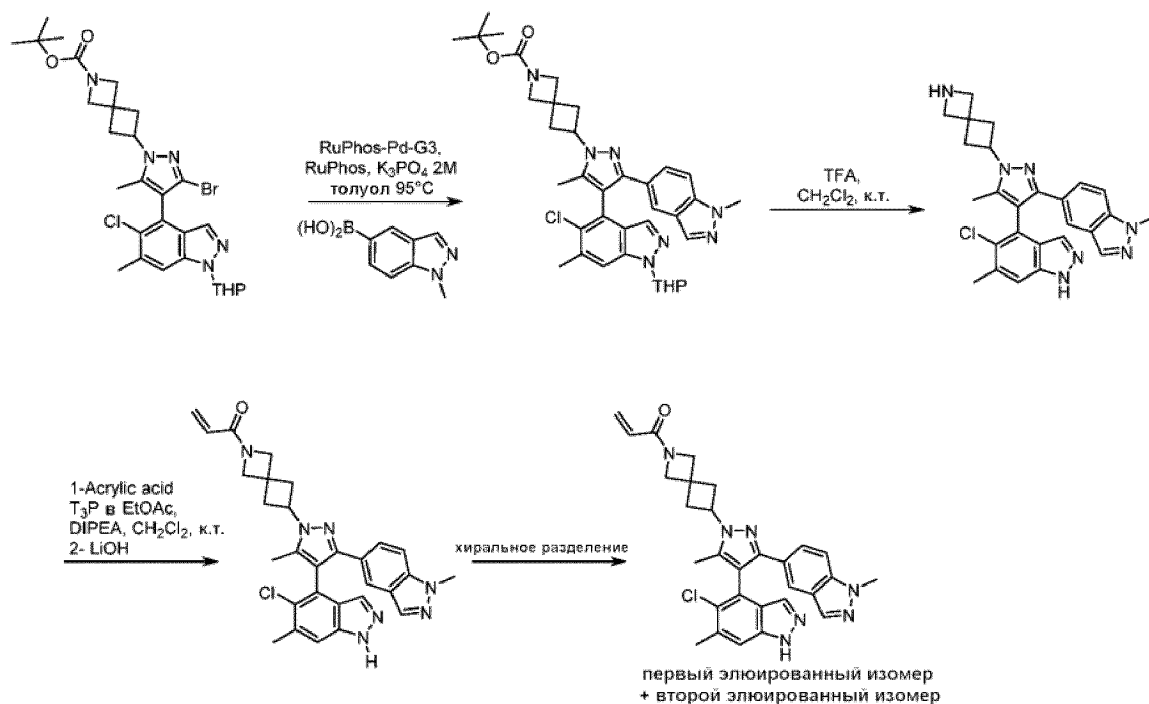
Все исходные материалы, структурные элементы, реагенты, кислоты, основания, обезвоживающие реактивы, растворители и катализаторы, используемые в синтезе соединений настоящего изобретения, можно либо приобрести в продаже, либо их можно получать методами органического синтеза, известными специалисту средней квалификации в данной области техники. Кроме того, соединения настоящего изобретения можно получать способами органического синтеза, известными рядовому специалисту в данной области техники, как показано в следующих примерах.

Структуры конечных продуктов, промежуточных соединений и исходных материалов подтверждены с использованием стандартных аналитических спектральных характеристик, например МС, ИК, ЯМР. Абсолютную стереохимию типичных примеров предпочтительных (наиболее активных) атропоизомеров определяли по рентгеноструктурному анализу комплексов, в которых соответствующие соединения связаны с мутантом KRAS-G12C, или по рентгеноструктурному анализу кристаллов малых молекул. Во всех других случаях, когда рентгеновские структуры невозможно

получить, стереохимию присваивали по аналогии, предполагая, что для каждой пары атропоизомеров атропоизомер, проявляющий наибольшую активность в конкурентном ковалентном анализе, имеет ту же конфигурацию, как и та, которую определили с помощью рентгеновской кристаллографии для типичных примеров, упомянутых выше. Абсолютную стереохимию определяли в соответствии с правилом Кана-Ингольда-Прелога, как показано выше для примера 12а (более активный атропоизомер), который является типичным для других примеров и имеет а(R)-конфигурацию.

Получение конечных соединений.

Способ-1: Схема синтеза



Пример 1а: а-(R)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он или

1-{6-[(4*M*)-4-(5-хлор-6-метил-1*H*-индазол-4-ил)-5-метил-3-(1-метил-1*H*-индазол-5-ил)-1*H*-пиразол-1-ил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил}проп-2-ен-1-он и

Пример 1b: а-(S)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он или

1-{6-[(4*P*)-4-(5-хлор-6-метил-1*H*-индазол-4-ил)-5-метил-3-(1-метил-1*H*-индазол-5-ил)-1*H*-пиразол-1-ил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил}проп-2-ен-1-он

Стадия 1: Трет-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

В колбе на 500 мл в атмосфере аргона суспендировали в толуоле (165 мл): трет-бутил-6-(3-бром-4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (промежуточное соединение С1, 10 г, 16,5 ммоль), (1-метил-1H-индазол-5-ил)бороновую кислоту (6,12 г,

33,1 ммоль), RuPhos (1,16 г, 2,48 ммоль) и RuPhos-Pd-G3 (1,66 г, 1,98 ммоль). Вносили K_3PO_4 (2М, 24,8 мл, 49,6 ммоль), реакционную смесь помещали на предварительно нагретую масляную баню (95°C) и перемешивали в течение 45 мин. Реакционную смесь выливали в насыщ. водный раствор NH_4Cl и экстрагировали, используя EtOAc (x3). Объединенные органические слои промывали насыщ. водным раствором $NaHCO_3$, сушили (разделитель фаз) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток разбавляли, используя THF (50 мл), добавляли SiliaMetS®Thiol (15,9 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч при 40°C. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали и неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: MeOH в CH_2Cl_2 от 0 до 2%), очищенные фракции снова очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: MeOH в CH_2Cl_2 от 0 до 2%), получая указанное в заголовке соединение в виде пены бежевого цвета. СПЖХ-МС-3. Rt=1,23 мин; МС масса/заряд $[M+H]^+$; 656,3/658,3.

Стадия 2: 5-Хлор-6-метил-4-(5-метил-3-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-1-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индазол

TFA (19,4 мл, 251 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-4-ил)-5-метил-3-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (стадия 1, 7,17 г, 10,0 ммоль) в CH_2Cl_2 (33 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение в виде трифторацетата, который использовали без очистки на следующей стадии. СПЖХ-МС-3: Rt=0,74 мин; МС масса/заряд $[M+H]^+$; 472,3/474,3.

Стадия 3: 1-(6-(4-(5-Хлор-6-метил-1Н-индазол-4-ил)-5-метил-3-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он

Смесь акриловой кислоты (0,69 мл, 10,1 ммоль), ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50% в EtOAc, 5,94 мл, 7,53 ммоль) и DIPEA (21,6 мл, 126 ммоль) в CH_2Cl_2 (80 мл) перемешивали в течение 20 мин при к.т., а затем добавляли (капельная воронка) к охлажденному на льду раствору 5-хлор-6-метил-4-(5-метил-3-(1-метил-1Н-индазола) -5-ил)-1-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индазолтрифторацетата (стадия 2, 6,30 ммоль) в CH_2Cl_2 (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в атмосфере азота в течение 15 мин. Реакционную смесь выливали в насыщ. водн. раствор $NaHCO_3$ и экстрагировали, используя CH_2Cl_2 (x3). Объединенные органические слои сушили (разделитель фаз) и концентрировали. Неочищенный остаток разбавляли, используя THF (60 мл), и добавляли LiOH (2 н., 15,7 мл, 31,5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин до исчезновения (по данным СПЖХ) побочного продукта, образующегося в результате реакции акрилоилхлорида со свободной группой NH индазола, затем выливали в насыщ. водный раствор $NaHCO_3$ и экстрагировали, используя CH_2Cl_2 (3x). Объединенные органические слои сушили (разделитель фаз) и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с

нормальной фазой (элюент: MeOH в CH₂Cl₂ от 0 до 5%), получая указанное в заголовке соединение. Изомеры разделяли с помощью хиральной СФХ (Х-СФХ-1; подвижная фаза: CO₂/[IPA+0,1% Et₃N]: 69/31), получая пример 1a: а(R)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-

азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он в качестве второго пика элюирования (белый порошок): ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 13,1 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,96-2,86 (m, 2H), 2,83-2,78 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); UPLC-MS-4: Rt=4,22 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺ 526,3/528,3; C-SFC-3 (подвижная фаза: CO₂/[IPA+0,1% Et₃N]: 67/33): Rt=2,23 мин. Во всем этом описании соединение примера 1a также упоминается как «соединение X».

Другой изомер примера 1b; а(S)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он получали в качестве первого пика элюирования: Х-СФХ-3 (подвижная фаза: CO₂/[IPA+0,1% Et₃N]: 67/33): Rt=1,55 мин.

Способ-1a: аналогичен способу-1, за исключением того, что стадию 2 выполняли, как описано ниже:

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (стадия 1, 1,66 г, 2,10 ммоль) в диоксане (40 мл) добавляли серную кислоту (3,30 мл, 42,0 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь разбавляли водой, нейтрализовали насыщ. водн. раствором NaHCO₃ (до pH 8-9), экстрагировали н-бутанолом (x2) и объединенные органические экстракты промывали водой (x2), сушили (разделитель фаз) и упаривали. Неочищенный материал 5-хлор-6-метил-4-(5-метил-3-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-1-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазола сушили в течение ночи в глубоком вакууме и использовали без очистки на следующей стадии.

Примечание: для некоторых примеров в таблице 1 и в таблице 2 для экстракции вместо н-бутанола можно использовать CH₂Cl₂.

Способ-1b: аналогичен способу-1, за исключением того, что стадию 3 выполняли, как описано ниже:

К охлажденному льдом раствору 5-хлор-6-метил-4-(5-метил-3-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-1-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индазол (трифторацетат (стадия 2) или свободное основание (стадия 2, способ-1a), 0,25 ммоль) в THF (4 мл) в атмосфере аргона добавляли NaHCO₃ (516 мг, 6,14 ммоль), H₂O (0,20 мл) и акрилоилхлорид (0,026 мл, 0,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 60 мин при 0°C. Затем вносили LiOH (2 М в воде, 4,91 мл, 9,83 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C до исчезновения (по данным СПЖХ) побочного продукта реакции акрилоилхлорида с NH в индазоле. Добавляли насыщ. водный раствор NaHCO₃, слои разделяли и водный слой экстрагировали, используя CH₂Cl₂ (2x). Объединенные

органические экстракты промывали насыщ. водным раствором NaHCO_3 , сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: MeOH в CH_2Cl_2 от 0 до 9%), получая 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он.

Способ-1c: аналогичен способу-1, за исключением того, что на стадии 1 вместо Ruphos и RuPhos-Pd-G3 использовали XPhos и XPhos-Pd-G2.

Способ-1d: аналогичен способу-1, за исключением того, что на стадии 1 вместо толуола использовали диоксан.

Способ-1e: аналогичен способу-1, за исключением того, что на стадии 1 использовали Na_2CO_3 (2 М, 3 экв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,1 экв.) и диоксан вместо K_3PO_4 , RuPhos, RuPhos-Pd-G3 и толуола.

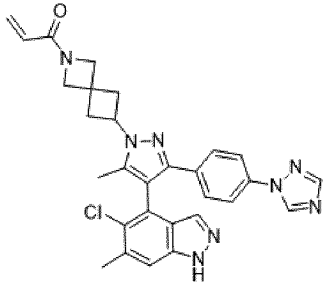
Способ-1f: аналогичен способу-1 за исключением того, что на стадии 1 твердый Na_2CO_3 (3 экв.) использовали вместо K_3PO_4 , а также добавляли H_2O (10% об./об. толуола).

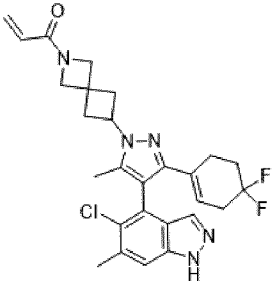
Способ-1j: аналогичен способу-1, за исключением того, что стадию 3 выполняли, используя Et_3N и акрилоилхлорид в CH_2Cl_2 аналогично тому, как описано в методе 9, стадия 3.

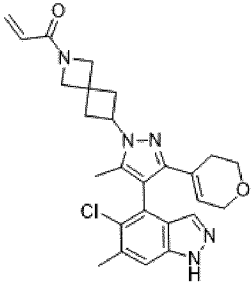
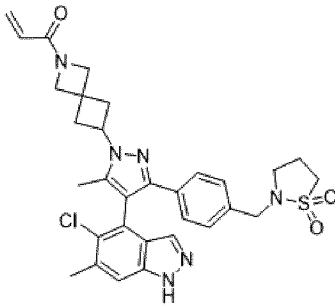
Способ-1k: аналогичен способу-1, за исключением того, что стадию 3 выполняли, используя $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ и акрилоилхлорид в CH_2Cl_2 , как описано в способе-9, стадия 3.

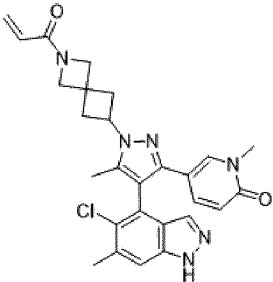
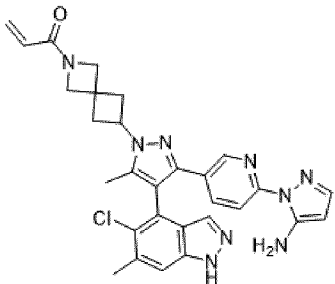
Следующие примеры 2-44, приведенные в таблице 1, получали, применяя способы, аналогичные способу 1, из промежуточных соединений (на стадии 1), описанных в разделе синтеза промежуточных соединений или имеющихся в продаже.

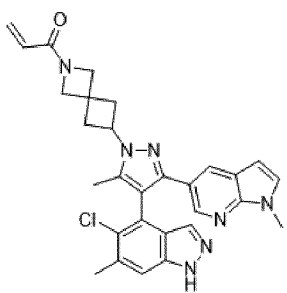
Таблица 1

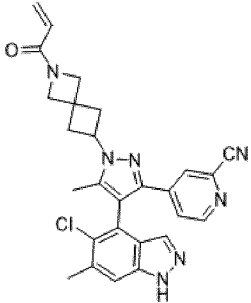
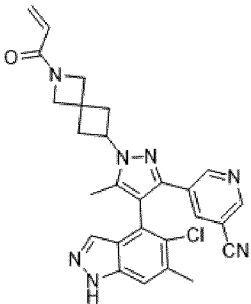
Пример	Структура	Способ, промежуточные продукты (на стадии 1), используемые условия хирального разделения и порядок элюирования	Данные для охарактеризации
2a/2b		Получали из 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазола	Пример 2a: ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 13,1 (s, 1H), 9,17 (s, 1H) 8,19 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 6,33 (m, 1H), 6,11 (m,

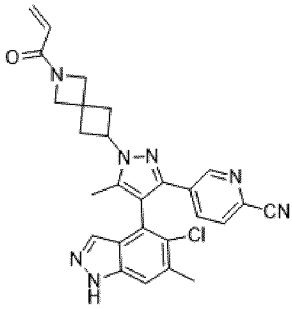
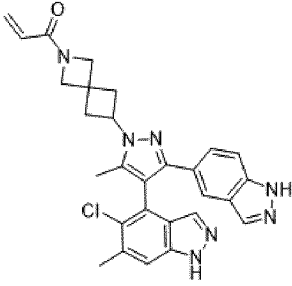
	1-(6-(3-(4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	(стадия 1), используя способ- 1b и X-СФХ-2 (подвижная фаза: CO ₂ /IPA 65/35): Пример 2a=2 ^{ой} элюируемый изомер, пример 2b=1 ^{ый} элюируемый изомер	1H), 5,68 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 2,94-2,86 (m, 2H), 2,83-2,78 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); UPLC-MS-12: Rt=4,07 минуты; MS масса/заряд [M+H] ⁺ : 539,2/541,2; C-SFC-3 (подвижная фаза: CO ₂ /IPA 65/35): Rt=3,13 мин, пример 2b: X-СФХ-3 (подвижная фаза: CO ₂ /IPA 65/35): Rt=1,68 мин.
3a/3b	 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Получали из [1227068-84-9] (стадия 1), используя способ- 1b, с и X-ВЭЖХ-21 (подвижная фаза: гексан/IPA 88/12; расход: 18 мл/мин; УФ: 220 нМ): Пример 3a=2 ^{ой} элюируемый изомер, пример 3b=1 ^{ый} элюируемый изомер	Пример 3a: ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,14 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,36 (m, 1H), 6,14 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 5,23 (m, 1H), 4,87-4,81 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 2,82-2,76 (m, 4H), 2,56 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,38-2,25 (m, 2H), 2,09-1,98 (m, 2H), 1,95 (s, 3H); LCMS-2: Rt=1,69 минуты; MS масса/заряд [M+H] ⁺ : 512,3/514,3; C-HPLC-22 (подвижная фаза: гексан/IPA 80/20; УФ 220 нМ): Rt=10,7 мин, пример 3b: X-ВЭЖХ-22 (подвижная фаза: гексан/IPA 80/20; УФ 220 нМ): Rt=8,94 мин.

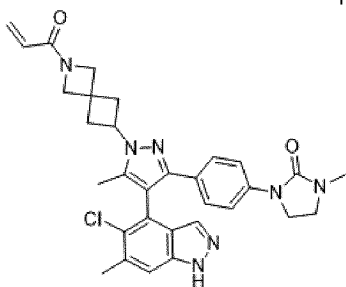
4a/4b	 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1Н-индазол-4-ил)-3-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Получали из [287944-16-5] (стадия 1), используя способ-1b и X-СФХ-14 (подвижная фаза: CO₂/MeOH 80/20; УФ: 240 нМ): Пример 4a=2^{ой} элюируемый изомер, пример 4b=1^{ый} элюируемый изомер	Пример 4a: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,15 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,36 (m, 1H), 6,14 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 5,33 (m, 1H), 4,86-4,80 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,91-3,77 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 2,81-2,76 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 2,34 (m, 2H), 1,95 (s, 3H); LCMS-4: Rt=4,29 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺: 477,2/479,2; C-SFC-15 (подвижная фаза: CO₂/MeOH 65/35; УФ: 240 нМ): Rt=3,32 мин, пример 4b: X-СФХ-15 (подвижная фаза: CO₂/MeOH 65/35; УФ: 240 нМ): Rt=2,11 мин.
5a/5b	 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1Н-индазол-4-ил)-3-(4-((1,1-диоксидоизотиазолидин-2-ил)метил)фенил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Получали из 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)изотиазолидин-1,1-диоксида (промежуточное соединение В1) (стадия 1), используя способ-1b и X-СФХ-17 (подвижная фаза: CO₂/MeOH 70/30; УФ: 257 нМ); Пример 5a=2^{ой}	Пример 5a: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,14 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 6,32 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 5,67 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,9-2,8 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 2,00 (s, 3H); LCMS-2: Rt=1,52 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺: 605,5/607,5; C-SFC-18 (подвижная фаза:

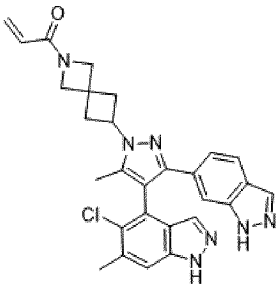
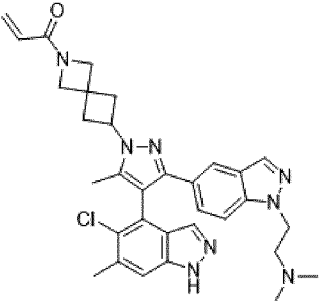
		элюируемый изомер, пример 5b=1 ^{ый} элюируемый изомер	CO ₂ /MeOH 55/45; УФ: (257 нМ): Rt=8,08 мин, пример 5b: X-СФХ-18 (подвижная фаза: CO ₂ /MeOH 55/45; УФ: 257 нМ): Rt=6,32 мин.
6a/6b	 5-(1-(2-акрилоил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-он	Получали из [1002309-52-5] (стадия 1), используя способ-1b, с и X-СФХ-16 (подвижная фаза: CO ₂ /MeOH 75/25; УФ: 260 нМ); Пример 6a=2 ^{ой} элюируемый изомер, пример 6b=1 ^{ый} элюируемый изомер	Пример 6a: ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,21 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,18-6,10 (m, 2H), 5,71 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,86-2,78 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,01 (s, 3H); LCMS-2: Rt=1,44 минуты; MS масса/заряд [M+H] ⁺ : 503,4/505,4; C-SFC-18 (подвижная фаза: CO ₂ /MeOH 65/35; УФ: (260 нМ): Rt=8,63 мин, пример 6b: SFC-18 (подвижная фаза: CO ₂ /MeOH 65/35, УФ: 260 нМ): Rt=6,99 мин.
7a/7b	 1-(6-(3-(6-(5-амино-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-ил)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)карбамат	Получали из <i>трет</i> -бутил-(1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)карбамат (промежуточное соединение В3) (стадия 1),	Пример 7a: ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,19 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,62 (s, 2H), 6,36 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 2,88-2,80 (m, 4H), 2,05

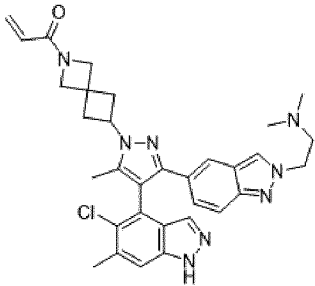
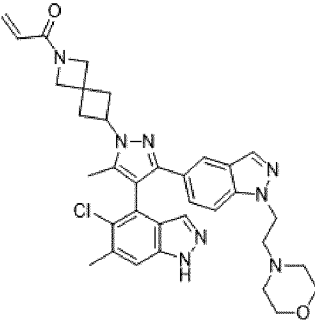
	пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	используя способ-1b и X-ВЭЖХ-23 (подвижная фаза: гексан/IPA/ACN 60/28/12; расход: 18 мл/мин; УФ: 272 нМ): Пример 7a=1^{бий} элюируемый изомер, пример 7b=2^{ой} элюируемый изомер	(s, 3H); LCMS-2: Rt=1,57 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺: 554,5/556,5; C-HPLC-24 (подвижная фаза: градиент гексан/IPA/ACN 70/15/15; УФ: 272 нМ): Rt=9,03 мин, Пример 7b: ВЭЖХ-24 (подвижная фаза: градиент гексан/IPA/ACN 70/15/15; УФ: 272 нМ): Rt=11,01 мин.
8a/8b	 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Получали из [1220696-34-3] (стадия 1), используя способ-1b и X-ВЭЖХ-25 (подвижная фаза: гексан/IPA/ACN 60/28/12; УФ: 248 нМ): Пример 8a=1^{бий} элюируемый изомер, пример 8b=2^{ий} элюируемый изомер	Пример 8a: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,12 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 6,36-6,29 (m, 2H), 6,13 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,91-2,80 (m, 4H), 2,04 (s, 3H); LCMS-2: Rt=1,54 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺: 526,5/528,5; C-HPLC-26 (подвижная фаза: градиент гексан/IPA; УФ: 248 нМ): Rt=12,6 мин, Пример 8b: ВЭЖХ-26 (подвижная фаза: градиент гексан/IPA; УФ: 248 нМ): Rt=13,8 мин.

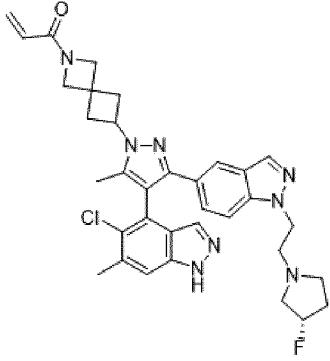
9a/9b	 4-(1-(2-акрилоил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-4-(5-хлор-6-метил-1Н-индазол-4-ил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил)пиколинитрил	Получали из пинаколового эфира 2-цианопиридин-4-бороновой кислоты (стадия 1), используя способ-1b и X-СФХ-17 (подвижная фаза: CO₂/MeOH 70/30; УФ: 212 нМ): Пример 9a=1^{ый} элюируемый изомер, пример 9b=2^{ый} элюируемый изомер	Пример 9a: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,27 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 2,91-2,80 (m, 4H), 2,05 (s, 3H); LCMS-2: Rt=1,66 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺: 498,5/500,5; C-SFC-18 (подвижная фаза: CO₂/MeOH 60/40; УФ: 212 нМ): Rt=3,22 мин. Пример 9b: X-СФХ-18 (подвижная фаза: CO₂/MeOH 60/40; УФ: 212 нМ): Rt=3,95 мин.
10a/10b	 5-(1-(2-акрилоил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-4-(5-хлор-6-метил-1Н-индазол-4-ил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил)никотинитрил	Получали из пинаколового эфира 2-цианопиридин-5-бороновой кислоты (стадия 1), используя способ-1b, d и X-ВЭЖХ-27 (подвижная фаза: гексан/РА/MeOH 60/12/28; УФ 265 нМ): Пример 10a=2^{ой} элюируемый изомер, пример	Пример 10a: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,27 (s, 1H), 8,82 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 2,88-2,80 (m, 4H), 2,03 (s, 3H); LCMS-2: Rt=1,57 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺: 498,7/500,7; C-SFC-19 (подвижная фаза: CO₂/MeOH 55/45; УФ: 260

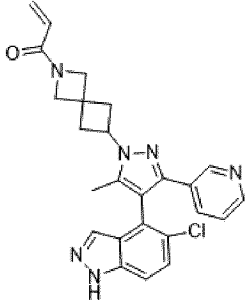
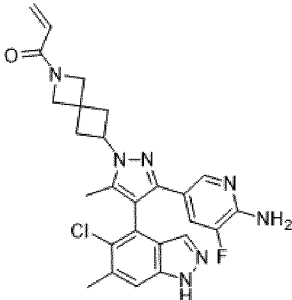
		10b=1 ^{бий} элюируемый изомер	нМ): Rt=9,79 мин, Пример 10b: X-СФХ-19 (подвижная фаза: CO ₂ /MeOH 55/45; УФ: 260 нМ): Rt=8,37 мин.
11a/11b	 5-(1-(2-акрилоил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)пиколинонитрил	Получали из 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинонитрила (стадия 1), используя способ-1, b, e и X-ВЭЖХ-27 (подвижная фаза: гексан/ИРА/MeOH 50/25/25; УФ: 298 нМ): Пример 11a=2 ^{ой} элюируемый изомер, пример 11b=1 ^{бий} элюируемый изомер	Пример 11a: ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,27 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,14 (m, 1H), 5,71 (m, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 2,92-2,84 (m, 4H), 2,07 (s, 3H); LCMS-2: Rt=1,59 минуты; MS масса/заряд [M+H] ⁺ : 498,7/500,7; C-HPLC-20 (подвижная фаза: гексан/ИРА/MeOH 50/25/25; УФ 298 нМ); Rt=17,7 мин, Пример 11b: X-ВЭЖХ-20 (подвижная фаза: гексан/ИРА/MeOH 50/25/25; УФ 296 нМ); Rt=15,6 мин.
12a/12b	 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-индазол-4-ил	Получали из 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (стадия 1), используя способ-1b и X-ВЭЖХ-30 (подвижная фаза: гептан/CH ₂ Cl ₂ /EtO	Пример 12a: ¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,1 (s, 1H), 12,9 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,34-7,29 (m, 2H), 6,32 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 2,95-2,86 (m, 2H), 2,82-2,76 (m, 2H),

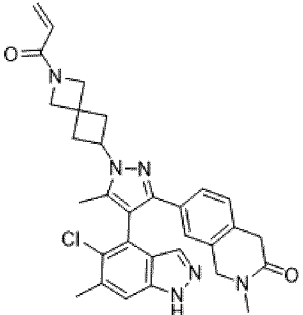
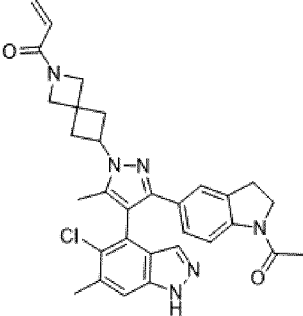
	пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Н 55/30/15+0,05% Et₃N); Пример 12a=2^{ой} элюируемый изомер, пример 12b=1^{ый} элюируемый изомер	2,54 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); UPLC-MS-4: Rt=3,98 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺: 512,2/514,2; C-HPLC-20 (подвижная фаза: гептан/CH₂Cl₂/EtOH 55/30/15+0,1% Et₃N): Rt=18,7 мин, Пример 12b X-BЭЖХ-20 (подвижная фаза: гептан/CH₂Cl₂/EtOH 55/30/15+0,1% Et₃N): Rt=14,5 мин.
13a/13b	 1-(4-(1-(2-акрилоил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)фенил)-3-метилимидазолидин-2-он	Получали, используя способ-1a, b из 1-метил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)имидазол идин-2-она (промежуточное соединение В4) (стадия 1) и X-СФХ-2 (подвижная фаза: CO₂/IPA 55/45): Пример 13a=2^{ой} элюируемый изомер, пример 13b=1^{ый} элюируемый изомер	Пример 13a: ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 13,1 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 6,33 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,67 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,92-2,83 (m, 2H), 2,82-2,77 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,00 (s, 3H); UPLC-MS-6: Rt=0,90 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺: 570,2/572,2; C-SFC-3 (подвижная фаза: CO₂/IPA 55/45): Rt=2,01 мин, Пример 13b: X-СФХ-3 (подвижная фаза: CO₂/IPA 55/45): Rt=0,98 мин.

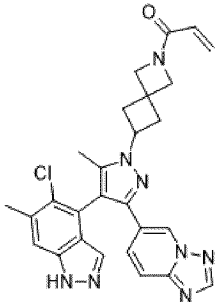
14	 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(1H-индазол-6-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Получали, используя способе, j из (1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-6-ил)бороновой кислоты (промежуточное соединение В21)(стадия 1)	Example 14a: ^1H ЯМР (600 МГц, MeOH- d_4) δ 7,93 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 5,77 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,12-3,05 (m, 2H), 2,93-2,89 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,11 (s, 1,5H), 2,13 (s, 1,5H); UPLC-MS-1: Rt=0,91 минуты; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$: 512,3/514,3.
15a/15b	 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(1-(2-(диметиламино)этил)-1H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Получали, используя способе, k из N, N-диметил-2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-1-ил) этан-1-амин (промежуточное соединение В5) (стадия 1) и X-ВЭЖХ-1 (подвижная фаза: Гептан/ CH_2Cl_2 /EtOH/ Et_3N 60/30/10/0,05): Пример 15a=2 ^{ой} элюируемый изомер, пример	Пример 15a: ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 13,13 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,38 (t, 2H), 4,33 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 2,95-2,87 (m, 2H), 2,82-2,78 (m, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), 2,03 (s, 3H); UPLC-MS-1: Rt=0,77 минуты; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$: 583,4/585,4; C-HPLC-20 (подвижная фаза: Гептан/ CH_2Cl_2 /EtOH/ Et_3N 60/30/10/0,05): Rt=23,8 мин, Пример 15b: X-ВЭЖХ-20

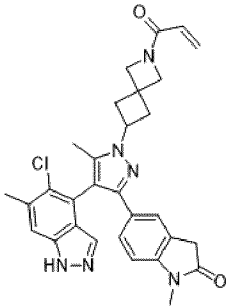
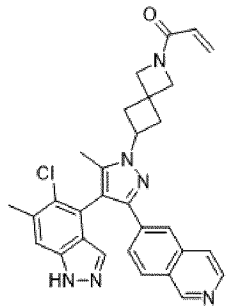
		15b=1 ^{бий} элюируемый изомер	(подвижная фаза: Гептан/CH ₂ Cl ₂ /EtOH/Et ₃ N 60/30/10/0,05): Rt=19,2 мин.
16a/16b	 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(2-(диметиламино)этил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Получали, используя способ 1e, j из N, N-диметил-2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-индазол-2-ил)этан-1-амин (промежуточное соединение В6) (стадия 1) и X-СФХ-7 (подвижная фаза: CO₂/[MeOH+0,1% Et₃N] 55/45): Пример 16a=2^{ой} элюируемый изомер, пример 16b=1^{бий} элюируемый изомер	Пример 16a: ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 13,12 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,40-7,39 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,40-4,38 (m, 3H), 4,33 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 2,95-2,87 (m, 2H), 2,81-2,77 (m, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,13 (s, 6H), 2,02 (s, 3H); UPLC-MS-1: Rt=0,78 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺: 583,5/585,5; C-SFC-8 (подвижная фаза: CO₂/[MeOH+0,1% Et₃N] 55/45): Rt=3,53 мин. Пример 16b: X-СФХ-8 (подвижная фаза: CO₂/[MeOH+0,1% Et₃N] 55/45): Rt=2,20 мин.
17a/17b	 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(1-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он)этил)морфолина	Получали, используя способ 1b из 4-(2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-1-ил)этил)морфолина (промежуточное соединение	Пример 17a: ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 13,12 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,27 (dd, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,41 (t, 2H), 4,40 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,45-3,42

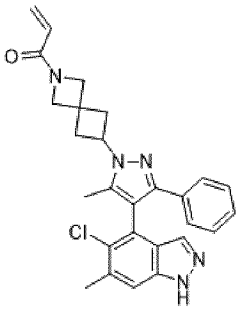
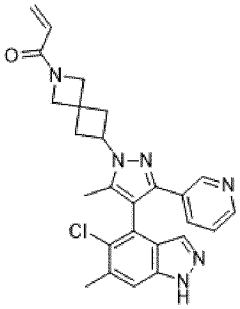
	морфолиноэтил)-1H-индазол-5-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	В7)(стадия 1) и X-СФХ-1 (подвижная фаза: CO ₂ /[EtOH+0,1% Et ₃ N] 72/28): Пример 17a=2 ^{ой} элюируемый изомер, пример 17b=1 ^{ый} элюируемый изомер	(m, 4H), 2,95-2,87 (m, 2H), 2,83-2,77 (m, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,36 (m, 4H), 2,12 (s, 3H); UPLC-MS-10: Rt=0,79 минуты; MS масса/заряд [M+H] ⁺ : 625,2/627,2; C-SFC-3 (подвижная фаза: CO ₂ /[EtOH+0,1% Et ₃ N] 70/30): Rt=4,20 мин, пример 17b: X-СФХ-3 (подвижная фаза: CO ₂ /[EtOH+0,1% Et ₃ N] 70/30): Rt=2,96 мин.
18a/18b	 (S)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(1-(2-(3-фторпирролидин-1-ил)этил)-1H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Получали, используя способ-1b из (S)-1-(2-(3-фторпирролидин-1-ил)этил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (промежуточное соединение В8)(стадия 1) и X-СФХ-1 (подвижная фаза: CO ₂ /[IPA+0,1% Et ₃ N] 72/28): Пример 18a=2 ^{ой} элюируемый изомер, пример 18b=1 ^{ый} элюируемый изомер	Пример 18a: ¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,12 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 5,17-5,05 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,41 (t, 2H), 4,40 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 2,95-2,72 (m, 8H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,29 (m, 1H), 2,07-1,96 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,82-1,72 (m, 1H); UPLC-MS-3: Rt=0,77 минуты; MS масса/заряд [M+H] ⁺ : 627,4/629,4; C-SFC-3 (подвижная фаза: CO ₂ /[IPA+0,1% Et ₃ N] 70/30): Rt=4,26 мин, Пример 18b: X-СФХ-3

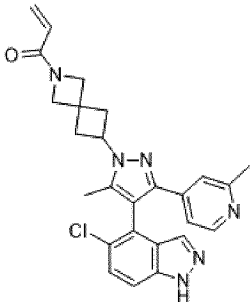
			(подвижная фаза: CO ₂ /[IPA+0,1% Et ₃ N] 70/30): Rt=3,41 мин.
19a/19b	 1-(6-(4-(5-хлор-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Получали, используя способ-1b, е из пинаколового эфира 3-пиридинбороновой кислоты и промежуточного соединения C5 (стадия 1) и X-СФХ-2 (подвижная фаза: IPA/CO₂ 30:70): Пример 19a=1^{ый} элюируемый изомер, пример 19b=2^й элюируемый изомер	Пример 19a: ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 13,35 (s, 1H), 8,35 (s, 2H), 7,53-7,63 (m, 3H), 7,48 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,31 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 2,76-2,94 (m, 4H), 2,06 (s, 3H); UPLC-MS-1: Rt=0,83 минуты, MS масса/заряд [M+H]⁺: 459,1/461,1; C-SFC-3 (подвижная фаза: IPA/CO₂ 30:70): Rt=2,05 мин, Пример 19b: X-СФХ-3 (подвижная фаза: IPA/CO₂ 30:70): Rt=2,92 мин.
20a/20b	 1-(6-(3-(6-амино-5-фторпиридин-3-ил)-4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Получали из [944401-75-6] (стадия 1), используя способ-1b, е и X-СФХ-2 (подвижная фаза: IPA/CO₂ 35:65): Пример 20a=1^{ый} элюируемый изомер, пример 20b=2^й элюируемый изомер	Пример 20a: ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 13,35 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,18 (s, 2H), 6,10 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 2,81-2,91 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,00 (s, 3H); UPLC-MS-1: Rt=0,87 минуты, MS масса/заряд [M+H]⁺:

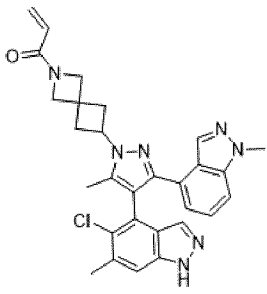
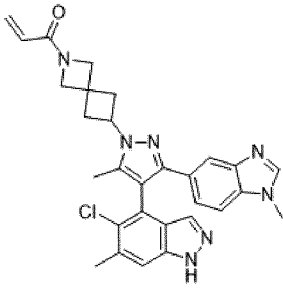
			506,3/508,3; C-SFC-3 (подвижная фаза: IPA/CO ₂ 35:65): Rt=1,46 мин, Пример 20b: X-СФХ-3 (подвижная фаза: IPA/CO ₂ 35:65): Rt=2,07 мин.
21a/21b	 7-(1-(2-акрилоил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-метил-1,4-дигидроизохинолин-3(2H)-он	Получали из промежуточного продукта В9 (стадия 1), используя способ-1b, е и X-СФХ-4 (подвижная фаза: IPA/CO ₂ 35:65): Пример 21a=2 ^{ой} элюируемый изомер, пример 21b=1 ^{ый} элюируемый изомер	Пример 21a: ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,11 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,87 (m, 2H), 6,32 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,39 (s, 2,6H), 4,31 (s, 1H), 4,16 (s, 0,4H), 4,10 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,40 (s, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,73-2,94 (m, 4H), 2,01 (s, 3H); UPLC-MS-7: Rt=0,81 минуты, MS масса/заряд [M+H] ⁺ : 555,2/557,2; C-SFC-3 (подвижная фаза: IPA/CO ₂ 33:67): Rt=3,16 мин, Пример 21b: X-СФХ-3 (подвижная фаза: IPA/CO ₂ 33:67): Rt=2,24 мин.
22a/22b	 1-(6-(3-(1-ацетилиндолин-5-ил)-4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-метил-1,4-дигидроизохинолин-3(2H)-он	Получали из 1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-1-ил)этан-1-он (стадия 1), используя способ-1e, k и X-СФХ-2	Пример 22a: ¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,11 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,31 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,97-4,05 (m, 3H), 2,95-3,07 (m, 2H), 2,81-2,93 (m,

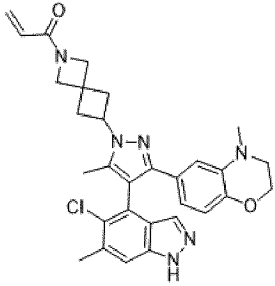
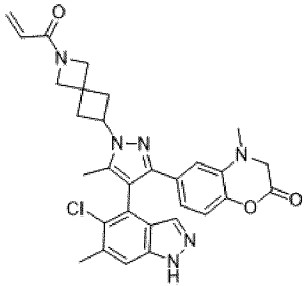
	индазол-4-ил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	(подвижная фаза: IPA/CO ₂ 35:65): Пример 22a=2 ^{ой} элюируемый изомер, пример 22b=1 ^{ый} элюируемый изомер	2H), 2,77 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,00 (s, 3H); UPLC-MS-2: Rt=4,56 минуты, MS масса/заряд [M+H] ⁺ : 555,4/557,4; C-SFC-3 (подвижная фаза: IPA/CO ₂ 35:65): Rt=3,26 мин, Пример 22b: X-СФХ-3 (подвижная фаза: IPA/CO ₂ 35:65): Rt=2,03 мин.
23a/23b	 1-(6-(3-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-4-(5-хлор-6-метил-1Н-индазол-4-ил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Получали из [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-илбороновой кислоты (стадия 1), используя способ-1b, f и X-СФХ-12 (подвижная фаза: MeOH/CO ₂ 30:70): Пример 23a=1 ^{ый} элюируемый изомер, пример 23b=2 ^й элюируемый изомер	Пример 23a: ¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,19 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 2,76-2,94 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); UPLC-MS-2: Rt=3,82 минуты, MS масса/заряд [M+H] ⁺ : 513,3/515,3; C-SFC-13 (подвижная фаза: MeOH/CO ₂ 40:60): Rt=6,62 мин, Пример 23b: X-СФХ-13 (подвижная фаза: MeOH/CO ₂ 40:60): Rt=7,84 мин.

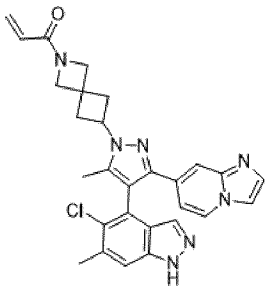
24a/24b	 5-(1-(2-акрилоил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)-1-метилиндолин-2-он	Получали из промежуточного соединения В10, используя способ-1b, f и X-СФХ-2 (IPA/CO₂ 35:65): Пример 24a=2^{ой} элюируемый изомер, пример 24b=1^{ый} элюируемый изомер	Пример 24a: ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 13,12 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,81-2,93 (m, 2H), 2,72-2,81 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,00 (s, 3H); UPLC-MS-2: Rt=4,43 минуты, MS масса/заряд [M+H]⁺ 541,4/543,3; C-SFC-3 (подвижная фаза: IPA/CO₂ 35:65): Rt=2,11 мин, Пример 24b: X-СФХ-3 (подвижная фаза: IPA/CO₂ 35:65): Rt=1,49 мин.
25a/25b	 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(изохинолин-6-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Получали из 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолина [675576-26-8] (стадия 1), используя способ-1a, b,e и X-ВЭЖХ-1 (подвижная фаза: н-гептан/DCM/MeOH /Et₃N 50:30:20:0,05): Пример 25a=2^{ой}	Пример 25a: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,15 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,38 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 2,77-3,00 (m, 4H), 2,07 (s, 3H); UPLC-MS-1: Rt=0,87 минуты, MS масса/заряд [M+H]⁺: 522,9/524,8; C-HPLC-20

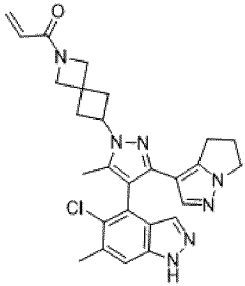
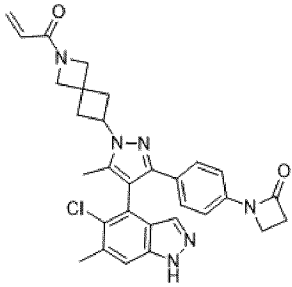
		элюируемый изомер, пример 25b=1 ^{ый} элюируемый изомер	(подвижная фаза: н- гептан/DCM/MeOH/DEA 50:25:25:0,05): Rt=11,70 мин, Пример 25b: X-ВЭЖХ-20 (подвижная фаза: н- гептан/DCM/MeOH/DEA 50:25:25:0,05): Rt=10,06 мин.
26a/26b	 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Получали, используя способ- 1a, b из фенилбороновой кислоты (стадия 1) и X-СФХ-4 (подвижная фаза: CO ₂ /IPA: 70/30): Пример 26a=2 ^{ой} элюируемый изомер, пример 26b=1 ^{ый} элюируемый изомер	Пример 26a: ¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,13 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,28-7,22 (m, 2H), 7,16 (m, 3H), 6,45-6,23 (m, 1H), 6,18-6,08 (m, 1H), 5,75-5,63 (m, 1H), 5,02-4,83 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 2,96-2,73 (m, 4H), 2,02 (s, 3H); UPLC-MS 6: Rt=1,02 минуты; MS масса/заряд [M+H] ⁺ : 472,2/474,1; C- SFC-3 (подвижная фаза: CO ₂ /IPA 70/30): Rt=2,10 мин, Пример 26b: X-СФХ-3 (подвижная фаза: CO ₂ /IPA 70/30): Rt=1,64 мин.
27a/27b		Получали, используя способ- 1a, b из (пиридин- 3-ил)бороновой кислоты (стадия 1) и X-ВЭЖХ-17	Пример 27a: ¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,20 (s, 1H), 8,45-8,20 (m, 2H), 7,65- 7,60 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 6,38-6,24 (m, 1H), 6,16-

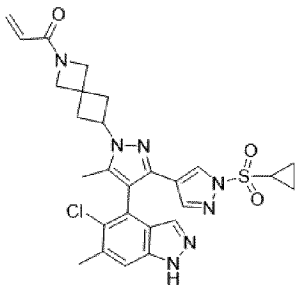
	1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	(подвижная фаза: гептан/TBME/[EtOH 0,05% + Et ₃ N]: 60/20/20): Пример 27a=1 ^{ый} элюируемый изомер, пример 27b=2 ^{ой} элюируемый изомер	6,05 (m, 1H), 5,72-5,60 (m, 1H), 5,01-4,85 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,00-2,76 (m, 4H), 2,04 (s, 3H); UPLC-MS 1: Rt=0,89 минуты; MS масса/заряд [M+H] ⁺ : 473,2/475,2; C-HPLC-7 (подвижная фаза: гептан/DCM/[EtOH+0,05% Et ₃ N]: 70/20/10): Rt=21,6 мин, Пример 27b: X-BЭЖХ-7 (подвижная фаза: гептан/DCM/[EtOH 0,05% Et ₃ N] 70/20/10): Rt=31,6 мин.
28a/28b	 1-(6-(4-(5-хлор-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Получали, используя способ-1a, b из (2-метилпиридин-4-ил)бороновой кислоты и промежуточного соединения C5 (стадия 1) и X-BЭЖХ-1 (подвижная фаза: гептан/EtOH 1:1): Пример 28a=2 ^{ой} элюируемый изомер, пример 28b=1 ^{ый} элюируемый изомер	Пример 28a: ¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,36 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,78 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,8 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 2,92-2,77 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); UPLC-MS 1: Rt=0,73 минуты; MS масса/заряд [M+H] ⁺ : 473,5/475,5; X-BЭЖХ-3 (подвижная фаза: гептан/EtOH 1:1): Rt=7,53 мин, Пример 28b: X-BЭЖХ-3

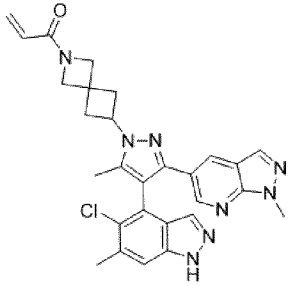
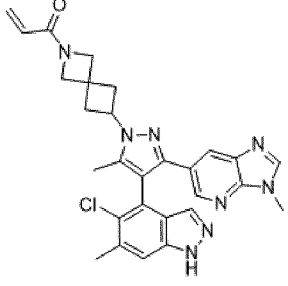
			(подвижная фаза: гептан/EtOH 1:1): Rt=5,11 мин.
29a/29b	 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(1-метил-1H-индазол-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Получали, используя способ-1а, b из (1-метил-1H-индазол-4-ил)бороновой кислоты (стадия 1) и X-СФХ-2 (подвижная фаза: CO₂/[EtOH+0,25% Et₃N] 65/35): Пример 29a=1^{ый} элюируемый изомер, пример 29b=2^{ой} элюируемый изомер	Пример 29a: ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 13,11 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,99-2,81 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); UPLC-MS-1: Rt=1,01 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺: 526,2/528,1; C-SFC-3 (подвижная фаза: CO₂/[EtOH+0,10% Et₃N] 68/32): Rt=2,29 мин, Пример 29b: X-СФХ-3 (подвижная фаза: CO₂/[EtOH+0,10% Et₃N]: 68/32): Rt=2,76 мин.
30a/30b	 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-	Получали, используя способ-1а, b из (1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)бороновой кислоты (стадия 1) и X-СФХ-2 (подвижная фаза: CO₂/ИРА 65/35): Пример 30a=2^{ой}	Пример 30a: ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 13,12 (s, 1H), 8,09-8,01 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,44 -7,28 (m, 4H), 6,40-6,26 (m, 1H), 6,17-6,06 (m, 1H), 5,77-5,57 (m, 1H), 4,97-4,80 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,75 (d, 3H), 3,01-2,74 (m, 4H), 2,03 (s, 3H); UPLC-MS-4;

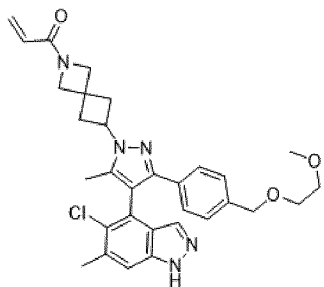
	ил)-1H-пиразол-1-ил)- 2-азаспиро[3.3]гептан- 2-ил)проп-2-ен-1-он	элюируемый изомер, пример 30b=1 ^{ый} элюируемый изомер	Rt=3,73 минуты; MS масса/заряд [M+H] ⁺ : 526,3/528,3; C-SFC-3 (подвижная фаза: CO ₂ /IPA 65/35): Rt=2,58 мин, Пример 30b: X-CФХ-3 (подвижная фаза: CO ₂ /IPA 65/35): Rt=1,58 мин.
31a/31b	 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Получали из 4-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазина (промежуточное соединение В11) (стадия 1), используя способ-1a, b и X-CФХ-2 (подвижная фаза: CO ₂ /IPA 65/35): Пример 31a=2 ^{ой} элюируемый изомер, пример 31b=1 ^{ый} элюируемый изомер	Пример 31a: ¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,13 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,52-6,42 (m, 2H), 6,32 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,16-4,11 (m, 2H), 4,09 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,14-3,02 (m, 2H), 2,92-2,73 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,30 (s, 1,5H), 2,29 (s, 1,5H), 1,99 (s, 3H); UPLC-MS-4; Rt=5,00 минуты; MS масса/заряд [M+H] ⁺ : 543,3/545,3; C-SFC-3 подвижная фаза: CO ₂ /IPA 65/35): Rt=2,03 мин, Пример 31b: X-CФХ-3 (подвижная фаза: CO ₂ /IPA 65/35): Rt=1,46 мин.
32a/32b		Получали из 4-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2H-	Пример 32a: ¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,21 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,01-6,94 (m, 1H), 6,94-6,90 (m, 1H), 6,82-6,77 (m, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,11 (m,

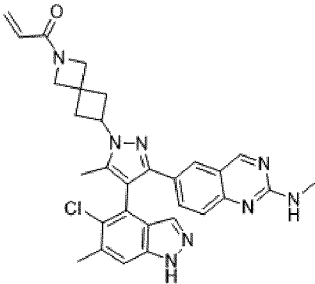
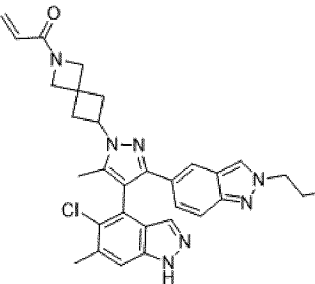
	6-(1-(2-акрилоил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-4-(5-хлор-6-метил-1Н-индазол-4-ил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил)-4-метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-2-он	бензо[б][1,4]оксазин-2-она (промежуточное соединение В12) (стадия 1), используя способ-1а, b и X-СФХ-4 (подвижная фаза: CO ₂ /IPA 72/28): Пример 32а=2 ^{ой} элюируемый изомер, пример 32b=1 ^{ый} элюируемый изомер	1H), 5,69 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,39 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,08-3,00 (m, 1H), 2,93-2,72 (m, 6H), 2,02 (s, 3H); UPLC-MS-1; Rt=0,96 минуты; MS масса/заряд [M+H] ⁺ : 557,3/559,3; C-SFC-3; (подвижная фаза: CO ₂ /[IPA+0,1% Et ₃ N] 70/30): Rt=2,56 мин, Пример 32b: X-СФХ-3 (подвижная фаза: CO ₂ /[IPA+0,1% Et ₃ N] 70/30): Rt=2,01 мин.
33a/33b	 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1Н-индазол-4-ил)-3-(имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Получали из 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридина (стадия 1), используя способ-1k и X-ВЭЖХ-1 (подвижная фаза: гептан/DCM/[MeOH+0,05% Et ₃ N] 60/20/20): Пример 33а=2 ^{ой} элюируемый изомер, пример 33b=1 ^{ый} элюируемый изомер	Пример 33а: ¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) 13,23 (s, 1H), 8,41 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 2,95-2,80 (m, 4H), 2,03 (s, 3H); UPLC-MS-8; Rt=3,44 минуты; MS масса/заряд [M+H] ⁺ : 512,3/514,3; C-HPLC-3 (подвижная фаза: гептан/DCM/[MeOH 0,05% DEA] 60/20/20): Rt=17,67 мин, Пример 33b: X-ВЭЖХ-3

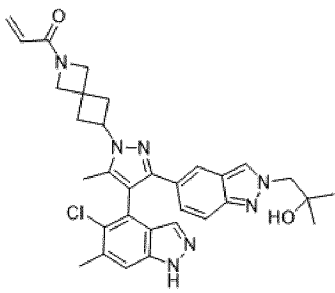
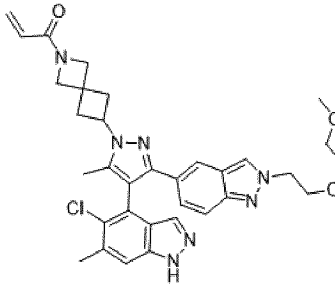
			(подвижная фаза: гептан/DCM/[MeOH+0,05% DEA] 60/20/20): Rt=16,43 мин.
34a/34b	 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразол-3-ил))-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Получали из 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразола (стадия 1), используя способ-1a, b и X-СФХ-4 (подвижная фаза: CO ₂ /IPA 65/35): Пример 34a=2 ^{ой} элюируемый изомер, пример 34b=1 ^{ый} элюируемый изомер	Пример 34a: ¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) 13,15 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,96-3,87 (m, 2H), 2,87-2,74 (m, 4H), 2,37-2,26 (m, 2H), 2,00 (s, 3H); UPLC-MS-1; Rt=0,90 минуты; MS масса/заряд [M+H] ⁺ : 502,2/504,2; C-SFC-3 (подвижная фаза: CO ₂ /IPA 65/35): Rt=2,58 мин, Пример 34b: X-СФХ-3 (подвижная фаза: CO ₂ /IPA 65/35): Rt=1,56 мин.
35a/35b	 1-(4-(1-(2-акрилоил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил))-5-метил-1Н-пиразол-3-ил)фенил)азетидин-2-он	Получали из 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)азетидин-2-она (промежуточное соединение В13) (стадия 1), используя способ-1a, b и X-СФХ-1 (подвижная фаза:	Пример 35a: ¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) 13,13 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 6,41-6,23 (m, 1H), 6,20-6,06 (m, 1H), 5,79-5,60 (m, 1H), 5,02-4,77 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,56-3,51 (m, 2H), 3,07-2,96 (m, 2H), 2,96-2,74 (m, 4H), 2,02 (s, 3H); UPLC-MS-12: Rt=4,16

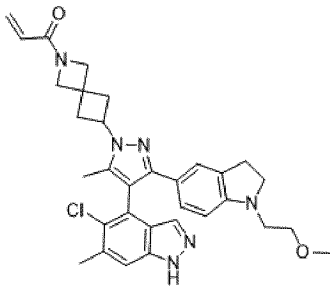
	он	CO₂/IPA 65/35): Пример 35a=2^{ой} элюируемый изомер, пример 35b=1^{ый} элюируемый изомер	минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺: 541,2/543,3; C- SFC-3 (подвижная фаза: CO₂/IPA 65/35): Rt=2,95 мин, Пример 35b: X-СФХ-3 (подвижная фаза: CO₂/IPA 65/35): Rt=1,65 мин.
36a/36b	 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-1'-(циклопропилсульфони л)-5-метил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Получали из 1-(циклопропилсульфонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (стадия 1), используя способ-1a, b и X-ВЭЖХ - 11 (подвижная фаза: гептан/IPA 1:1): Пример 36a=2^{ой} элюируемый изомер, Пример 36b=1^{ый} элюируемый изомер	Пример 36a: ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 13,24 (s, 1H), 7,76 (s, 0,5H), 7,74 (s, 0,5H), 7,63 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,46 (d, 0,5H), 7,44 (s, 0,5H), 6,33 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,94-2,74 (m, 4H), 2,05 (s, 3H), 1,15-1,00 (m, 4H); UPLC-MS-1: Rt=0,98 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺: 566,2/568,0; C-HPLC-10 (подвижная фаза: гептан/IPA 1:1): Rt=8,69 мин, Пример 36b: X-ВЭЖХ-10 (подвижная фаза: гептан/IPA 1:1): Rt=6,05 мин.

37a/37b	 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Получали из 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (промежуточное соединение В14) (стадия 1), используя способ-1a, b и X-ВЭЖХ-1 (подвижная фаза: Н+0,05% Et₃N] 70/20/10): Пример 37a=2^{ой} элюируемый изомер, пример 37b = 1^{ый} элюируемый изомер:	Пример 37a: ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 13,17 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,97-2,85 (m, 2H), 2,85-2,77 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); UPLC-MS-1: Rt=0,92 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺: 527,3/529,3; C-HPLC-12 (подвижная фаза: гептан/DCM/[EtOH+0,05% Et₃N] 70/20/10): Rt=7,60 мин, Пример 37b X-ВЭЖХ-12 (подвижная фаза: гептан/DCM/[EtOH+0,05% Et₃N] 70/20/10): Rt=6,60 мин.
38a/38b	 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-	Получали из 3-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (стадия 1), используя способ-1a, b и X-ВЭЖХ-18 (подвижная фаза:	Пример 38a: ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 13,17 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,99-2,80 (m, 4H), 2,06 (s, 3H); UPLC-MS-1: Rt=0,84 минуты; MS

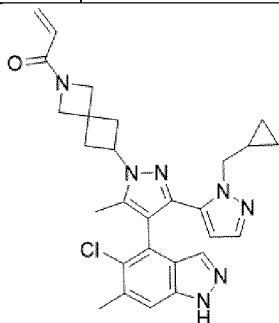
	азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	н-гептан/DCM/[EtOH +0,05% NEt ₃] 70:20:10): Пример 38a=2 ^{ой} элюируемый изомер, пример 38b=1 ^{ый} элюируемый изомер	масса/заряд [M+H] ⁺ : 527,3/529,3; C-HPLC-5 (подвижная фаза: н-гептан/DCM/[EtOH+0,05% NEt ₃] 75:15:10): Rt=13,39 мин, Пример 38b X-BЭЖХ-5 (подвижная фаза: н-гептан/DCM/[EtOH+0,05% NEt ₃] 75:15:10): Rt=11,88 мин.
39a/39b	 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(4-((2-метоксиэтокси)метил)фенил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Получали из 2-(4-((2-метоксиэтокси)метил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (стадия 1), используя способ-1d и X-СФХ-1 (подвижная фаза: CO ₂ /[IPA+0,1% TEA] 72/28): Пример 39a=2 ^{ой} элюируемый изомер, пример 39b=1 ^{ый} элюируемый изомер	Пример 39a: ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,11 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 6,36-6,28 (m, 1H), 6,13-6,08 (m, 1H), 5,70-5,65 (m, 1H), 4,94-4,85 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,32 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,49-3,41 (m, 4H), 3,21 (s, 3H), 2,92-2,76 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,01 (s, 3H); UPLC-MS-3: Rt=0,97 минуты; MS масса/заряд [M+H] ⁺ : 560,5/562,5; C-SFC-3 (подвижная фаза: CO ₂ /[IPA+0,1% NH ₃] 72/28): Rt=2,69 мин, Пример 39b X-СФХ-3 (подвижная фаза: CO ₂ /[IPA+0,1% NH ₃] 72/28): Rt=2,00 мин.

40a/40b	 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1Н-индазол-4-ил)-5-метил-3-(2-(метиламино)хиназолин-6-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Получали из N-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хиназолин-2-амин (стадия 1), используя способ-1d и X-СФХ-9 (подвижная фаза: CO₂/IPA 67/33): Пример 40a=2^{ой} элюируемый изомер, пример 40b=1^{ый} элюируемый изомер	Пример 40a: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,13 (s, 1H), 8,88 (br s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,33-7,24 (m, 2H), 6,38-6,31 (m, 1H), 6,15-6,09 (m, 1H), 5,71-5,67 (m, 1H), 4,99-4,89 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 2,97-2,79 (m, 7H), 2,06 (s, 3H); UPLC-MS-3: Rt=0,87 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺: 553,2/555,2; C-SFC-3 (подвижная фаза: CO₂/IPA 67/33): Rt=3,72 мин, Пример 40b X-СФХ-3 (подвижная фаза: CO₂/IPA 67/33): Rt=2,74 мин.
41a/41b	 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1Н-индазол-4-ил)-3-(2-(2-метоксиэтил)-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Получали из 2-(2-метоксиэтил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазола (промежуточное соединение В22) (стадия 1), используя способ-1d и X-СФХ -7 (подвижная фаза: CO₂/MeOH 55/45): Пример 41a=2^{ой} элюируемый	Пример 41a: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,09 (br s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43-7,39 (m, 3H), 7,30 (d, 1H), 6,36-6,29 (m, 1H), 6,14-6,08 (m, 1H), 5,70-5,66 (m, 1H), 4,95-4,85 (m, 1H), 4,46 (t, 2H), 4,39 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,76 (t, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,95-2,76 (m, 4H), 2,02 (s, 3H); UPLC-MS-3: Rt=0,91 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺: 570,5/572,5; C-SFC-8 (подвижная фаза:

		изомер, пример 41b=1^{бий} элюируемый изомер	CO₂/MeOH 55/45): Rt=3,18 мин, Пример 41b X-СФХ-8 (подвижная фаза: CO₂/MeOH 55/45): Rt=2,18 мин.
42a/42b	 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(2-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Получали из 2-метил-1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-индазол-2-ил)пропан-2-ола (промежуточное соединение В23) (стадия 1), используя способ 1d и X-СФХ-7 (подвижная фаза: CO₂/MeOH 57/43): Пример 42a=2^{ой} элюируемый изомер, пример 42b=1^{бий} элюируемый изомер	Пример 42a: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,09 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,28-7,24 (m, 1H), 6,37-6,29 (m, 1H), 6,14-6,08 (m, 1H), 5,70-5,66 (m, 1H), 4,95-4,85 (m, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 2,95-2,76 (m, 4H), 2,02 (s, 3H), 1,06 (s, 6H); UPLC-MS-5: Rt=0,87 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺: 584,5/586,5; C-SFC-8 (подвижная фаза: CO₂/[MeOH+0,025% NH₃] 55/45): Rt=3,03 мин, Пример 42b X-СФХ-8 (подвижная фаза: CO₂/[MeOH+0,025% NH₃] 55/45): Rt=1,49 мин.
43a/43b	 1-(6-(4-(5-хлор-6-	Получали из 2-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-индазола	Пример 43a: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,09 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43-7,39 (m, 3H), 7,32-7,29 (m, 1H), 6,37-6,29 (m, 1H), 6,14-6,08 (m, 1H), 5,70-5,66 (m, 1H), 4,95-4,85 (m,

	метил-1H-индазол-4-ил)-3-(2-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	(промежуточное соединение В24) (стадия 1), используя способ-1d и X-СФХ-10 (подвижная фаза: CO ₂ /MeOH 55/45): Пример 43a=2 ^{ой} элюируемый изомер, пример 43b=1 ^{ый} элюируемый изомер	1H), 4,46 (t, 2H), 4,39 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,85 (t, 2H), 3,51-3,46 (m, 2H), 3,27-3,34 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,95-2,76 (m, 4H), 2,02 (s, 3H); UPLC-MS-5: Rt=0,87 минуты; MS масса/заряд [M+H] ⁺ 614,5/616,5; C-SFC-8 (подвижная фаза: CO ₂ /MeOH 55/45): Rt=3,47 мин, Пример 43b X-СФХ-8 (подвижная фаза: CO ₂ /MeOH 55/45): Rt=2,59 мин.
44a/44b	 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(1-(2-метоксиэтил)индолин-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Получали из 1-(2-метоксиэтил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолина (промежуточное соединение В25) (стадия 1), используя способ-1d и X-СФХ-1 (подвижная фаза: CO ₂ /[IPA+0,1 NEt ₃] 67/33): Пример 44a=2 ^{ой} элюируемый изомер, пример 44b=1 ^{ый}	Пример 44a: ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,07 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,36-6,28 (m, 1H), 6,16 (d, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,70-5,66 (m, 1H), 4,89-4,79 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,45 (t, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,11 (t, 2H), 2,90-2,73 (m, 6H), 1,97 (s, 3H); UPLC-MS-5: Rt=1,02 минуты; MS масса/заряд [M+H] ⁺ 571,5/573,5; C-SFC-3 (подвижная фаза: CO ₂ /[IPA+0,1% NEt ₃] 67/33): Rt=2,69 мин, Пример 44b X-СФХ-3

		элюируемый изомер	(подвижная фаза: CO ₂ / [IPA+0,1% NEt ₃] 67/33): Rt=1,63 мин.
--	--	----------------------	--



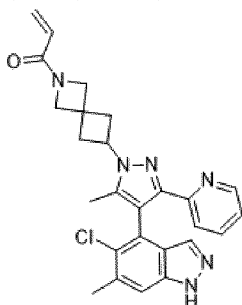
Примеры 45a/45b: 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-2'-(циклопропилметил)-5-метил-1H,2'H-[3,3'-бипиразол]-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он

Примеры, указанные в заголовке, получали из *трет*-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-2'-(циклопропилметил)-5-метил-1H,2'H-[3,3'-бипиразол]-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (получен, как описано ниже), используя способ, аналогичный способу-1b, стадии 2 и 3. Изомеры разделяли с помощью хиральной СФХ (X-СФХ-2; подвижная фаза: CO₂/MeOH: 72/28), получая указанное в заголовке соединение примера 45a в качестве второго пика элюирования: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,12 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,67 (m, 1H), 5,45 (d, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,36-4,21 (m, 3H), 4,09 (s, 1H), 4,00 (s, 1H), 2,90-2,78 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,32-1,22 (m, 1H), 0,49-0,29 (m, 4H); UPLC-MS-3: Rt=0,97 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺ 516,3/518,3; C-SFC-3 (подвижная фаза: CO₂/MeOH: 72/28): Rt=2,27 мин. Другой изомер примера 45b был получен в виде первого пика элюирования: X-СФХ-3 (подвижная фаза: подвижная фаза: CO₂/MeOH: 72/28): Rt=1,19 мин.

Трет-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-2'-(циклопропилметил)-5-метил-1H,2'H-[3,3'-бипиразол]-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат.

Трет-бутил-6-(3-бром-4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (промежуточное соединение C1, 300 мг, 0,47 ммоль), 1-(циклопропилметил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (175 мг, 0,71 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (38,5 мг, 0,047 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (2,25 мл). Добавляли водный Na₂CO₃ (2M, 0,48 мл, 0,97 ммоль), суспензию продували аргоном и подвергали микроволновому облучению при 120°C в течение 20 мин. Реакционной смеси давали охладиться до к.т., разбавляли, используя EtOAc, добавляли насыщ. водный раствор NaHCO₃ и слои разделяли. Водный слой экстрагировали, используя EtOAc (x2), объединенные органические экстракты промывали соляным раствором и сушили

(MgSO₄), фильтровали и концентрировали до половины объема. Добавляли SiliaMetS®Thiol (100 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью обычной колоночной флэш-хроматографии (элюент: EtOAc в ц-гексане от 20 до 70%), получая указанное в заголовке соединение. СПЖХ-МС-3: Rt=1,28 мин; МС масса/заряд [M+H]⁺; 646,3/648,2.



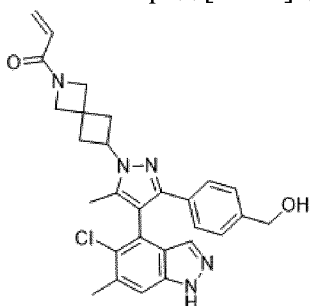
Примеры 46a/46b: 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1Н-индазол-4-ил)-5-метил-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он

Примеры, указанные в заголовке, получали из *трет*-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1Н-индазол-4-ил)-5-метил-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро [3.3]гептан-2-карбоксилат (получен, как описано ниже), используя способ, аналогичный способу-1b, стадии 2 и 3. Изомеры разделяли с помощью хиральной СФХ (Х-СФХ-2; подвижная фаза: CO₂/MeOH: 63/37), получая указанный в заголовке пример соединения 46a в качестве первого пика элюирования: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,0 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,12 (t, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 2,92-2,79 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); UPLC-MS-3: Rt=0,84 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺ 473,2/475,2; C-SFC-3 (подвижная фаза: CO₂/MeOH: 65/35): Rt=0,97 мин. Другой изомер примера 46b был получен в виде второго пика элюирования: Х-СФХ-3 (подвижная фаза: CO₂/MeOH: 65/35): Rt=3,28 мин.

Трет-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1Н-индазол-4-ил)-5-метил-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро [3.3]гептан-2-карбоксилат

К раствору *трет*-бутил-6-(3-бром-4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-4-ил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (промежуточное соединение С1, 1,35 г, 2,23 ммоль) и бис(три-*трет*-бутилфосфин)палладий (68 мг, 0,13 ммоль) в THF (3 мл) в атмосфере аргона добавляли 2-пиридилцинкбромид (0,5 М в THF, 14,0 мл, 7,00 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в насыщ. водн. раствор NaHCO₃ и экстрагировали, используя EtOAc (x2). Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток растворяли в THF (20 мл), добавляли SiliaMetS®Thiol (1,3 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с

нормальной фазой (элюент: MeOH в CH₂Cl₂ от 0 до 5%), получая смесь, содержащую желаемый материал, который снова очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: EtOAc), получая указанное в заголовке соединение. СПЖХ-МС-3: Rt=1,22 мин; МС масса/заряд [M+H]⁺; 603,3/605,2.

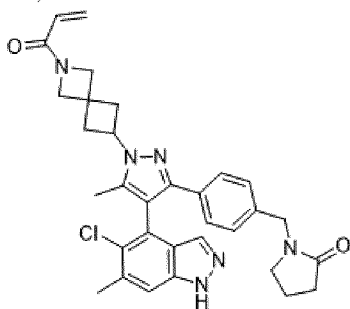


Примеры 47a/47b: 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(4-(гидроксиметил)фенил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он

К раствору 4-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1H-пиразол-3-ил)бензилацетата трифторацетата (полученного, как описано ниже, 0,7 ммоль) в THF (12 мл) и воде (0,3 мл) последовательно добавляли NaHCO₃ (588 мг, 7,0 ммоль) и акрилоилхлорид (70 мкл, 0,84 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Вносили LiOH (2М, 3,50 мл, 7,00 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин до исчезновения (по данным СПЖХ) побочного продукта, образующегося в результате реакции акрилоилхлорида с NH индазола. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали, используя EtOAc (x2). Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный остаток растворяли в THF (12 мл), добавляли LiOH (2М, 3,50 мл, 7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали, используя EtOAc (x2). Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (ОФ-ВЭЖХ-1), очищенные фракции нейтрализовали насыщ. водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали, используя EtOAc. Органический экстракт промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Изомеры разделяли с помощью хиральной СФХ (Х-СФХ-2; подвижная фаза: CO₂/ IPA: 70/30), получая указанный в заголовке пример 47a в качестве второго пика элюирования: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,12 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,32 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,08 (t, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,39-4,37 (m, 3H), 4,32 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 2,91-2,76 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,01 (s, 3H); UPLC-MS-3: Rt=0,88 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺ 502,1/504,1; C-SFC-3 (подвижная фаза: CO₂/IPA: 70/30): Rt=3,78 мин. Другой изомер примера 47b был получен в виде первого пика элюирования: Х-СФХ-3 (подвижная фаза: подвижная фаза: CO₂/IPA: 70/30): Rt=2,85 мин.

4-(4-(5-Хлор-6-метил-1Н-индазол-4-ил)-5-метил-1-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1Н-пиразол-3-ил)бензилацетата трифторацетат

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу-1, стадии 1 и 2, из *трет*-бутил-6-(3-бром-4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-4-ил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (промежуточное соединение С1) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилацетата [562098 -08-2]; СПЖХ-МС-6: Rt=0,80 мин; МС масса/заряд [M+H]⁺ 490,2/492,2.



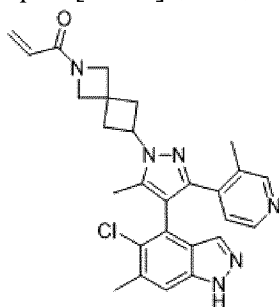
Пример 48: 1-(4-(1-(2-акрилоил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-4-(5-хлор-6-метил-1Н-индазол-4-ил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил)бензил)пирролидин-2-он

Указанный в заголовке пример получали, используя способ, аналогичный способу-1b, стадии 2 и 3, из *трет*-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-4-ил)-5-метил-3-(4-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)фенил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (полученного, как описано ниже). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,12 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,23 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 6,32 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,67 (m, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,09 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,14 (t, 2H), 2,93-2,73 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,24 (t, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,87 (p, 2H); UPLC-MS-3: Rt=0,92 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺ 569,3/571,3.

Трет-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-4-ил)-5-метил-3-(4-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)фенил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

Трет-бутил-6-(3-бром-4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-4-ил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (промежуточное соединение С1, 300 мг, 0,47 ммоль) и 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)пирролидин-2-он (промежуточное соединение В2, 473 мг, 0,94 ммоль) суспендировали в DMF (3,95 мл). Вносили K₃PO₄ (1М, 0,94 мл, 0,942 ммоль) и Pd(Ph₃P)₄ (27,2 мг, 0,024 ммоль), суспензию продували аргоном и подвергали микроволновому облучению при 120°C в течение 45 мин. Реакционной смеси давали охладиться до к.т., разбавляли, используя EtOAc, добавляли насыщ. водный раствор NaHCO₃ и слои разделяли. Водный слой экстрагировали, используя EtOAc (x2), объединенные органические экстракты промывали соляным раствором и сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью обычной колоночной флэш-хроматографии (элюент: (MeOH/CH₂Cl₂ 9/1) в CH₂Cl₂ от 0 до

50%), получая указанное в заголовке соединение. СПЖХ-МС-3: $R_t=1,22$ мин; МС масса/заряд $[M+H]^+$; 699,4/701,4.

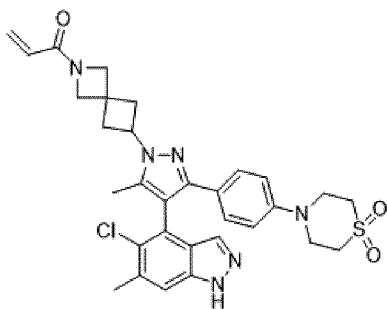


Примеры 49a/49b: 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(3-метилпиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он

Примеры, указанные в заголовке, получали из *трет*-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(3-метилпиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (получен, как описано ниже), используя способ, аналогичный способу-1b, стадии 2 и 3. Изомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ, метод Х-ВЭЖХ-23 (подвижная фаза: гексан/ИПА/АСН 60/28/12; расход: 20 мл/мин; УФ: 227 нМ), получая указанное в заголовке соединение примера 49a в качестве второго пика элюирования: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,11 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,34 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,00 (s, 1H), 2,89 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); LCMS-2: $R_t=1,39$ минуты; MS масса/заряд $[M+H]^+=487,9/490,0$; C-HPLC-24 (подвижная фаза: 0,1% DEA в градиенте гексан/ИПА/АСН; УФ: 262 нМ): $R_t=10,3$ мин. Другой изомер примера 49b был получен в виде первого пика элюирования: Х-ВЭЖХ-24 (подвижная фаза: 0,1% DEA в градиенте гексан/ИПА/АСН, УФ: 262 нМ): $R_t=8,98$ мин.

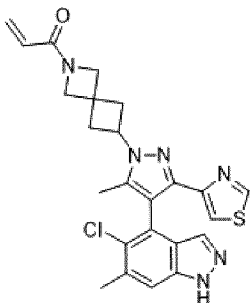
Трет-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(3-метилпиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат.

Трет-бутил-6-(3-бром-4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (промежуточное соединение C1, 0,40 г, 0,66 ммоль), 3-пиколин-4-бороновую кислоту (0,27 г, 1,98 ммоль) и K_3PO_4 (0,42 г, 1,98 ммоль) растворяли в *m*-BuOH: H_2O (5:1) (24 мл) и смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин. Вносили XPhos (0,094 г, 0,19 ммоль) и Pd_2dba_3 (0,06 г, 0,07 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 4 ч в герметичных условиях. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали, используя EtOAc (x3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили (сульфатом натрия), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой C18 (15 микрон) (элюент: 0-68% CH_3CN в H_2O , содержащий 0,1% HCOOH), получая требуемый продукт. ЖХ-МС-1. $R_t=1,82$ мин; МС масса/заряд $[M+H]^+$; 617,7/620,6.



Примеры 50a/50b: 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(4-(1,1-диоксидотиоморфолино)фенил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он

Указанные в заголовке примеры получали, используя протоколы, аналогичные описанным для примеров 49a и 49b, с исходной формой промежуточного соединения C1 и 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)тиоморфолин-1,1-диоксидом (промежуточное соединение B15). Изомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ, метод Х-ВЭЖХ-23 (подвижная фаза: MeOH:ACN (80:20); расход: 15 мл/мин; УФ: 270 нМ), получая указанное в заголовке соединение примера 50a в качестве первого элюирования: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,12 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,34 (d, 2H), 6,73 (d, 2H), 6,42 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,15 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); LCMS-2: Rt=1,53 минуты; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$: 605,5/607,5; C-SFC-19 (подвижная фаза: $\text{CO}_2/\text{MeOH}/\text{ACN}$ 55/22,5/22,5; УФ: 270 нМ): Rt= 6,77 мин. Другой изомер примера 50b был получен в виде второго пика элюирования: Х-СФХ-19 (подвижная фаза: $\text{CO}_2/\text{MeOH}/\text{ACN}$ 55/22,5/22,5; УФ: 270 нМ): Rt=10,8 мин.



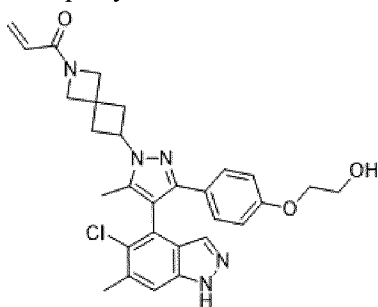
Примеры 51a/51b: 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(тиазол-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он

Примеры, указанные в заголовке, получали из *трет*-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(тиазол-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (полученный, как описано ниже), используя способ, аналогичный способу-1b, стадии 2 и 3. Изомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ, метод Х-ВЭЖХ-23 (подвижная фаза: [Гексан+0,1% Et_2NH]/[IPA+0,1% Et_2NH]/ CH_3CN (28.06.12); расход: 20 мл/мин; УФ: 216 нм), получая указанный в заголовке пример соединения 51a в качестве первого пика элюирования: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,07 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,12 (m,

1H), 5,67 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 4,00 (s, 1H), 2,84-2,78 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); LCMS-1: Rt=1,49 минуты; MS масса/заряд $[M+H]^+$: 479,3/481,3; C-HPLC-24 (подвижная фаза: 0,1% DEA в градиенте гексан/IPA/CH₃CN): Rt=10,0 мин. Другой изомер примера 51b был получен в виде второго пика элюирования: X-ВЭЖХ-24 (подвижная фаза: 0,1% DEA в градиенте гексан/IPA/CH₃CN): Rt=12,3 мин.

Трет-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(тиазол-4-ил))-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат.

Трет-бутил-6-(3-бром-4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (промежуточное соединение C1, 0,30 г, 0,49 ммоль), 4-(трибутилстаннил)тиазол (0,28 г, 0,74 ммоль) и безводный LiCl (0,03 г, 0,74 ммоль) суспендировали в сухом толуоле и смесь дегазировали азотом в течение 10 мин. Затем реакцию смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч в условиях запаянной пробирки. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали в вакууме и неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой C18 (15 микрон) (элюент: 0-100% CH₃CN в H₂O, содержащий 0,1% HCOOH), получая указанный в заголовке продукт. ЖХ-МС-1. Rt=2,06; 2,08 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$: 609,8/611,8.



Примеры 52a/52b: 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия 1: *трет*-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-3-(4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

Трет-бутил-6-(3-бром-4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (промежуточное соединение C1, 0,50 г, 0,83 ммоль), 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)этан-1-ол (0,22 г, 0,83 ммоль) и K₃PO₄ (0,52 г, 2,48 ммоль) добавляли к 1,4-диоксану:H₂O (2:1) (12 мл) и смесь дегазировали азотом в течение 10 мин. Добавляли RuPhos (0,038 г, 0,08 ммоль) и RuPhos-Pd-G3 (0,034 г, 0,08 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакцию смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc (x2). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали

хроматографией с нормальной фазой (элюент: 0-60% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке продукта. ЖХ-МС-1. Rt=2,05, 2,09 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$: 662,7,3/664,7.

Стадия 2: *трет*-бутил-6-(3-(4-(2-ацетоксиэтокси)фенил)-4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-4-ил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

Трет-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-4-ил)-3-(4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (0,45 г, 0,68 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (5 мл). Добавляли Et_3N (0,21 г, 2,03 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до 0°C в атмосфере азота и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли по каплям ацетилхлорид (0,08 г, 1,02 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли с помощью CH_2Cl_2 , промывали водой, соевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке продукта, который непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС-1. Rt=2,14, 2,16 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$: 704,6/706,6.

Стадия-3: 2-(4-(4-(5-хлор-6-метил-1Н-индазол-4-ил)-5-метил-1-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1Н-пиразол-3-ил)фенокси)этилацетат

Трет-бутил-6-(3-(4-(2-ацетоксиэтокси)фенил)-4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-4-ил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (0,68 ммоль) растворяли в сухом CH_2Cl_2 (5 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли TFA (6 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали под вакуумом, перегоняли совместно с CH_2Cl_2 несколько раз с получением неочищенного остатка, который очищали путем растирания с диэтиловым эфиром и фильтровали с получением требуемого продукта, который непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС-1. Rt=1,49 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$: 520,4.

Стадия-4: 2-(4-(1-(2-акрилоил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-4-(5-хлор-6-метил-1Н-индазол-4-ил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил)фенокси)этилацетат

2-(4-(4-(5-Хлор-6-метил-1Н-индазол-4-ил)-5-метил-1-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1Н-пиразол-3-ил)фенокси)этилацетат (0,22 г, 0,42 ммоль) растворяли в THF (2 мл). Добавляли $NaHCO_3$ (0,35 г, 4,15 ммоль) в воде (2,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, и добавляли по каплям раствор акролилхлорида (0,04 г, 0,46 ммоль) в THF (0,5 мл) и перемешивали в течение 40 мин. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (x2). Объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали с помощью

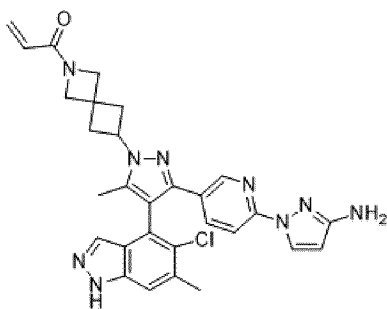
хроматографии с обращенной фазой на силикагеле C18 (15 микрон) (элюент: 0-43% CH₃CN в H₂O, содержащей 0,1% NH₃) с получением требуемого продукта. Изомеры разделяли с помощью хиральной HPLC C-HPLC-23 (подвижная фаза: гексан/IPA/ACN 70/21/9; расход: 18 мл/мин; УФ: 264 нм) с получением изомера-I указанного в заголовке соединения в качестве первого пика элюирования: ЖХ-МС-1. Rt=1,63 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 574,8; C-HPLC-29 (подвижная фаза: градиент гексан/IPA): Rt=11,8 мин. Другой изомер-II получали в качестве второго пика элюирования: ЖХ-МС-1. Rt=1,63 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺: 574,8; C-HPLC-29 (подвижная фаза: градиент гексан/IPA): Rt=13,8 мин.

Стадия-5: Пример 52a: 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(4-(2-гидроксиэтоксифенил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он

Указанный в заголовке пример получали, используя способ, аналогичный описанному для получения примера 52b, 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(4-(2-гидроксиэтоксифенил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он (стадия 6), начиная от 2-(4-(1-(2-акрилоил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)феноксид)этилацетата вместо изомера-I; LCMS-3: Rt=3,30 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺: 532/534; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,49 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,23 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 6,39 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 5,77 (m, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); C-HPLC-29 (подвижная фаза: [гексан+0,1% Et₂NH]/[IPA+0,1% Et₂NH] градиент): Rt=11,2 мин.

Стадия-6: Пример 52b: 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(4-(2-гидроксиэтоксифенил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он

Изомер-I 2-(4-(1-(2-акрилоил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)феноксид)этилацетата (0,05 г, 0,08 ммоль) растворяли в MeOH (2,5 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям LiOH·H₂O (1 М в воде, 0,08 мл, 0,08 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (x2). Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой на силикагеле C18 (15 микрон) (элюент: 0-40% CH₃CN в H₂O, содержащей 0,025% NH₃) с получением указанного в заголовке продукта: C-HPLC-29 (подвижная фаза: [гексан+0,1% Et₂NH]/[IPA+0,1% Et₂NH] градиент): Rt=9,37 мин.



Пример 53. 1-(6-(3-(6-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он

Указанный в заголовке пример получали из *трет*-бутил-6-(3-(6-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (полученного за 2 стадии, как описано ниже), используя способ, аналогичный способу-1b, стадии 2 и 3. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,23 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,90-7,86 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 6,36 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,69 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,93 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,1 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 2,89-2,79 (m, 4H), 2,03 (s, 3H); LCMS-1: R_t =1,53 минуты; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$: 554,8/556,8.

Трет-бутил-6-(3-(6-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат Стадия 1: *трет*-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(6-(3-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

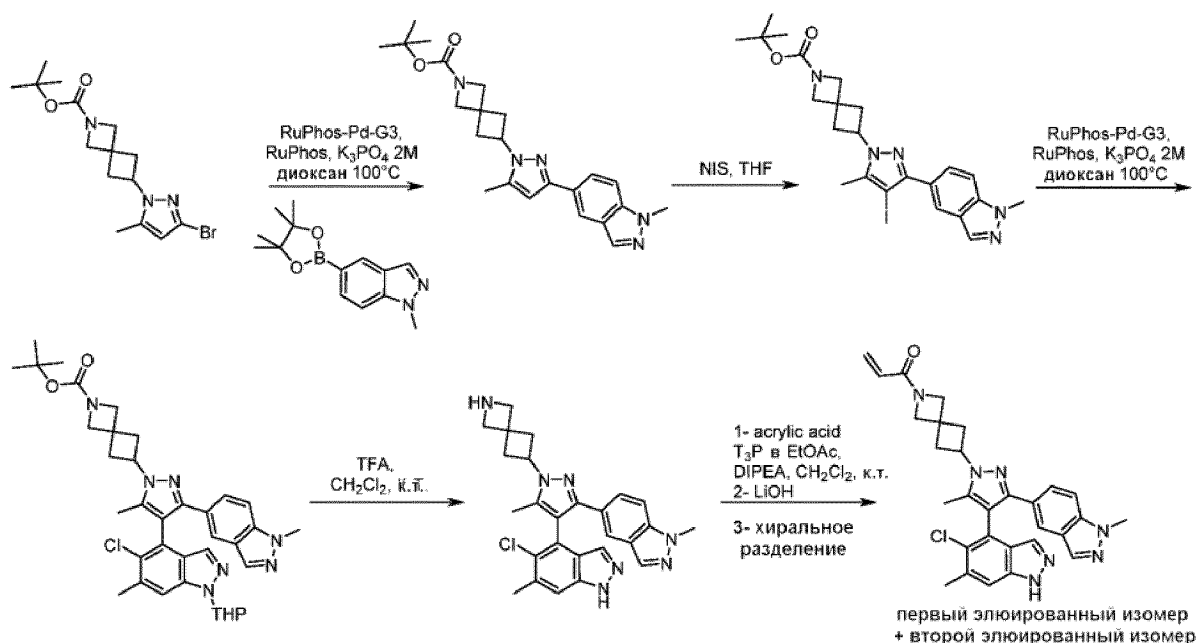
Трет-бутил-6-(3-бром-4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (промежуточное соединение C1, 0,50 г, 0,83 ммоль), 2-(3-нитро-1H-пиразол-1-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (промежуточное соединение B16) (0,52 г, 1,65 ммоль) и K_3PO_4 (0,53 г, 2,48 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (4 мл) и H_2O (2 мл). Реакционную смесь дегазировали с помощью N_2 в течение 5 мин. Добавляли Ruphos (0,04 г, 0,08 ммоль) и Ruphos-Pd-G3 (0,035 г, 0,04 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью этилацетата (x2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: 30-40% EtOAc в гексане) с получением требуемого продукта. ЖХ-МС-1. R_t =2,24 мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$: 714,6/716,5.

Стадия 2: *трет*-бутил-6-(3-(6-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

Трет-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(6-(3-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-

азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (0,53 г, 0,7 ммоль) растворяли в сухом IPA в атмосфере азота. Добавляли 10% сухой Pd/C (0,25 г) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ (1 атм) при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением требуемого продукта, который непосредственно использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС-1. Rt=2,06, 2,09 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺: 684,5/686,5.

Способ-2: Схема синтеза



Примеры 1a: а(R)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он и 1b: а(S)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он

В качестве альтернативы примеры 1a и 1b можно получить за счет способа, описанного ниже.

Стадия 1: *трет*-бутил-6-(5-метил-3-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-6-(3-бром-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (промежуточное соединение С3, 2,00 г, 5,61 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (1,59 г, 6,18 ммоль) и K₃PO₄ (3,57 г, 16,8 ммоль) в диоксане (20 мл) и H₂O (4 мл) в атмосфере аргона добавляли RuPhos (0,26 г, 0,56 ммоль) и RuPhos-Pd-G3 (0,47 г, 0,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 100°C. Реакционную смесь гасили насыщ. водным раствором NaHCO₃, экстрагировали, используя EtOAc (2х), и объединенные органические экстракты промывали насыщ. водным раствором NaHCO₃, сушили (Na₂SO₄) и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: EtOAc в ц-гексане (от 0 до 90%), получая указанное в заголовке соединение в виде

твёрдого вещества коричневого цвета. СПЖХ-МС-3: $R_t=1,14$ мин; МС масса/заряд $[M+H]^+$: 408,2.

Стадия 2: *трет*-бутил-6-(4-йод-5-метил-3-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-6-(4-йод-5-метил-3-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (2,13 г, 5,23 ммоль) в THF (50 мл) в атмосфере аргона добавляли NIS (1,53 г, 6,80 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили добавлением нас. водн. раствора $NaHCO_3$, экстрагировали с помощью EtOAc (2х) и объединенные органические экстракты промывали нас. водн. раствором $NaHCO_3$, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и выпаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: EtOAc в с-гексане от 0 до 80%) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твёрдого вещества. СПЖХ-МС-3: $R_t=1,22$ мин; МС масса/заряд $[M+H]^+$: 534,1.

Стадия 3: *Трет*-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-4-ил)-5-метил-3-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-6-(4-йод-5-метил-3-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (100 мг, 0,187 ммоль), 5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазола (промежуточное соединение D1, 85 мг, 0,225 ммоль) и K_3PO_4 (119 мг, 0,56 ммоль) в диоксане (2 мл) и H_2O (0,50 мл) в атмосфере аргона добавляли RuPhos (8,75 мг, 0,019 ммоль) и RuPhos-Pd-G3 (15,7 мг, 0,019 ммоль). Реакционную смесь дегазировали с помощью N_2 и перемешивали в течение 1 ч при 100°C. Реакционную смесь гасили добавлением нас. водн. раствора $NaHCO_3$, экстрагировали с помощью EtOAc (2х) и объединенные органические экстракты промывали нас. водн. раствором $NaHCO_3$, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и выпаривали. Неочищенный остаток разбавляли в THF (3 мл), добавляли SiliaMetS®-тиол (0,076 ммоль) (т. е. функционализированный силикагель, разработанный для удаления металлов из реакционной смеси) и смесь взбалтывали в течение 1 ч при 40°C. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали и неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: EtOAc в с-гексане от 0 до 100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твёрдого вещества. СПЖХ-МС-3: $R_t=1,25$ мин; МС масса/заряд $[M+H]^+$: 656,3/658,3.

Стадии 4, 5 и хиральное разделение изомеров проводили, как описано в способе-1.

Способ-2а: аналогичен способу-2, за исключением того, что стадию 4 выполняли, используя серную кислоту в диоксане, как описано в стадии 2 способа-1а.

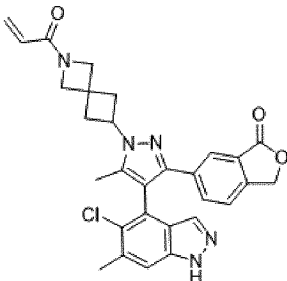
Способ-2b: аналогичен способу-2, за исключением того, что стадию 5 проводили с использованием акрилоилхлорида и $NaHCO_3$ в THF/воде, как описано в стадии 3 способа-1b.

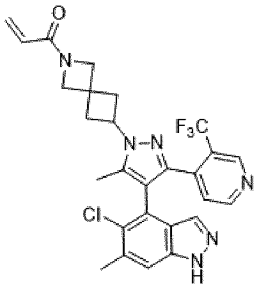
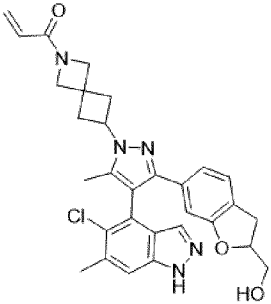
Способ-2с: аналогичен способу-2, за исключением того, что на стадии 2 вместо NIS использовали NBS.

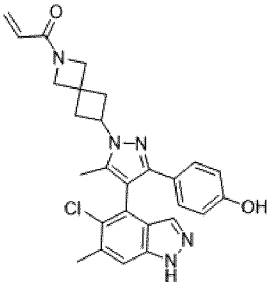
Способ-2d: аналогичен способу-2, за исключением того, что стадию 3 выполняли, используя Et₃N и акрилоилхлорид в CH₂Cl₂, как описано в способе-9, стадия 3.

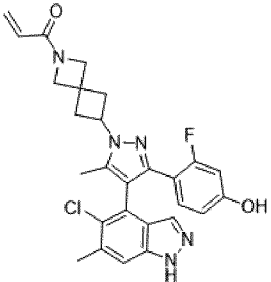
Следующие примеры 54-58, приведенные в Таблице 2 ниже, получали, применяя способы, аналогичные способу-2, из промежуточных соединений (в стадиях 1 или 3), описанных в разделе синтеза промежуточных соединений или имеющихся в продаже.

Таблица 2

Пример	Структура	Способ, промежуточные продукты (на стадии 1 или 3), используемые условия хирального разделения и порядок элюирования	Данные для охарактеризации
54a/54b	 6-(1-(2-акрилоил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)изобензофуран-1(3H)-он	Получали из 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изобензофуран-1(3H)-она (промежуточное соединение В17) (стадия 1), используя способ-2с, d и X-СФХ-2 (подвижная фаза: CO₂/IPA 65/35): Пример 54a=2^{ой} элюируемый изомер, пример 54b=1^{ый} элюируемый изомер	Пример 54a: ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 13,1 (s, 1H), 7,64-7,59 (m, 3H), 7,50-7,48 (m, 2H), 6,33 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,94 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 2,95-2,88 (m, 2H), 2,83-2,79 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). СПЖХ-МС-14: Rt=0,82 мин; МС масса/заряд [M+H]⁺: 528,1/530,1; X-СФХ-3 (подвижная фаза: CO₂/IPA 65/35): Rt=2,26 мин, пример

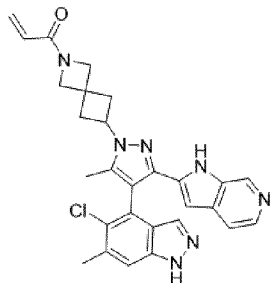
			54b: X-СФХ-3 (подвижная фаза: CO₂/IPA 65/35): Rt=1,55 мин.
55a/55b	 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(3-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Получали из [1204334-17-7] (стадия 1), используя способ-2а, b,c и X-СФХ-2 (подвижная фаза: CO₂/IPA 78/22): Пример 55a=2^{ой} элюируемый изомер, пример 55b=1^{ый} элюируемый изомер	Пример 55a: ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 13,2 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,86 (t, 1H), 6,31 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,67 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,97 (s, 1H), 2,84-2,78 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). СПЖХ-МС-10: Rt=0,96 мин; МС масса/заряд [M+H]⁺: 541,1/543,1; X-СФХ-3 (подвижная фаза: CO₂/IPA 78/22): Rt=3,10 мин, пример 55b: X-СФХ-3 (подвижная фаза: CO₂/IPA 78/22): Rt=2,27 мин.
56a/56b	 1-(6-(4-(5-Хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(2-гидрокси-2-метил-1H-бензотриазин-4-ил)-2-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Получали из второго элюируемого изомера промежуточного соединения C8, используя способ-2b для стадий 3-5 и C-SFC-2 (подвижная фаза: CO₂/IPA 78/22):	Пример 56a: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,09 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,37-6,25 (m, 1H), 6,17-6,02 (m, 1H), 5,73-5,59 (m, 1H), 5,41-5,29 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,97 (s, 1H), 2,84-2,78 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

	(гидроксиметил)-2,3-дигидробензофуран-6-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	фаза: CO₂/IPA 67/33): пример 56a=2^{ой} элюируемый изомер, пример 56b=1^{ый} элюируемый изомер	1H), 4,92 (t, 1H), 4,90-4,81 (m, 1H), 4,76-4,65 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,52-3,48 (m, 2H), 3,09 (dd, 1H), 2,90-2,81 (m, 3H), 2,80-2,72 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,98 (s, 3H); UPLC-MS-3; Rt=0,89 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺: 544,4 /546,4; C-SFC-3 (подвижная фаза: CO₂/IPA 67/33): Rt=2,77 мин, Пример 56b C-SFC-3 (подвижная фаза: CO₂/IPA 67/33): Rt=1,96 мин.
57a/57b	 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(4-гидрокси фенил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Получали из 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (стадия 1), используя способ 2с и C-SFC-7 (подвижная фаза: CO₂/IPA 60/40): пример 57a=2^{ой} элюируемый изомер, пример 57b=1^{ый} элюируемый изомер	Пример 57a: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,08 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,52 (d, 2H), 6,35-6,28 (m, 1H), 6,12-6,08 (m, 1H), 5,69-5,65 (m, 1H), 4,90-4,81 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 2,90-2,73 (m, 4H), 1,98 (s, 3H); UPLC-MS-3: Rt=0,88

			минуты; MS масса/заряд $[M+H]^+$: 488,2/490,2; C-SFC-8 (подвижная фаза: CO₂/IPA 60/40): Rt=2,07 мин, Пример 57b C-SFC-8 (подвижная фаза: CO₂/IPA 60/40): Rt=1,52 мин.
58a/58b	 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(2-фтор-4-гидроксифенил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Получали, используя способ-2с из 3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (стадия 1) и X-СФХ-1 (подвижная фаза: CO₂/ [IPA+0,1% NEt₃] 72/28): Пример 58a=2^{ой} элюируемый изомер, пример 58b=1^{ый} элюируемый изомер	Пример 58a: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,98 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,47 (dd, 1H), 6,35-6,27 (m, 2H), 6,13-6,07 (m, 1H), 5,69-5,65 (m, 1H), 4,93-4,84 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 2,89-2,74 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). UPLC-MS-3: Rt=0,92 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$: 506,3/508,3; C-SFC-3 (подвижная фаза: CO₂/[IPA+0,025% NH₃] 70/30): Rt=2,49 мин, Пример 58b X-СФХ-3 (подвижная фаза:

			CO ₂ /[IPA+0,025% NH ₃] 70/30): Rt=1,78 мин.
--	--	--	---

Примеры 59a/59b: 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он



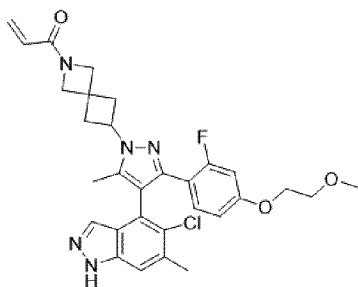
Указанный в заголовке пример получали из *трет*-бутил-6-(4-бром-5-метил-3-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (полученного как описано ниже), используя способ, аналогичный способу 2a, b, стадии 3-5. Изомеры разделяли с помощью хиральной SFC (C-SFC-7; подвижная фаза: CO₂/[MeOH+0,1% NEt₃]: 50/50) с получением указанного в заголовке соединения примера 59a в качестве второго пика элюирования: ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 13,20 (d, 1H), 11,68 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,41-6,28 (m, 1H), 6,17-6,02 (m, 1H), 5,74-5,61 (m, 1H), 5,06-4,87 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,04-2,91 (m, 2H), 2,84 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); UPLC-MS-3: Rt=0,77 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺ 512,2/514,2; C-SFC-8 (подвижная фаза: CO₂/[MeOH+0,1% NEt₃]: 50/50): Rt=2,43 мин. Другой изомер примера 59b получали в качестве первого пика элюирования: C-SFC-8 (подвижная фаза: подвижная фаза: CO₂/[MeOH+0,1% NEt₃]: 50/50): Rt=1,28 мин.

Трет-бутил-6-(4-бром-5-метил-3-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-6-(4-бром-3-йод-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (промежуточное соединение C7, 400 мг, 0,83 ммоль), (1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)бороновой кислоты (202 мг, 1,24 ммоль) и фосфата калия (2 М водн. раствор, 1,24 мл, 2,48 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (96 мг, 0,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Затем ей обеспечивали охлаждение до комнатной температуры, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали и остальной неочищенный материал очищали с помощью обычной колоночной флеш-хроматографии (элюент: MeOH в CH₂Cl₂ от 0 до 5%), получая указанное в заголовке соединение. СПЖХ-МС-4: Rt=4,19 мин; МС масса/заряд [M+H]⁺: 472,0/474,0.

Примеры 60a/60b: 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(2-фтор-4-(2-метоксиэтокси)фенил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-

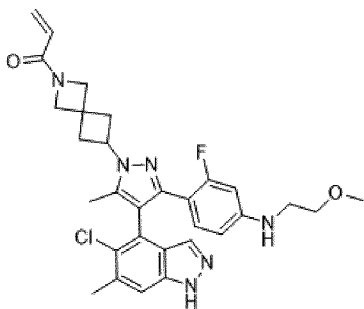
ОН



Указанные в заголовке примеры получали с применением способа, аналогичного способу-2с, начиная с *трет*-бутил-6-(3-бром-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (промежуточное соединение С3) и 3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола с дополнительной стадией алкилирования, введенной между стадией 1 и стадией 2 (описана ниже для получения *трет*-бутил-6-(3-(2-фтор-4-(2-метоксиэтокси)фенил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата). Изомеры разделяли с помощью хиральной SFC (C-SFC-1; подвижная фаза: CO₂/[IPA+0,1% NEt₃]: 70/30) с получением указанного в заголовке соединения примера 60a в качестве второго пика элюирования: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,99 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,18 (t, 1H), 6,68-6,60 (m, 2H), 6,35-6,26 (m, 1H), 6,13-6,07 (m, 1H), 5,69-5,65 (m, 1H), 4,95-4,85 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 4,02-3,99 (m, 3H), 3,60-3,57 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,90-2,75 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); UPLC-MS-3: Rt=0,97 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺ 564,5/566,5; C-SFC-3 (подвижная фаза: CO₂/[IPA+0,1% NEt₃]: 70/30): Rt=2,50 мин. Другой изомер примера 60b получали в качестве первого пика элюирования: C-SFC-3 (подвижная фаза: подвижная фаза: CO₂/[IPA+0,1% NEt₃]: 70/30): Rt=1,74 мин.

Трет-бутил-6-(3-(2-фтор-4-(2-метоксиэтокси)фенил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

Раствор *трет*-бутил-6-(3-(2-фтор-4-гидрокси фенил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (стадия 1, 710 мг, 1,65 ммоль), 1-бром-2-метоксиэтана (0,310 мл, 3,30 ммоль) и карбоната цезия (1075 мг, 3,30 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и воды, экстрагировали с помощью EtOAc, органическую фазу промывали солевым раствором, сушили (разделитель фаз) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью обычной колоночной флеш-хроматографии (элюент: с-гексан/EtOAc от 100/0 до 70/30 в течение 30 мин) с получением указанного в заголовке соединения. СПЖХ-МС-3: Rt=1,20 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺ 446,3.



Примеры 61a/61b: 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(2-фтор-4-((2-метоксиэтил)амино)фенил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он

Указанный в заголовке пример получали с применением способа, аналогичного способу-2с, начиная с *трет*-бутил-6-(3-бром-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (промежуточное соединение С3) и бензил-(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)карбамата с дополнительной стадией алкилирования, введенной между стадией 1 и стадией 2, и дополнительной стадией гидрогенизации, введенной между стадией 3 и стадией 4 (описаны ниже для получения *трет*-бутил-6-(3-(4-(((бензилокси)карбонил)(2-метоксиэтил)амино)-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата и *трет*-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-3-(2-фтор-4-((2-метоксиэтил)амино)фенил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата). Изомеры разделяли с помощью хиральной SFC (C-SFC-1; подвижная фаза: CO₂/[IPA+0,1% NEt₃]: 70/30) с получением указанного в заголовке соединения примера 61a в качестве второй пика элюирования: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,96 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,94 (t, 1H), 6,35-6,25 (m, 2H), 6,15-6,07 (m, 2H), 5,86 (t, 1H), 5,69-5,64 (m, 1H), 4,91-4,81 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,41 (t, 2H), 3,24 (t, 3H), 3,09 (q, 2H), 2,88-2,76 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); UPLC-MS-3: Rt=0,94 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺: 563,5/565,5; C-SFC-3 (подвижная фаза: CO₂/[IPA+0,025% NH₃]: 70/30): Rt=3,55 мин. Другой изомер примера 61b получали в качестве первого пика элюирования: C-SFC-3 (подвижная фаза: подвижная фаза: CO₂/[IPA+0,025% NH₃]: 70/30): Rt=2,55 мин.

Трет-бутил-6-(3-(4-(((бензилокси)карбонил)(2-метоксиэтил)амино)-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

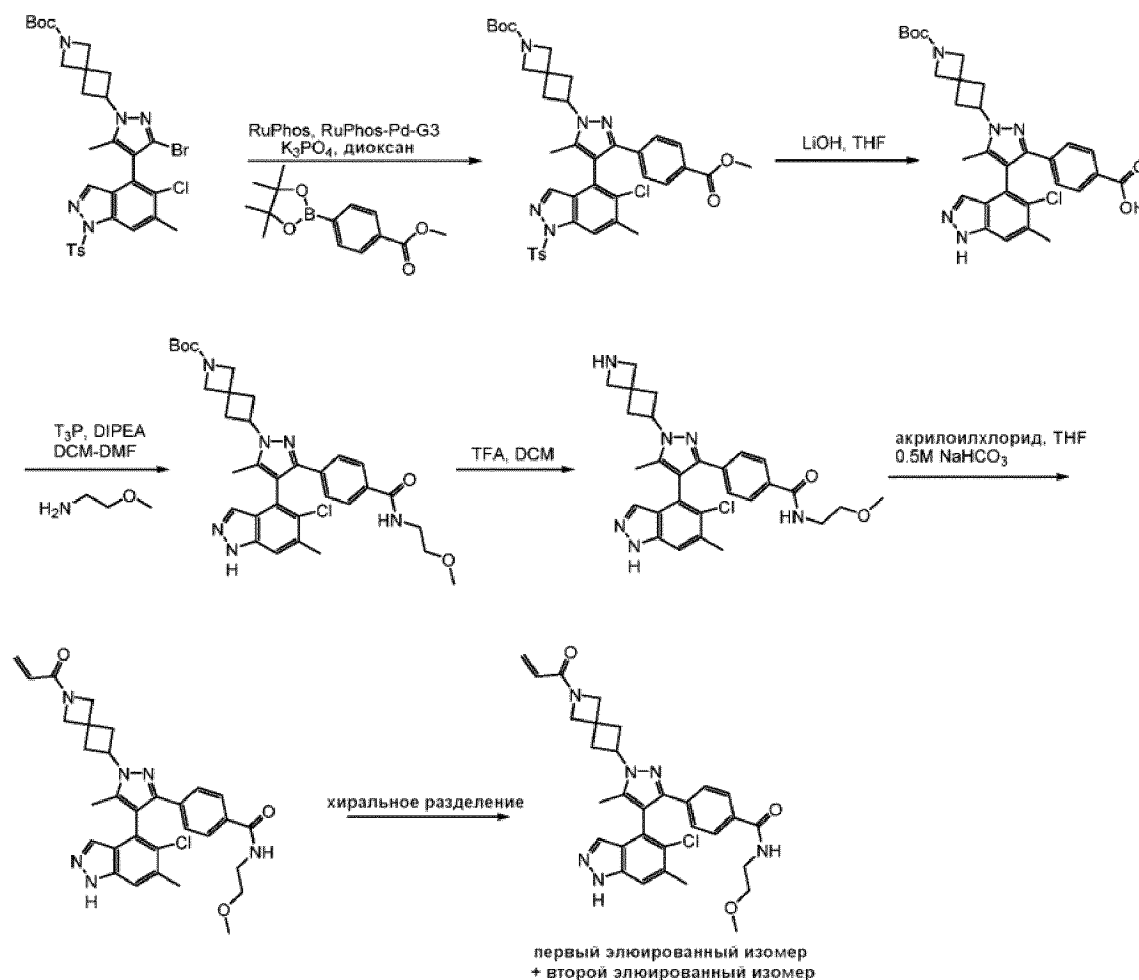
К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-6-(3-(4-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (стадия 1, 1,40 г, 2,55 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 0,123 г, 3,07 ммоль) в инертной атмосфере. Спустя 15 мин добавляли 1-бром-2-метоксиэтан (1,20 мл, 12,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь гасили водой, экстрагировали с помощью EtOAc, органическую фазу промывали солевым раствором, сушили (разделитель фаз) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток

очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: с-гексан/EtOAc от 100/0 до 70/30 в течение 30 мин) с получением указанного в заголовке соединения. СПЖХ-МС-3: Rt=1,30 мин; МС масса/заряд $[M+H]^+$: 579,4.

Трет-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-4-ил)-3-(2-фтор-4-((2-метоксиэтил)амино)фенил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

Раствор *трет*-бутил-6-(3-(4-(((бензилокси)карбонил)(2-метоксиэтил)амино)-2-фторфенил)-4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-4-ил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (470 мг, 0,511 ммоль) и палладия на углероде (5,44 мг, 0,051 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: с-гексан/EtOAc от 100/0 до 0/100 в течение 30 мин) с получением указанного в заголовке соединения. СПЖХ-МС-3: Rt=1,25 мин; МС масса/заряд $[M+H]^+$: 693,4/695,4.

Способ-3: Схема синтеза



Примеры 62a/62b: 4-(1-(2-акрилоил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-4-(5-хлор-6-метил-1Н-индазол-4-ил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил)-N-(2-метоксиэтил)бензамид

Стадия 1: *трет*-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1-тозил-1H-индазол-4-ил)-3-(4-(метоксикарбонил)фенил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

Раствор *трет*-бутил-6-(3-бром-4-(5-хлор-6-метил-1-тозил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (промежуточное соединение С6) (1,00 г, 1,26 ммоль), метил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (0,40 г, 1,51 ммоль), RuPhos (0,06 г, 0,13 ммоль), RuPhos-Pd-G3 (0,10 г, 0,13 ммоль) и фосфата калия (2 н., 1,89 мл, 3,78 ммоль) в диоксане (8 мл) перемешивали при 80°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью EtOAc и воды, экстрагировали с помощью EtOAc, объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: с-гексан/EtOAc от 100/0 до 50/50 в течение 30 мин) с получением продукта с некоторыми примесями. Вторую очистку проводили с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: ц-гексан/EtOAc от 100/0 до 60/40 в течение 30 мин), получая указанное в заголовке соединение (чистота 86% по данным СПЖХ) с небольшим количеством примесей. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,19 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 4,88 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,86-2,71 (m, 4H), 2,59 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,39 (s, 9H); UPLC-MS-10: Rt=1,32 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺: 730,2/732,2.

Стадия 2: 4-(1-(2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)бензойная кислота

Раствор *трет*-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1-тозил-1H-индазол-4-ил)-3-(4-(метоксикарбонил)фенил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (стадия 1, 100 мг, 0,14 ммоль) и LiOH (2 н., 0,14 мл, 0,27 ммоль) в THF (2 мл) перемешивали при 20°C в течение 2,5 ч. Смесь нагревали до 45°C в течение 1,5 ч, затем до 70°C в течение 2,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь лиофилизировали и неочищенный продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. СПЖХ-МС-10: Rt=1,32 мин; МС масса/заряд [M+H]⁺: 562,2/564,2.

Стадия 3: *трет*-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(4-((2-метоксиэтил)карбамоил)фенил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

К раствору 4-(1-(2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)бензойной кислоты (стадия 2, 93 мг, 0,12 ммоль) и DIPEA (0,10 мл, 0,59 ммоль) в CH₂Cl₂/DMF (2,5 мл, соотношение 4/1) добавляли пропилфосфоновый ангидрид (50% в EtOAc, 0,10 мл, 0,177 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре. Спустя 10 мин добавляли 2-метоксиэтан-1-амин (0,03 мл, 0,35 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с

нормальной фазой (элюент: с-гексан/EtOAc от 100/0 до 0/100 в течение 30 мин) с получением указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13,16 (s, 1H), 8,36 (t, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,29 (d, 2H), 4,88 (m, 1H), 4,02 (br s, 2H), 3,94 (br s, 2H), 3,42-3,36 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,86-2,75 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,40 (s, 9H); UPLC-MS-10: Rt=1,09 минуты; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$: 619,2/621,3.

Стадия 4: 4-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1H-пиразол-3-ил)-N-(2-метоксиэтил)бензамид

К раствору *трет*-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(4-((2-метоксиэтил)карбамоил)фенил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (стадия 3, 109 мг, 0,14 ммоль) в THF (2 мл) добавляли TFA (0,33 мл, 4,28 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и маслянистый остаток растворяли в MeOH и помещали в картридж PoraPakTMRxn Cx от Waters, предварительно промыв с помощью MeOH. После ополаскивания с помощью MeOH смолу ополаскивали с помощью NH_3 (7 н. в MeOH), основной раствор MeOH концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. СПЖХ-МС-6: Rt=0,72 мин; МС масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$: 519,2/521,2.

Стадия 5: 4-(1-(2-акрилоил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)-N-(2-метоксиэтил)бензамид

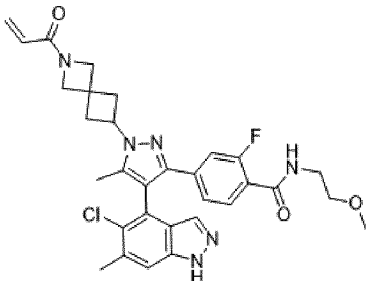
К раствору 4-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1H-пиразол-3-ил)-N-(2-метоксиэтил)бензамида (стадия 4, 55 мг, 0,08 ммоль) в THF (3 мл) добавляли бикарбонат натрия (0,80 мл, 0,40 ммоль), а непосредственно за ним акрилоилхлорид (6,54 мкл, 0,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Избыток акрилоилхлорида удаляли добавлением LiOH (2 н., 2 мл) и перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь экстрагировали, используя DCM, органические фазы сушили (разделитель фаз), концентрировали при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: DCM/MeOH от 100/0 до 90/10 в течение 30 мин), получая указанное в заголовке соединение. Изомеры разделяли с помощью хиральной СФХ (X-СФХ-2: подвижная фаза: CO_2/IPA : 65/35), получая указанное в заголовке соединения примера 62a в качестве второго элюируемого изомера (белый порошок): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13,15 (s, 1H), 8,35 (t, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 6,37-6,30 (m, 1H), 6,15-6,09 (m, 1H), 5,71-5,67 (m, 1H), 4,98-4,88 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,35-3,32 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 2,94-2,78 (m, 4H), 2,04 (s, 3H); UPLC-MS-10: Rt=0,88 минуты; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 573,3/575,3; C-SFC-3: (подвижная фаза: CO_2/IPA : 65/35): Rt=2,14 мин. Другой изомер примера 62b был получен в виде первого пика элюирования: X-СФХ-3: (подвижная фаза: CO_2/IPA : 65/35): Rt=1,28 мин.

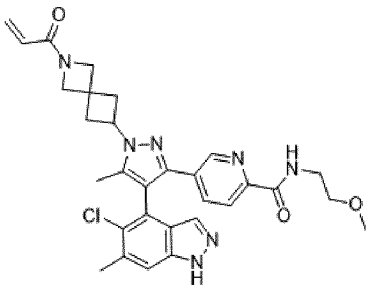
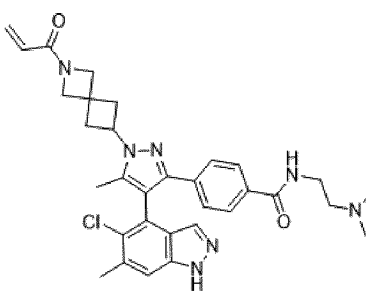
Способ-3a: аналогичен способу-3, за исключением того, что на стадии 2 вместо 2 н.

LiOH использовали 2 н. NaOH.

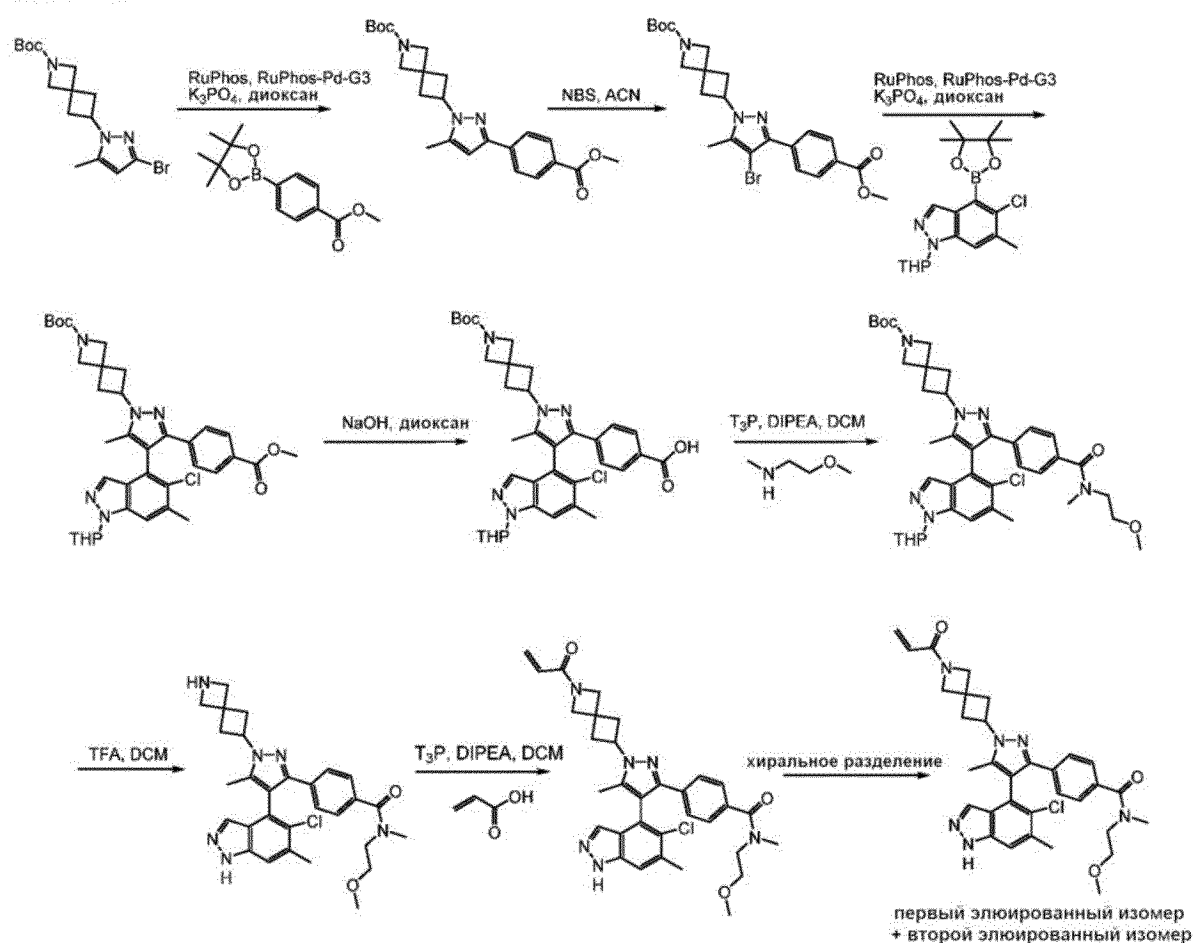
Следующие примеры с 63 по 65, приведенные в таблице 3, получали, используя способы, аналогичные способу-3, с использованием соответствующего коммерчески доступного пинакола (стадия 1) и аминных реагентов (стадия 3).

Таблица 3

Пример	Структура	Способ, промежуточные продукты (на стадиях 1 и 3), используемые условия хирального разделения и порядок элюирования	Данные для охарактеризации
63a/63b	 4-(1-(2-акрилоил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-фтор-N-(2-метоксиэтил)бензамид	Получали с метил-2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоатом (этап 1), используя способ-3 и X-CФХ-2 (подвижная фаза: CO₂/IPA 69/31): Пример 63a=2^{ой} элюируемый изомер, пример 63b=1^{ый} элюируемый изомер	Пример 63a: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,20 (s, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,37-6,29 (m, 1H), 6,15-6,09 (m, 1H), 5,71-5,67 (m, 1H), 4,99-4,89 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,43-3,31 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 2,94-2,78 (m, 4H), 2,03 (s, 3H); UPLC-MS-10: Rt=0,91 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺: 591,2/593,2; C-SFC-3 (подвижная фаза: CO₂/IPA 69/31): Rt=2,20 мин, Пример 63b: X-CФХ-3

			(подвижная фаза: CO ₂ /IPA 69/31): Rt=1,74 мин.
64a/64b	 5-(1-(2-акрилоил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)-N-(2-метоксиэтил)пиколинамид	Получали с метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколином (стадия 1), используя способ За и X-СФХ-2 (подвижная фаза: CO₂/IPA 72/28): Пример 64a=2^{ой} элюируемый изомер, пример 64b=1^{ый} элюируемый изомер	Пример 64a: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,22 (s, 1H), 8,61-8,57 (m, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,03-7,92 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,38-6,30 (m, 1H), 6,15-6,09 (m, 1H), 5,71-5,67 (m, 1H), 5,02-4,93 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,43-3,36 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,95-2,80 (m, 4H), 2,07 (s, 3H); UPLC-MS-10: Rt=0,90 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺: 574,2/576,1; C-SFC-3 (подвижная фаза: CO₂/IPA 70/30): Rt=2,90 мин, Пример 64b: X-СФХ-3 (подвижная фаза: CO₂/IPA 70/30): Rt=2,32 мин.
65a/65b	 4-(1-(2-акрилоил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)-N,N-диметилэтан-1,2-диамина	Получали из метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (этап 1) и N1,N1-диметилэтан-1,2-диамина, используя	Пример 65a: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,17 (s, 1H), 8,28 (br s, 1H), 7,65-7,61 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,37-7,30 (m, 2H), 6,38-6,30 (m, 1H), 6,15-6,09 (m, 1H), 5,71-5,67 (m,

	4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)бензамид	способ-3 и X-CФХ-1 (подвижная фаза: CO ₂ /[IPA+0,1% NEt ₃] 70/30); Пример 65a=1 ^{бй} элюируемый изомер, пример 65b=2 ^й элюируемый изомер	1H), 4,98-4,88 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 2,94-2,78 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,24 (br s, 6H), 2,03 (s, 3H); UPLC-MS-10: Rt=0,79 минуты; MS масса/заряд [M+H] ⁺ : 586,3/588,3; C-SFC-3 (подвижная фаза: CO ₂ /[IPA+0,1% NEt ₃] 70/30): Rt=2,48 мин, Пример 65b: X-CФХ-3 (подвижная фаза: CO ₂ /[IPA+0,1% NEt ₃] 70/30); Rt=3,69 мин.
--	--	--	---

Способ-4: Схема синтеза

Примеры 66a/66b: 4-(1-(2-акрилоил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)-N-(2-метоксиэтил)-N-метилбензамид

Стадия 1: *Трет*-бутил-6-(3-(4-(метоксикарбонил)фенил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

Раствор *трет*-бутил-6-(3-бром-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (промежуточное соединение C3, 1,51 г, 4,24 ммоль), метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (1,33 г, 5,09 ммоль), RuPhos (0,198 г, 0,42 ммоль), RuPhos-Pd-G3 (0,355 г, 0,42 ммоль) и фосфата калия (2 н., 6,36 мл, 12,7 ммоль) в диоксане (20 мл) перемешивали при 80°C в течение 15 мин. После охлаждения до к.т. реакционную смесь вносили в насыщ. водный NaHCO₃, экстрагировали, используя EtOAc, и органическую фазу промывали соляным раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: ц-гексан/EtOAc от 100/0 до 70/30 в течение 30 мин), получая указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,99 (d, 2H), 7,91 (d, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,80 -4,72 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,75-2,65 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 1,39 (s, 9H); UPLC-MS-6: Rt=1,23 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺: 412,3.

Стадия 2: *Трет*-бутил-6-(4-бром-3-(4-(метоксикарбонил)фенил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

К раствору *трет*-бутил-6-(3-(4-(метоксикарбонил)фенил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (стадия 1, 1,76 г, 4,15 ммоль) в CH₃CN (45 мл) добавляли NBS (0,724 г, 4,07 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: с-гексан/EtOAc от 100/0 до 70/30 в течение 30 мин) с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,06 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 4,91-4,83 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,89 (s, 5H), 2,74-2,65 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,39 (s, 9H); UPLC-MS-6: Rt=1,31 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺: 490,1/492,1.

Стадия 3: *трет*-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-3-(4-(метоксикарбонил)фенил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

Раствор *трет*-бутил-6-(4-бром-3-(4-(метоксикарбонил)фенил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (стадия 2, 1,00 г, 2,00 ммоль), 5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (промежуточное соединение D1, 0,98 г, 2,60 ммоль), RuPhos (0,093 г, 0,20 ммоль), RuPhos-Pd-G3 (0,167 г, 0,20 ммоль) и фосфата калия (2 н., 3,00 мл, 6,00 ммоль) в диоксане (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 15 мин. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь добавляли к нас. водн. NaHCO₃, экстрагировали с помощью EtOAc и органическую фазу промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

Неочищенный остаток растворяли в THF (20 мл), добавляли SiliaMetS®-тиол (0,60 ммоль, 0,84 г) и смесь перемешивали на вортексе при 50°C в течение 0,5 ч на ротационном испарителе. Смесь фильтровали, промывали с помощью MeOH и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: с-гексан/EtOAc от 100/0 до 60/40 в течение 30 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной пены. СПЖХ-МС-6: Rt=1,31 мин; МС масса/заряд [M+H]⁺: 660,2/662,2.

Стадия 4: 4-(1-(2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-4-ил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил)бензойная кислота

Раствор *трет*-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-4-ил)-3-(4-(метоксикарбонил)фенил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (стадия 3, 1,42 г, 1,99 ммоль) и NaOH (2 н., 1,00 мл, 2,00 ммоль) в диоксане (10 мл) перемешивали при 60°C в течение 15 мин. Добавляли добавочный NaOH (2 н., 1,00 мл, 2,00 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи, затем реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь лиофилизировали и неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,78 (br s, 1H), 7,64-7,60 (m, 2H), 7,47 (s, 0,5H), 7,45 (s, 0,5H), 7,16-7,13 (m, 2H), 5,85-5,80 (m, 1H), 4,91-4,83 (m, 1H), 4,02 (br s, 2H), 3,95 -3,87 (m, 3H), 3,79-3,72 (m, 1H), 2,91-2,68 (m, 4H), 2,39-2,32 (m, 1H), 2,01-1,94 (m, 5H), 1,74-1,70 (m, 1H), 1,61-1,56 (m, 2H), 1,40 (s, 9H); UPLC-MS-6: Rt=1,23 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺: 646,2/648,2.

Стадия 5: трет-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-4-ил)-3-(4-((2-метоксиэтил)(метил)карбамоил)фенил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

К раствору 4-(1-(2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-4-ил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил)бензойной кислоты (стадия 4, 250 мг, 0,31 ммоль) и 2-метокси-N-метилэтан-1-амин (0,067 мл, 0,61 ммоль) в CH₂Cl₂ (3 мл) добавляли пропилфосфоновый ангидрид (50% в EtOAc, 0,27 мл, 0,46 ммоль). Затем добавляли DIPEA (0,27 мл, 1,53 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: с-гексан/EtOAc от 100/0 до 0/100 в течение 30 мин) с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,79 (s, 1H), 7,51 (s, 0,5H), 7,49 (s, 0,5H), 7,30-7,27 (m, 2H), 7,20-7,17 (m, 2H), 5,86-5,81 (m, 1H), 4,92-4,85 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,94-3,87 (m, 3H), 3,79-3,72 (m, 1H), 3,58-3,24 (m, 6H), 3,09 (br s, 1H), 2,93-2,74 (m, 7H), 2,03-1,96 (m, 5H), 1,73 (m, 1H), 1,62-1,55 (m, 2H), 1,40 (s, 9H); UPLC-MS-11: Rt=1,24 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺: 717,5/719,5.

Стадия 6: 4-(4-(5-хлор-6-метил-1Н-индазол-4-ил)-5-метил-1-(2-азаспиро[3.3]гептан-

6-ил)-1H-пиразол-3-ил)-N-(2-метоксиэтил)-N-метилбензамид

К раствору *трет*-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-3-(4-((2-метоксиэтил)(метил)карбамоил)фенил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (стадия 5, 168 мг, 0,23 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл) добавляли TFA (0,52 мл, 6,82 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в диоксане и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде трифторацетатной соли, которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. СПЖХ-МС-6: Rt=0,73; МС масса/заряд [M+H]⁺: 533,3/535,3.

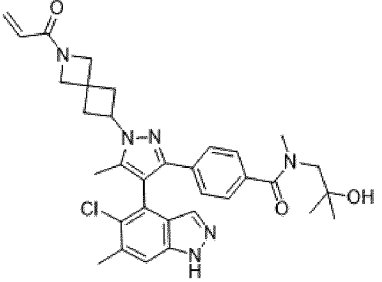
Стадия 7: 4-(1-(2-акрилоил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)-N-(2-метоксиэтил)-N-метилбензамид

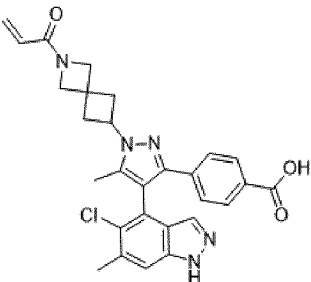
К раствору 4-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1H-пиразол-3-ил)-N-(2-метоксиэтил)-N-метилбензамида (0,23 ммоль) и акриловой кислоты (0,016 мл, 0,23 ммоль) в CH₂Cl₂ (3 мл) добавляли пропилфосфоновый ангидрид (50% в EtOAc, 0,20 мл, 0,34 ммоль). Затем добавляли DIPEA (0,198 мл, 1,13 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,25 ч. Реакцию гасили путем добавления MeOH, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: DCM/MeOH от 100/0 до 80/20 в течение 30 мин) с получением указанного в заголовке соединения. Изомеры разделяли с помощью хиральной СФХ (Х-ВЭЖХ-11: подвижная фаза: н-гептан/IPA+0,1% NEt₃: 55/45) с получением указанного в заголовке соединения примера 66a в качестве второго пика элюирования: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,15 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 6,37-6,30 (m, 1H), 6,15-6,09 (m, 1H), 5,71-5,67 (m, 1H), 4,98-4,88 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,55-3,46 (m, 5H), 3,09 (br s, 2H), 2,91-2,81 (m, 6H), 2,03 (s, 3H); UPLC-MS-3: Rt=0,89 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺: 587,3/589,3; C-HPLC-13 (подвижная фаза: н-гептан/[IPA+0,1% DEA]: 55/45): Rt=10,39 мин. Другой изомер примера 66b был получен в качестве первого элюированного пика: Х-ВЭЖХ-13 (подвижная фаза: н-гептан/[IPA+0,1% DEA]: 55/45): Rt=6,83 мин.

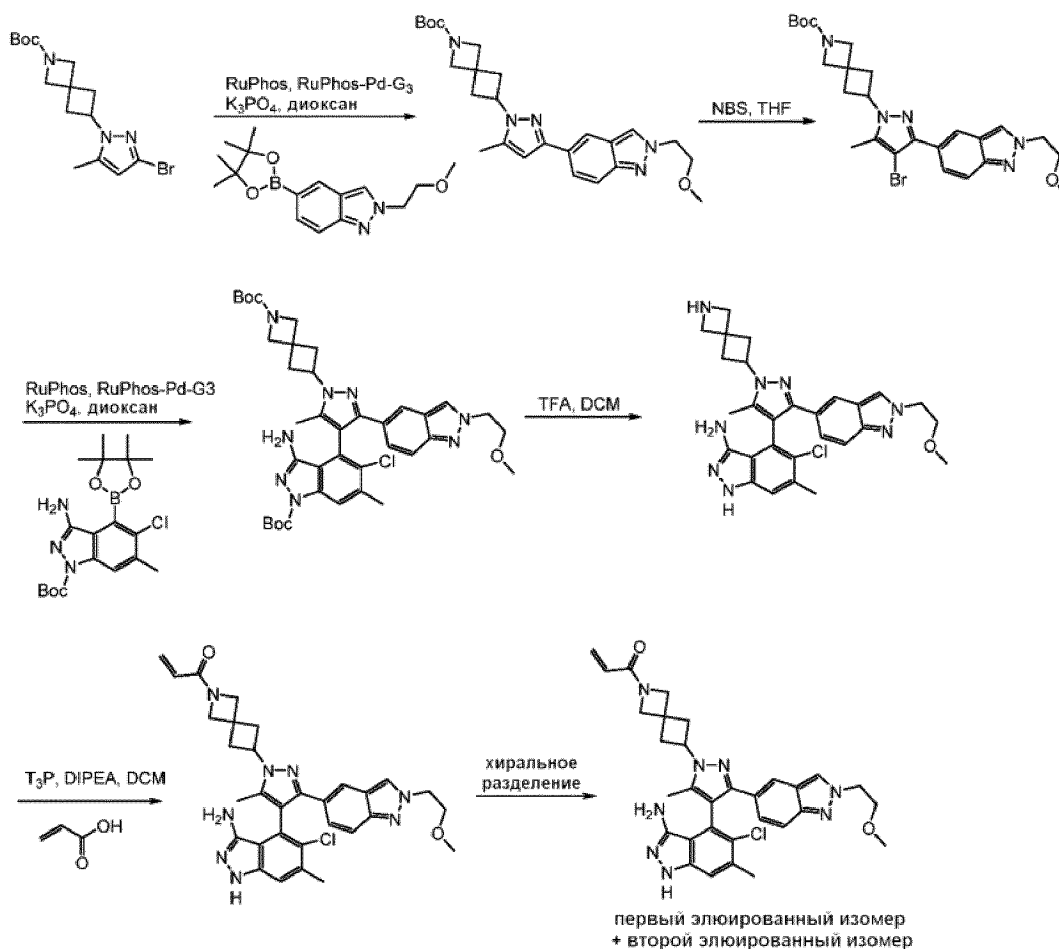
Следующие примеры с 67 по 68 в таблице 4 получали аналогично способу-4, используя соответствующий коммерческий амин (стадия 5) или кислоту.

Таблица 4

Пример	Структура	Способ, промежуточные продукты (на стадии 5), используемые условия хирального разделения и порядок элюирования	Данные для охарактеризации
--------	-----------	--	----------------------------

67a/67b	 4-(1-(2-Акрилоил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-метилбензамид	Получали с 2-метил-1-(метиламино)пропан-2-олом, используя способ-4 и X-BЭЖХ-14 (подвижная фаза: н-гептан/[EtOH+0,1% NEt₃] 60/40): пример 67a=1^{ый} элюируемый изомер, пример 67b=2^{ой} элюируемый изомер	Пример 67a: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,14 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 6,37-6,30 (m, 1H), 6,15-6,09 (m, 1H), 5,71-5,66 (m, 1H), 4,98-4,88 (m, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,40 (s, 2H), 3,16-2,79 (m, 7H), 2,03 (s, 3H), 1,11 (s, 6H); UPLC-MS-3: Rt=0,88 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺: 601,3/603,3; C-HPLC-15 (подвижная фаза: н-гептан/[EtOH+0,1% DEA] 60/40): Rt=5,48 мин, Пример 67b C-HPLC-15 (подвижная фаза: н-гептан/[EtOH+0,1% DEA] 60/40): Rt=7,51 мин.
---------	--	---	--

68a/68b	 4-(1-(2-Акрилоил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)бензойная кислота	Получали, используя способ-4 и X-BЭЖХ-14 (подвижная фаза: н-гептан/[EtOH 0,05% TFA] 60/40): пример 68a=1^{ый} элюируемый изомер, пример 68b=2^{ой} элюируемый изомер	Пример 68a: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,17 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 6,38-6,30 (m, 1H), 6,15-6,09 (m, 1H), 5,71-5,67 (m, 1H), 4,98-4,88 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 2,93-2,80 (m, 4H), 2,03 (s, 3H); UPLC-MS-3: Rt=0,90 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺: 516,1/518,1; C-HPLC-16 (подвижная фаза: н-гептан/EtOH/TFA 85/15/0,05): Rt=32,79 мин, Пример 68b X-BЭЖХ-16 (подвижная фаза: н-гептан/EtOH/TFA 85/15/0,05): Rt=37,65 мин.
---------	--	--	--

Способ-5: Схема синтеза

Примеры 69a/69b: 1-(6-(4-(3-амино-5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия 1: *трет*-бутил-6-(3-(2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

Раствор *трет*-бутил-6-(3-бром-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (промежуточное соединение С3, 1,65 г, 4,63 ммоль), 2-(2-метоксиэтил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-индазола (промежуточное соединение В22, 2,09 г, 6,95 ммоль), RuPhos (0,22 г, 0,46 ммоль), RuPhos-Pd-G3 (0,39 г, 0,46 ммоль) и фосфата калия (2 н. 6,95 мл, 13,9 ммоль) в диоксане (22 мл) перемешивали при 80°C в течение 15 мин. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc, органическую фазу промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: с-гексан/EtOAc от 100/0 до 50/50 в течение 30 мин) с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,35 (s, 1H), 8,01 (t, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,76-4,68 (m, 1H), 4,57 (t, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,76-2,63 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,39 (s, 9H); UPLC-MS-3: Rt=1,07 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺: 452,3.

Стадия 2: *трет*-бутил-6-(4-бром-3-(2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

К раствору *трет*-бутил-6-(3-(2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (стадия 1, 2,02 г, 4,20 ммоль) в THF (30 мл) добавляли NBS (0,73 г, 4,12 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Добавляли добавочный NBS (75 мг, 0,42 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение добавочных 10 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: с-гексан/EtOAc от 100/0 до 20/80 в течение 30 мин) с получением указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,44 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,71-7,65 (m, 2H), 4,87-4,79 (m, 1H), 4,59 (t, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,84 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,75-2,64 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,38 (s, 9H); UPLC-MS-3: Rt=1,14 минуты; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$: 530,2/532,2.

Стадия 3: *трет*-бутил-3-амино-4-(1-(2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-3-(2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-хлор-6-метил-1H-индазол-1-карбоксилат

Раствор *трет*-бутил-6-(4-бром-3-(2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (стадия 2, 0,77 г, 1,46 ммоль), *трет*-бутил-3-амино-5-хлор-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-1-карбоксилата (промежуточное соединение D6, 0,74 г, 1,82 ммоль), RuPhos (0,085 г, 0,18 ммоль), RuPhos-Pd-G3 (0,152 г, 0,18 ммоль) и фосфата калия (2 н., 2,73 мл, 5,46 ммоль) в диоксане (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 2,25 ч. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc, органическую фазу промывали нас. водн. раствором NaHCO_3 и соевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в THF (20 мл), добавляли SiliaMetS®-тиол (0,65 ммоль) и смесь взбалтывали в течение 0,5 ч при 50°C. Смесь фильтровали, смолу промывали с помощью MeOH и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: с-гексан/EtOAc от 100/0 до 0/100 в течение 30 мин) с получением указанного в заголовке соединения. СПЖХ-МС-5: Rt=1,37 мин; МС масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$: 731,5/733,4.

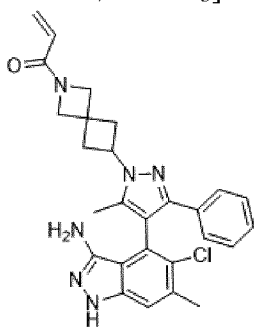
Стадия 4: 5-хлор-4-(3-(2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1H-пиразол-4-ил)-6-метил-1H-индазол-3-амин

К раствору *трет*-бутил-3-амино-4-(1-(2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-3-(2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-хлор-6-метил-1H-индазол-1-карбоксилата (стадия 1, 181 мг, 0,25 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (0,38 мл, 4,95 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и сушили в условиях высокого вакуума на протяжении ночи с получением указанного в заголовке соединения в виде трифторацетатной соли, которое

использовали без очистки на следующей стадии. СПЖХ-МС-5: $R_t=0,58$ мин; МС масса/заряд $[M+H]^+$; 531,3/533,3.

Стадия 5: 1-(6-(4-(3-амино-5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он

К раствору акриловой кислоты (0,022 мл, 0,32 ммоль) и пропилфосфонового ангидрида (50% в EtOAc, 0,19 мл, 0,32 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,5 мл) добавляли DIPEA (0,21 мл, 1,22 ммоль). Затем данный раствор добавляли по каплям к раствору соли трифторуксусной кислоты 5-хлор-4-(3-(2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1H-пиразол-4-ил)-6-метил-1H-индазол-3-амин (0,24 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Реакционную смесь гасили гидроксидом лития (2 н. 0,61 мл, 1,22 ммоль), перемешивали в течение 30 мин, разбавляли с помощью DCM, промывали нас. водн. $NaHCO_3$, органическую фазу сушили (разделитель фаз) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: DCM/MeOH от 100/0 до 90/10 в течение 30 мин) с получением указанного в заголовке соединения. Изомеры разделяли с помощью хиральной SFC (C-SFC-5: подвижная фаза: $CO_2/[MeOH+0,1\% NEt_3]$: 60/40) с получением указанного в заголовке соединения примера 69a в качестве первого пика элюирования: ^1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 11,60 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,44-7,43 (m, 3H), 7,28 (d, 1H), 6,36-6,28 (m, 1H), 6,13-6,08 (m, 1H), 5,70-5,66 (m, 1H), 4,96-4,86 (m, 1H), 4,47 (t, 2H), 4,38 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,10-4,08 (m, 3H), 4,03 (s, 1H), 3,76 (t, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,94-2,77 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 1,99 (s, 3H); UPLC-MS-5: $R_t=0,83$ минуты; MS масса/заряд $[M+H]^+$: 585,4/587,4; C-SFC-6: (подвижная фаза: $CO_2/[MeOH+0,1\% NH_3]$: 60/40): $R_t=2,64$ мин. Другой изомер примера 69b получали в качестве второго пика элюирования: C-SFC-6: (подвижная фаза: $CO_2/[MeOH+0,1\% NH_3]$: 60/40): $R_t=3,50$ мин.

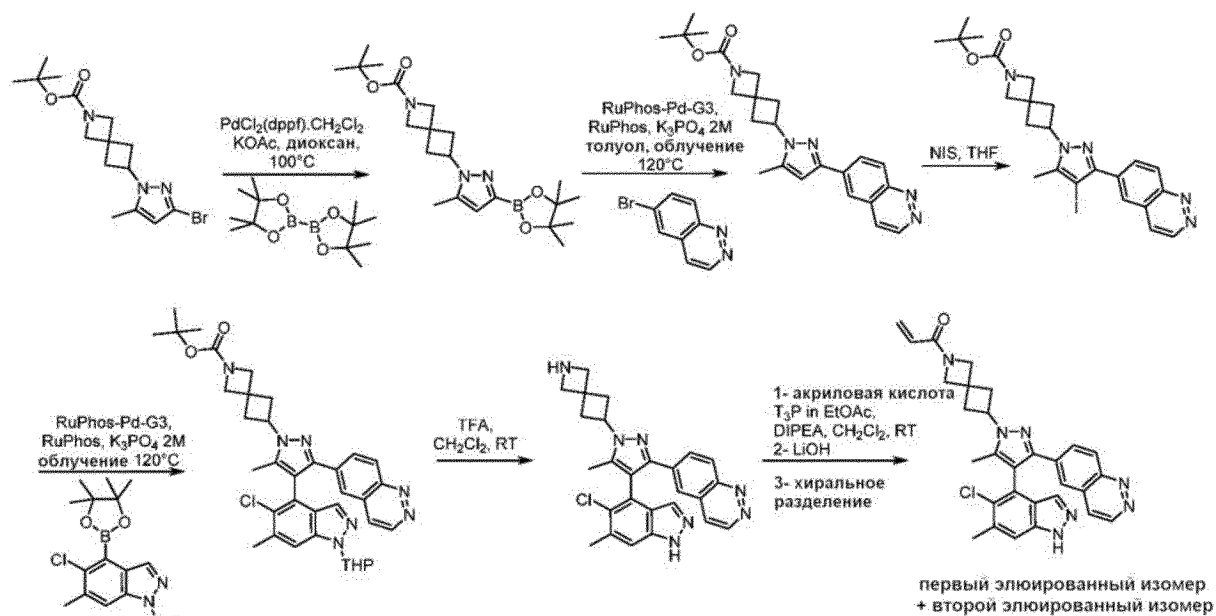


Примеры 70a/70b: 1-(6-(4-(3-амино-5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он

Указанный в заголовке пример получали с применением способа, аналогичного способу-5, начиная с фенилбороновой кислоты вместо 2-(2-метоксиэтил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-индазола на стадии 1. Изомеры разделяли с помощью хиральной SFC (C-SFC-5: подвижная фаза: CO_2/IPA : 50/50) с получением указанного в заголовке соединения примера 70a в качестве первого пика элюирования: ^1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 11,61 (s, 1H), 7,35-7,32 (m, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,21-7,14 (m, 3H),

6,36-6,28 (m, 1H), 6,13-6,07 (m, 1H), 5,70-5,65 (m, 1H), 4,96-4,86 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 2,92-2,76 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 1,98 (s, 3H); UPLC-MS-9: Rt=0,98 минуты; MS масса/заряд $[M+H]^+$: 487,3/489,3; C-SFC-6: (подвижная фаза: CO₂/IPA: 50/50): Rt=1,80 мин. Другой изомер примера 70b получали в качестве второго пика элюирования: C-SFC-6: (подвижная фаза: CO₂/IPA: 50/50): Rt=2,55 мин.

Способ-6: Схема синтеза



Примеры 71a/71b: 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(циннолин-6-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он или

1-{6-[4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(циннолин-6-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил}проп-2-ен-1-он

Стадия 1: *трет*-бутил-6-(5-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат, (1-(2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)бороновая кислота

В пробирке Асе раствор *трет*-бутил-6-(3-бром-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (промежуточное соединение С3, 5 г, 14,0 ммоль), бис-(пинаколато)-дибор (5,35 г, 21,0 ммоль), аддукта PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (1,15 г, 1,40 ммоль) и ацетата калия (3,44 г, 35,1 ммоль) в 1,4-диоксане (62,4 мл) перемешивали при 100°C на протяжении ночи в атмосфере азота. Реакционную смесь выливали в насыщ. водный раствор NaHCO₃, экстрагировали, используя EtOAc (3х), и объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и выпаривали, получая указанное в заголовке соединение в виде темного твердого вещества, которое использовали без очистки на следующей стадии. СПЖХ-МС-3: Rt=0,91 мин; МС масса/заряд $[M+H]^+$; 322.1.

Стадия 2: *Трет*-бутил-6-(3-(циннолин-6-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

В ампуле для микроволновой обработки *трет*-бутил-6-(5-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (стадия 1, 1,50 г, 1,86 ммоль), 6-бромциннолин (0,53 г, 2,42 ммоль), RuPhos-Pd-G3 (0,16 г, 0,19 ммоль) и RuPhos (0,087 г, 0,19 ммоль) растворяли в толуоле (16,3 мл) и вносили фосфат калия (2 М, 2,79 мл, 5,58 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и нагревали при 120°C в условиях микроволнового излучения в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в нас. водн. раствор NaHCO₃, экстрагировали с помощью EtOAc (x3) и объединенные органические экстракты сушили (разделитель фаз) и концентрировали. Неочищенный остаток разбавляли в THF (6 мл), добавляли SiliaMetS®-тиол (0,8 ммоль) и смесь взбалтывали в течение 1 ч при 40°C. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали и неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: MeOH в CH₂Cl₂ от 0 до 10%), очищенные фракции снова очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: EtOAc в с-гексане от 0 до 100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневатой пены. СПЖХ-МС-3: Rt=1,04 мин; МС масса/заряд [M+H]⁺; 406,3.

Стадия 3: *трет*-бутил-6-(3-(циннолин-6-ил)-4-йод-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

К охлажденному на льду раствору *трет*-бутил-6-(3-(циннолин-6-ил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (стадия 2, 672 мг, 1,66 ммоль) в THF (17,4 мл) добавляли NIS (1,49 г, 6,63 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота, при одновременном обеспечении медленного достижения комнатной температуры. Спустя 19 ч добавляли NIS (746 мг, 3,31 ммоль) и реакционную смесь перемешивали снова в течение 50 ч. Снова добавляли NIS (373 мг, 1,66 ммоль) и реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 20 ч. Реакционную смесь выливали в 10% раствор Na₂S₂O₃, экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (x2) и объединенные органические экстракты промывали нас. водн. раствором NaHCO₃, сушили (разделитель фаз) и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флеш-хроматографии с нормальной фазой (элюент: MeOH в CH₂Cl₂ от 0 до 5%), получая указанное в заголовке соединение в виде коричневатой пены. СПЖХ-МС-3: Rt=1,12 мин; МС масса/заряд [M+H]⁺; 532,2.

Стадия 4: *трет*-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-4-ил)-3-(циннолин-6-ил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

В пробирку Асе в атмосфере азота помещали *трет*-бутил-6-(3-(циннолин-6-ил)-4-йод-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (стадия 3, 910 мг, 1,71 ммоль), 5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол (промежуточное соединение D1, 774 мг, 2,05 ммоль), RuPhos (80 мг, 0,17 ммоль), RuPhos-Pd-G3 (143 мг, 0,17 ммоль) в диоксане (15 мл). Добавляли K₃PO₄ (1,5 М, 3,42 мл, 5,14 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в нас. водн. раствор NaHCO₃, экстрагировали с

помощью EtOAc (3x) и объединенные органические экстракты сушили (разделитель фаз) и концентрировали. Неочищенный остаток разбавляли в THF (15 мл), добавляли SiliaMetS®-тиол (0,73 ммоль) и смесь взбалтывали в течение 1 ч при 40°C. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали и неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: EtOAc в с-гексане от 0 до 100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтой пены. СПЖХ-МС-3: Rt=1,19 мин; МС масса/заряд [M+H]⁺; 654,3/656,3.

Стадия 5: 6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1H-пиразол-3-ил)циннолин

К раствору *трет*-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-3-(циннолин-6-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (стадия 4, 806 мг, 1,21 ммоль) в CH₂Cl₂ (9 мл) добавляли TFA (2,79 мл, 36,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде трифторацетатной соли, которое использовали без очистки на следующей стадии. СПЖХ-МС-3: Rt=0,69 мин; МС масса/заряд [M+H]⁺; 470,2/472,2.

Стадия 6: 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(циннолин-6-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он

Смесь акриловой кислоты (0,11 мл, 1,61 ммоль), пропилфосфонового ангидрида (50% в EtOAc, 0,95 мл, 1,61 ммоль) и DIPEA (2,81 мл, 16,1 ммоль) в CH₂Cl₂ (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Данный раствор добавляли к раствору трифторацетата 6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1H-пиразол-3-ил)циннолина (стадия 5, 1,07 ммоль) в CH₂Cl₂ (7,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали в нас. водн. раствор NaHCO₃, экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2x) и объединенные органические слои сушили (разделитель фаз) и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: MeOH в CH₂Cl₂ от 0 до 10%), получая смесь целевого соединения и побочного продукта, полученного в результате присоединения акриламида к индазолу. Смесь разбавляли в THF (15 мл) и добавляли LiOH (2 М, 5,35 мл, 10,7 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и выливали в насыщ. водный раствор NaHCO₃, затем экстрагировали, используя EtOAc (3x), объединенные органические экстракты сушили (разделитель фаз) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: MeOH в CH₂Cl₂ от 0 до 10%) с получением указанного в заголовке соединения. Изомеры разделяли с помощью хиральной SFC (C-SFC-1; подвижная фаза: CO₂/[EtOH+0,1% Et₃N]: 75/25) с получением указанного в заголовке соединения примера 71a в качестве второго пика элюирования (белый порошок): ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 13,1 (s, 1H), 9,23 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 2,99-2,80 (m,

4H), 2,08 (s, 3H); UPLC-MS-4: Rt=3,88 минуты; MS масса/заряд $[M+H]^+$ 524,3/526,3; C-SFC-3 (подвижная фаза: $CO_2/[EtOH+0,1\% Et_3N]$: 70/30): Rt=2,29 мин. Другой изомер пример 71b получали в качестве первого пика элюирования: C-SFC-3 (подвижная фаза: $CO_2/[EtOH+0,1\% Et_3N]$: 70/30): Rt=1,91 мин.

Способ-6a: аналогичен способу-6 за исключением того, что на стадии 2 вместо толуола использовали диоксан.

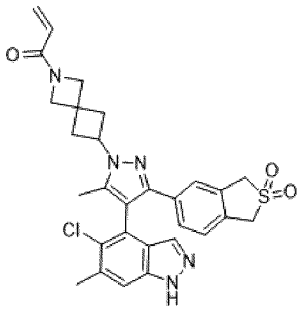
Способ-6b: аналогичен способу-6 за исключением того, что на стадии 3 вместо NIS в THF использовали NBS (1,1 экв.) в ацетонитриле для получения соответствующего 4-бром-пиразола.

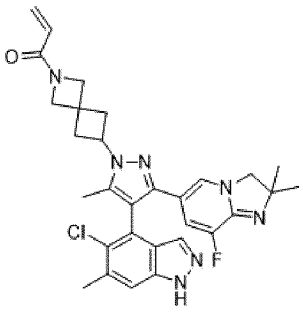
Способ-6c: аналогичен способу-6 за исключением того, что стадию 5 проводили с использованием H_2SO_4 в диоксане, как описано в стадии 2 способа-1a.

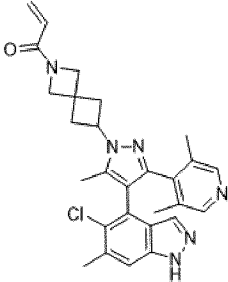
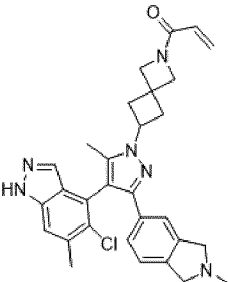
Способ-6d: аналогичен способу-6, за исключением того, что стадию 6 выполняли, используя $NaHCO_3$, акрилоилхлорид, H_2O и THF, как описано в способе-1b, стадия 3.

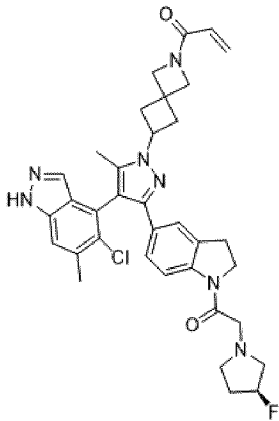
Следующие примеры 72-77, приведенные в Таблице 5 ниже, получали, применяя способы, аналогичные способу-6, из промежуточных соединений (в стадии 2), описанных в разделе синтеза промежуточных соединений или имеющихся в продаже.

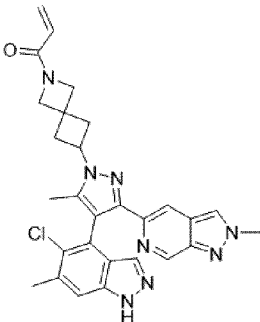
Таблица 5

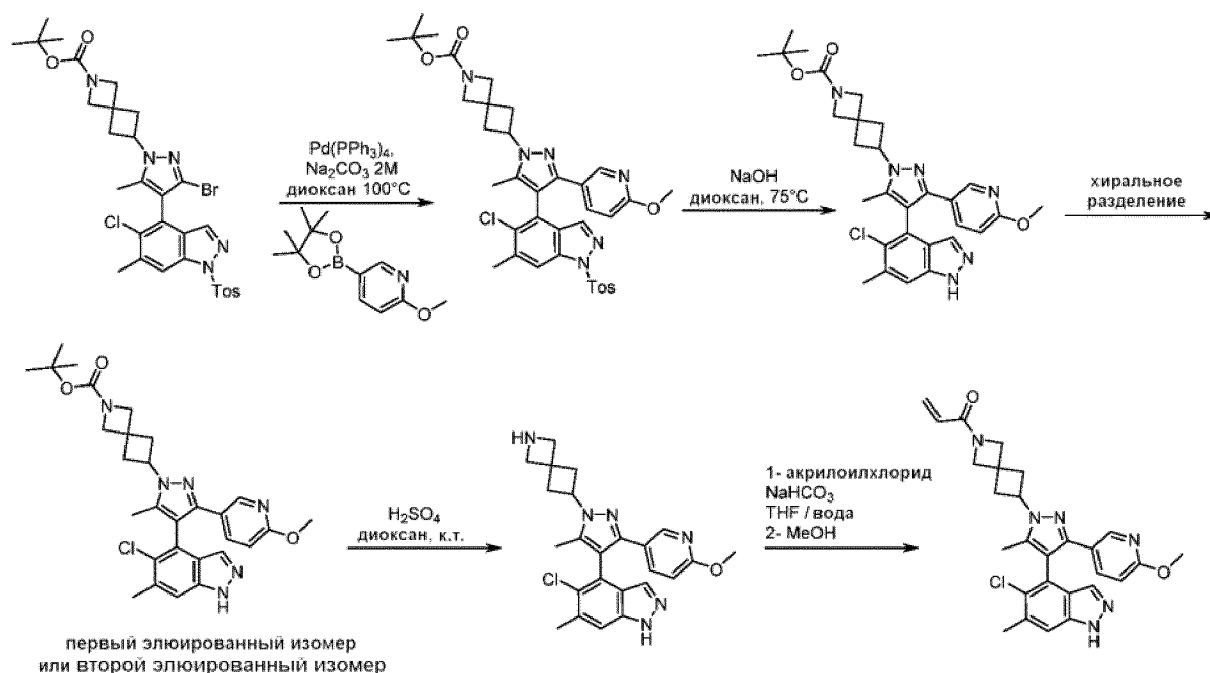
Пример	Структура	Способ, промежуточные продукты и условия хирального разделения и порядок элюирования	Данные для охарактеризации
72a/72b	 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(2,2-диоксидо-1,3-дигидробензо[с]тиофен-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Получали, используя способ-6a,b,c,d из [351005-12-4] (стадия 2) и X-BЭЖХ-2 (подвижная фаза: н-гептан/МТВЕ/MeOH/Et_3N 60:20:20:0,05); Пример 72a=1^{ый} элюируемый изомер, пример 72b=2^{ой} элюируемый изомер	Example 72a: ^1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 13,15 (s, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,39 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,31 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,01 (s, 1H), 2,74-2,93 (m, 4H), 2,48 (m, 3H), 2,01 (s, 3H); UPLC-MS-6: Rt=0,86 минуты, MS масса/заряд $[M+H]^+$: 562,1/564,1; C-HPLC-7

			(подвижная фаза: н-гептан/МТВЕ/МеОН/D EA 60:20:20:0,05): Rt=20,58 мин, пример 72b: X-ВЭЖХ-7 (подвижная фаза: н-гептан/МТВЕ/МеОН/D EA 60:20:20:0,05): Rt=22,97 мин.
73a/73b	 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(8-фтор-2,2-диметил-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Получали из промежуточного соединения А9 (стадия 2), используя способ-ба,d и X-ВЭЖХ-1 (50:50:0,05 н-гептан/EtOH/Et₃N): Пример 73a=2^{ой} элюируемый изомер, пример 73b=1^{ый} элюируемый изомер	Пример 73a: 1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 13,19 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,31 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,63 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,14 (m, 3H), 1,12 (m, 3H); UPLC-MS-7: Rt=0,69 минуты, MS масса/заряд [M+H]⁺: 560,2/562,2; C-HPLC-4 (подвижная фаза: н-гептан/EtOH/DEA: 50:50:0.05): Rt=9,20 мин, Пример 73b: X-ВЭЖХ-4 (подвижная фаза: н-гептан/EtOH/DEA: 50:50:0.05): Rt=6,60

			мин.
74a/74b	 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1Н-индазол-4-ил)-3-(3,5-диметилпиридин-4-ил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Получали из 4-бром-3,5-диметилпиридина (стадия 2), используя способ-6b, d и X-СФХ-4 (подвижная фаза: CO₂/[IPA+0,1% NEt₃] 75/25): пример 74a=2^{ой} элюируемый изомер, пример 74b=1^{ый} элюируемый изомер	Пример 74a: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,07 (s, 1H), 8,13 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,36-6,27 (m, 1H), 6,14-6,07 (m, 1H), 5,70-5,65 (m, 1H), 5,01-4,91 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 2,85-2,77 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,99-1,96 (m, 6H); UPLC-MS-3: Rt=0,80 минуты, MS масса/заряд [M+H]⁺: 501,2/503,2; C-SFC-3 (подвижная фаза: CO₂/[IPA+0,1% NEt₃] 75/25): Rt=3,85 мин, Пример 74b X-СФХ-3 (подвижная фаза: CO₂/[IPA+0,1% NEt₃] 75/25): Rt=3,43 мин.
75a/75b	 1-(6-(4-(5-Хлор-6-метил-1Н-индазол-4-ил)-5-метил-3-(2-метилизоиндолин-5-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Получали из промежуточного соединения A10, используя способ-6a, b,d и C-HPLC-19 (подвижная фаза: гептан/(1:1 EtOH/MeOH)/Et₃N 80:20:0,1): пример 75a=2^{ой} элюируемый изомер,	Пример 75a: ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 13,10 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,61-3,72 (m, 4H), 2,72-

	азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	пример 75b=1 ^{ый} элюируемый изомер	2,94 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,00 (s, 3H); UPLC-MS-12: Rt=3,04 минуты, MS масса/заряд [M+H] ⁺ : 527,2/529,2; C-HPLC-9 (подвижная фаза: гептан/(1:1 EtOH/MeOH)/DEA 80:20:0,1): Rt=5,88 мин, Пример 75b C-HPLC-9 (подвижная фаза: гептан/(1:1 EtOH/MeOH)/DEA 80:20:0,1): Rt=3,52 мин.
76a/76b	 (S)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(1-(2-(3-фторпирролидин-1-ил)ацетил)индолин-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Используя способ-ба, b,d из промежуточного соединения A11 и C-SFC-2 (подвижная фаза: CO ₂ /[IPA+0,1% Et ₃ N] 60/40): пример 76a=2 ^{ой} элюируемый изомер, пример 76b=1 ^{ый} элюируемый изомер	Пример 76a: ¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,13 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,05 (t, 2H), 4,02 (s, 1H), 3,42 (d, 1H), 3,37 (d, 1H), 2,94-3,09 (m, 2H), 2,82-2,93 (m, 4H), 2,72-2,82 (m, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,12 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,87 (m, 1H); UPLC-MS-13: Rt=3,20 минуты, MS масса/заряд [M+H] ⁺ :

			642,2/644,1; C-SFC-3 (подвижная фаза: CO ₂ /[IPA+0,1% Et ₃ N] 60/40): Rt=2,23 мин, Пример 76b C-SFC-3 (подвижная фаза: CO ₂ /[IPA+0,1% Et ₃ N] 60/40): Rt=1,39 мин.
77	 1-(6-(4-(5-Хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(2-метил-2H-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Получали из 5-бром-2-метил-2H-пиразоло[3,4-с]пиридина (стадия 2), используя способ-ба, b,d и хроматографию с нормальной фазой (элюент: MeOH в CH ₂ Cl ₂ от 0 до 10% MeOH).	Пример 77: ¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,98 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,46-8,33 (m, 1H), 7,83-7,75 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 6,39-6,28 (m, 1H), 6,18-6,08 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,19 (s, 3H), 4,12 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 2,99-2,86 (m, 2H), 2,86-2,76 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,05 (br. s, 3H); UPLC-MS-3: Rt=0,76 минуты, MS масса/заряд [M+H] ⁺ : 527,2/529,3.

Способ-7: Схема синтеза

Пример 78а: 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1Н-индазол-4-ил)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия 1: *Трет*-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1-тозил-1Н-индазол-4-ил)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

В ампуле для микроволновой обработки объемом 20 мл помещали в атмосферу аргона и загружали *трет*-бутил-6-(3-бром-4-(5-хлор-6-метил-1-тозил-1Н-индазол-4-ил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3,3] гептан-2-карбоксилат (промежуточное соединение С6, 350 мг, 0,51 ммоль), пинаколовый эфир 2-метоксипиридин-5-бороновой кислоты (373 мг, 1,54 ммоль) и Na_2CO_3 (2 М, 0,80 мл, 1,60 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (59,3 мг, 0,05 ммоль). Ампулу закрывали и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 3,5 ч. Снова добавляли пинаколовый эфир 2-метоксипиридин-5-бороновой кислоты (181 мг, 0,77 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (59,3 мг, 0,05 ммоль) и реакционную смесь дополнительно перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали, используя EtOAc (2х), объединенные органические экстракты сушили (разделитель фаз) и концентрировали. Неочищенный остаток разбавляли, используя THF, добавляли SiliaMetS®Thiol (0,91 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч при 40°C. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали и неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: EtOAc в гептане (от 0 до 60%), получая указанное в заголовке соединение в виде белой пены. СЛЖХ-МС-1: Rt=1,51 мин; МС масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$: 703,2/705,2.

Стадия 2: *трет*-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1Н-индазол-4-ил)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

К раствору *трет*-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1-тозил-1Н-индазол-4-ил)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата

(стадия 1, 295 мг, 0,37 ммоль) в 1,4-диоксане (3,5 мл) добавляли NaOH (0,99 мл, 1,99 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc (2х). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили (разделитель фаз) и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: (MeOH/CH₂Cl₂ (1/9)) в CH₂Cl₂ от 0 до 100%), получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. Изомеры разделяли с помощью хиральной HPLC (C-SFC-7; подвижная фаза: CO₂/IPA 73/27), получая первый элюируемый изомера *трет*-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (белый порошок); C-SFC-8 (подвижная фаза: CO₂/IPA 73/27): Rt=2,21 мин, и второго элюируемого изомера *трет*-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата; C-SFC-8 (подвижная фаза: CO₂/IPA 73/27): Rt=3,21 мин. СПЖХ-МС-1: Rt=1,27 мин; МС масса/заряд [M+H]⁺; 549,2/551,2.

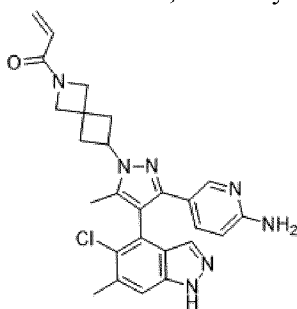
Стадия 3: 5-хлор-4-(3-(6-метоксипиридин-3-ил)-5-метил-1-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1H-пиразол-4-ил)-6-метил-1H-индазол

Раствор второго элюируемого изомера *трет*-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (стадия 2, 68 мг, 0,12 ммоль) и H₂SO₄ (0,03 мл, 0,60 ммоль) в диоксане (2,5 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью нас. водн. раствора NaHCO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc (2х). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили (разделитель фаз) и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены, которое использовали без очистки на следующей стадии. СПЖХ-МС-7: Rt=0,71 мин; МС масса/заряд [M+H]⁺; 449,1/451,1.

Стадия 4: 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он

К охлажденному льдом раствору 5-хлор-4-(3-(6-метоксипиридин-3-ил)-5-метил-1-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1H-пиразол-4-ил)-6-метил-1H-индазола (стадия 3, 59 мг, 0,12 ммоль) в THF (4,00 мл) и воде (1,00 мл) добавляли при 0°C в атмосфере аргона NaHCO₃ (30,5 мг, 0,36 ммоль) и акрилоилхлорид (0,015 мл, 0,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 1,5 ч. После завершения реакции добавляли MeOH (1 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, добавляли нас. водн. раствор NaHCO₃ и слои разделяли. Органический слой экстрагировали с помощью EtOAc (2х) и объединенные органические экстракты сушили (разделитель фаз) и выпаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: (MeOH/CH₂Cl₂ (1/4)) в CH₂Cl₂ от 0 до 30%), получая указанный в заголовке пример 78a в виде белого твердого вещества: ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 13,2 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,32 (s,

1H), 4,10 (s, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,91-2,75 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).
UPLC-MS-14: Rt=0,90 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺; 503,1/505,1.

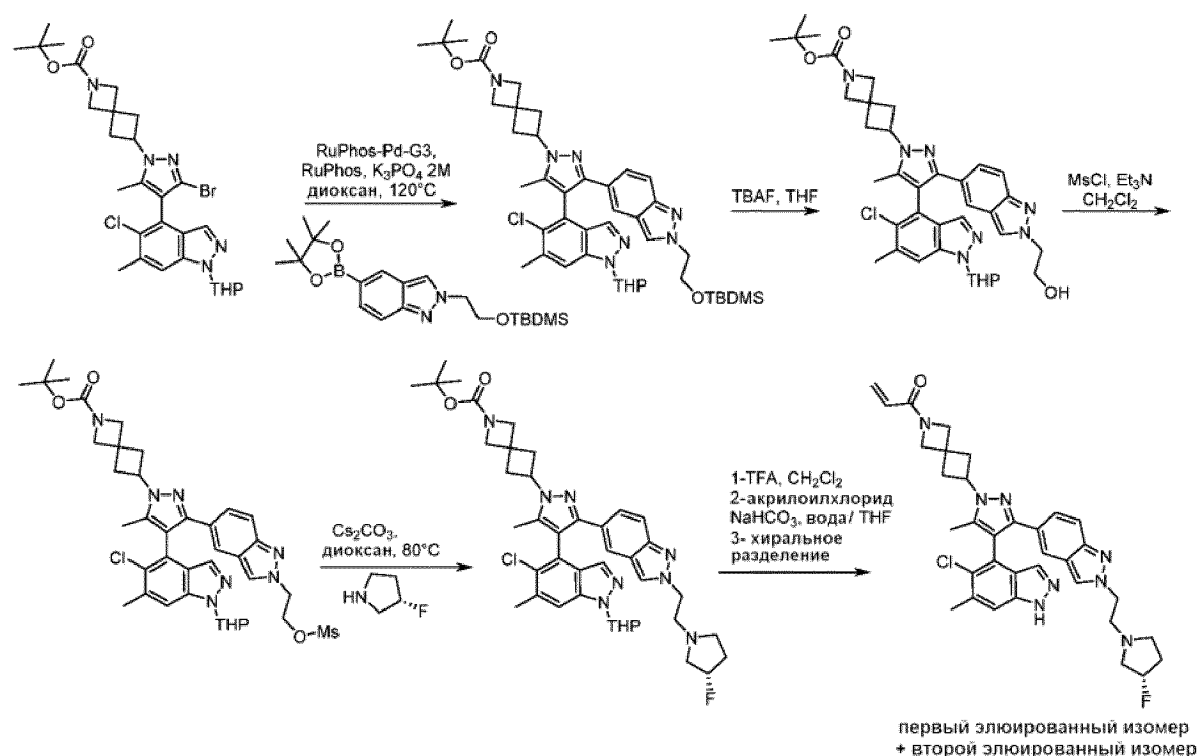


Пример 79а: 1-(6-(3-(6-аминопиридин-3-ил)-4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он

Указанный в заголовке пример получали из первого элюируемого изомера *трет*-бутил-6-(3-(6-аминопиридин-3-ил)-4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (полученного как описано ниже), используя способ, аналогичный способу-7, стадии 3 и 4. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 13,12 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,85 (br. s, 2H), 5,68 (m, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 2,90-2,82 (m, 2H), 2,79-2,75 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,00 (s, 3H); UPLC-MS-14: Rt=0,67 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺ 488,1/490,1.

Трет-бутил-6-(3-(6-аминопиридин-3-ил)-4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали из сложного пинаколового эфира (2-аминопиридин-5-ил)бороновой кислоты [CAS 827614-64-2] и *трет*-бутил-6-(3-бром-4-(5-хлор-6-метил-1-тозил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (промежуточное соединение С6), используя способ, аналогичный способу-7, стадии 1 и 2. Изомеры разделяли с помощью хиральной SFC (C-SFC-4; подвижная фаза: CO₂/[IPA+0,1%NH₃]: 70/30) с получением первого элюируемого изомера *трет*-бутил-6-(3-(6-аминопиридин-3-ил)-4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата: C-SFC-3 (подвижная фаза: CO₂/[IPA+0,1%NH₃]: 70/30): Rt=2,04 мин; СГЖХ-МС-1: Rt=0,90 мин; МС масса/заряд [M+H]⁺; 534,2/536,2. Другой изомер был получен в виде второго элюируемого пика: X-СФХ-3 (подвижная фаза: подвижная фаза: CO₂/[IPA+0,1%NH₃] 70/30): Rt=2,83 мин.

Способ-8: Схема синтеза

Примеры 80a/80b: (S)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(2-(2-(3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия 1: *Трет*-бутил-6-(3-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2H-индазол-5-ил)-4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

Трет-бутил-6-(3-бром-4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (промежуточное соединение C1, 1,50 г, 2,48 ммоль), 2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-индазол (промежуточное соединение B19, 1,20 г, 2,99 ммоль) и K_3PO_4 (1,58 г, 7,44 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (20 мл) и H_2O (10 мл). Реакционную смесь дегазировали с помощью N_2 в течение 10 мин. Добавляли Ruphos (0,17 г, 0,37 ммоль) и Ruphos-Pd-G3 (0,10 г, 0,12 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (x2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью хроматографии на нейтральном глиноземе (элюент: 0-20% EtOAc в гексане) с получением требуемого продукта. ЖХ-МС-1. Rt: 2,62, 2,65 мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$: 800,8/802,8.

Стадия 2: *трет*-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-3-(2-(2-гидроксиэтил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

Трет-бутил-6-(3-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2H-индазол-5-ил)-4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (стадия 1, 1,50 г, 1,87 ммоль) растворяли в THF (12 мл) и охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли по каплям TBAF (1,0 М в THF, 1,87 мл, 1,87 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (x2). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме, получая сырой продукт, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС-1. Rt: 1,93, 1,98 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺: 686,6/688,6.

Стадия 3: *Трет*-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-3-(2-(2-(мезитилокси)этил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

К раствору *трет*-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-3-(2-(2-гидроксиэтил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (1,40 г, 2,04 ммоль) и триэтиламина (стадия 2, 1,22 мл, 8,16 ммоль) в CH₂Cl₂ (15,5 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли мезилхлорид (0,24 мл, 3,06 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (x2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали путем растирания в пентане и диэтиловом эфире с получением требуемого продукта. ЖХ-МС-1. Rt: 2,04, 2,09 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺: 764,5/766,5.

Стадия 4: *трет*-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-3-(2-(2-((S)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

Раствор *трет*-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-3-(2-(2-(мезитилокси)этил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (стадия 3, 0,75 г, 0,98 ммоль), (S)-3-фторпирролидин.HCl (0,31 г, 2,45 ммоль) и Cs₂CO₃ (1,44 г, 4,41 ммоль) в 1, 4-диоксане (9 мл) перемешивали при 80°C на протяжении ночи. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали, используя EtOAc (x2). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: 4% MeOH в CH₂Cl₂), получая требуемый продукт. ЖХ-МС-1. Rt: 1,77, 1,80 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺: 757,7/759,7.

Стадия 5: (S)-5-хлор-4-(3-(2-(2-(3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1H-пиразол-4-ил)-6-метил-1H-индазол

К раствору *трет*-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-

индазол-4-ил)-3-(2-(2-((S)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (стадия 4, 0,48 г, 0,63 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) при 0°C добавляли TFA (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой на силикагеле C18 (15 микрон) (элюент: 0-53% CH_3CN в H_2O , содержащей 0,025% NH_3), получая требуемый продукт. ЖХ-МС-1. Rt: 1,28 мин; МС масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$: 573,5/575,5.

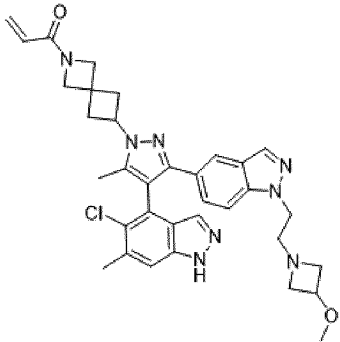
Стадия 6: (S)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1Н-индазол-4-ил)-3-(2-(2-(3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он

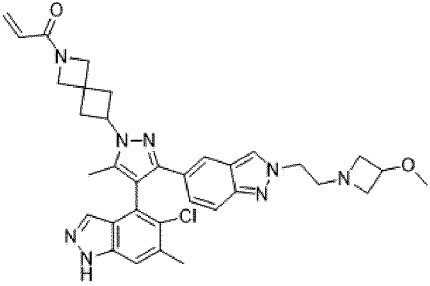
К раствору (S)-5-хлор-4-(3-(2-(2-(3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-6-метил-1Н-индазол (стадия 5, 0,25 г, 0,44 ммоль) в THF (2 мл) добавляли NaHCO_3 (0,33 г, 3,93 ммоль) в виде раствора в H_2O (3 мл), а затем акрилилхлорид (0,05 г, 0,52 ммоль) в виде раствора в THF (1 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем выливали в воду и экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщ. водным раствором NaHCO_3 , соляным раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой на силикагеле C18 (15 микрон) (элюент: 0-53% CH_3CN в H_2O , содержащей 0,1% NH_3), получая указанное в заголовке соединение. Изомеры разделяли с помощью хиральной СФХ (Х-СФХ-17; подвижная фаза: $\text{CO}_2/\text{MeOH}/\text{CH}_3\text{CN}$ 65:18:7; УФ: 242 нМ), получая указанное в заголовке соединение примера 80a в качестве второго пика элюирования: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,00 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,43 (m, 3H), 6,38 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 5,78 (m, 1H), 5,18-5,03 (m, 1H), 4,84 (m, 2H), 4,52 (m, 2H), 4,44 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,24-3,07 (m, 4H), 2,89 -2,67 (m, 5H), 2,56 (s, 3H), 2,46 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,08-2,00 (m, 2H); LCMS-1: Rt: 1,49 минуты; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$: 627,6/629,6; C-SFC-18 (подвижная фаза: CO_2/MeOH 60/40; УФ: (242 нМ): Rt: 14,37 мин. Другой изомер примера 80b был получен при первом элюировании: Х-СФХ-18 (подвижная фаза: CO_2/MeOH 60/40; УФ: (242 нМ): Rt: 7,31 мин.

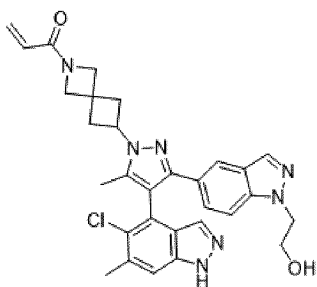
Следующие примеры 81-82, приведенные в Таблице 6 ниже, получали, применяя способы, аналогичные способу-8, из промежуточных соединений (в стадии 1), описанных в разделе синтеза промежуточных соединений или имеющихся в продаже.

Таблица 6

Пример	Структура	Способ, промежуточные продукты (стадия 1), используемые условия хирального разделения	Данные для охарактеризации
--------	-----------	---	-------------------------------

		и порядок элюирования	
81a/81b	 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(1-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-1H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Получали из гидрохлорида 3-метоксиазетидина (стадия 4), используя способ-8 и X-ВЭЖХ-23: (подвижная фаза: гексан/ІРА/CH₃CN 60/20/20; расход: 20 мл/мин; УФ: 242 нМ); Пример 81a=2^{ой} элюируемый изомер, пример 81b=1^{ый} элюируемый изомер	Пример 81a: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,88 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,43 (m, 3H), 6,38 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 5,77 (m, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,36 (m, 2H), 4,26 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,85 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); LCMS-1: Rt=1,42 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺: 625,4/627,4; C-HPLC-24 (подвижная фаза: градиент [гексан+0,1% Et₂NH]/ІРА/CH₃CN), Rt=12,1 мин, Пример 81b: X-ВЭЖХ-24 (подвижная фаза: градиент [гексан+0,1% Et₂NH]/ІРА/CH₃CN)

			N), Rt=10,7 мин.
82a/82b	 1-(6-(4-(5-Хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(2-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Получали из 1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (промежуточное соединение В20) (стадия 1) и 3-метоксиазетидина гидрохлорида (стадия 4), используя способ-8 и X-BЭЖХ-23: (подвижная фаза: гексан/ІРА/CH₃CN 60/20/20; расход: 20 мл/мин; УФ: 242 нМ); Пример 82a=2^{ой} элюируемый изомер, пример 82b=1^{ый} элюируемый изомер	Пример 82a: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,04 (s, 1H), 7,51-7,43 (m, 5H), 6,42 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 5,78 (d, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,26 (s, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,05 (m, 4H), 2,91 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); LCMS-4: Rt=2,60 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺=625,3/627,3; C-SFC-18 (подвижная фаза: CO₂/[MeOH-ACN+0,1% Et₂NH] 60/20/20, УФ: 242 нМ): Rt=7,69 мин; Пример 82b: X-CФХ-18 (подвижная фаза: CO₂/[MeOH-ACN+0,1% Et₂NH] 60/20/20, УФ: 242 нМ): Rt=5,44 мин.

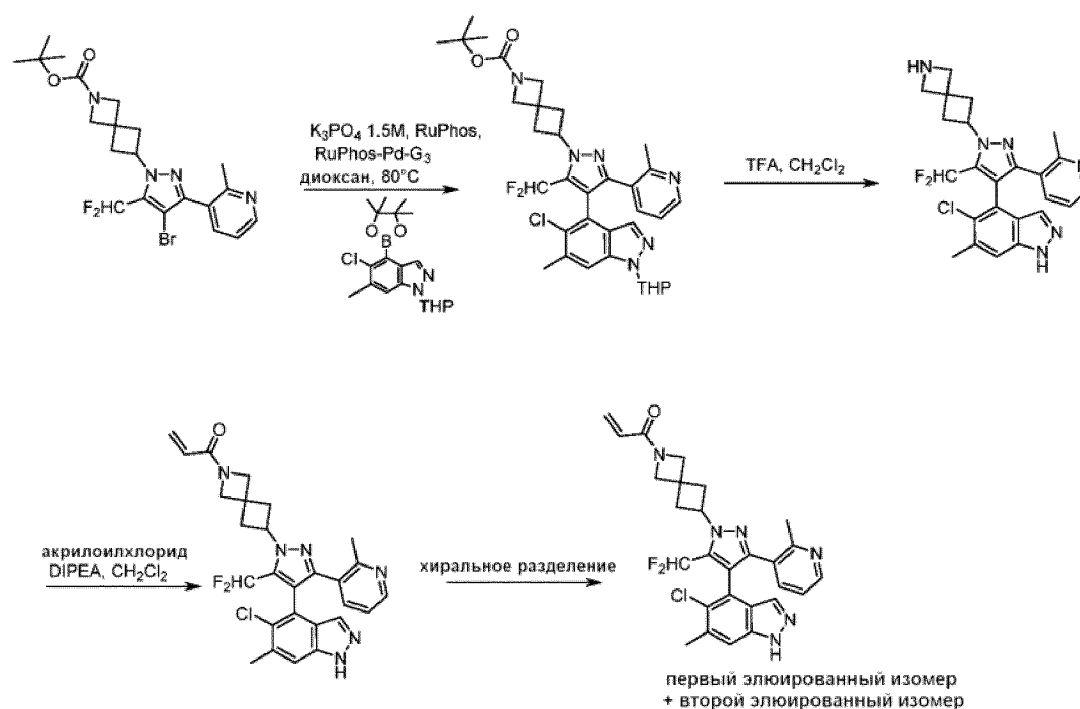


Примеры 83a/83b: 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он

Указанные в заголовке примеры, используя способ, аналогичный способу-8, стадии 4 и 5, получали из *трет*-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-3-(2-(2-гидроксиэтил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата

(промежуточное соединение, полученное в стадии 2 способа-8). Изомеры разделяли с помощью хиральной СФХ (X-СФХ-2; подвижная фаза: CO₂/ IPA: 72/28) с получением указанного в заголовке соединения примера 83a в качестве второго пика элюирования: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,14 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 4,93-4,82 (m, 2H), 4,39 (s, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,10 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,74 (m, 2H), 2,90-2,78 (m, 4H), 2,04 (s, 3H); LCMS-5: Rt=19,3 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺: 556,2/558,2; C-SFC-18 (подвижная фаза: MeOH, УФ: (242 нм): Rt=7,52 мин. Другой изомер примера 83b был получен в виде первого пика элюирования: X-СФХ-18 (подвижная фаза: подвижная фаза: MeOH; УФ: (242 нм): Rt=6,85 мин.

Способ-9: Схема синтеза



Примеры 84a/84b: 1-(6-(4-(5-Хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-(диформетил)-3-(2-

метилпиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия 1: *Трет*-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-5-(дифторметил)-3-(2-метилпиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

К раствору *трет*-бутил-6-(5-(дифторметил)-4-йод-3-(2-метилпиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (промежуточное соединение C9, 135 мг, 0,25 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли 5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол (промежуточное соединение D1, 125 мг, 0,33 ммоль), RuPhos (17,8 мг, 0,04 ммоль), RuPhos-Pd-G3 (31,9 мг, 0,04 ммоль) и K_3PO_4 (1,5 М, 0,51 мл, 0,77 ммоль). Ампулу продували аргоном и герметизировали и нагревали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в насыщ. водный раствор $NaHCO_3$ и экстрагировали, используя EtOAc (2x). Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили (Na_2SO_4) и фильтровали. Добавляли SiliaMetS®Thiol (0,16 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч при 40°C, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: tBME в ц-гексане от 1 до 100%), получая указанное в заголовке соединение. СПЖХ-МС-1: $R_t=1,40$ мин; МС масса/заряд $[M+H]^+$: 653,7/655,7.

Стадия 2: 5-хлор-4-(5-(дифторметил)-3-(2-метилпиридин-3-ил)-1-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1H-пиразол-4-ил)-6-метил-1H-индазола трифторацетат

К раствору *трет*-бутил-6-(4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-5-(дифторметил)-3-(2-метилпиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (стадия 1, 119 мг, 0,18 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) при 0°C добавляли TFA (0,35 мл, 4,55 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. Летучие вещества удаляли выпариванием, получая указанное в заголовке соединение в виде соли трифторацетата, которую использовали без очистки на следующей стадии. СПЖХ-МС-1: $R_t=0,63$ мин; МС масса/заряд $[M+H]^+$: 469,5/471,5.

Стадия 3: 1-(6-(4-(5-Хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-(дифторметил)-3-(2-метилпиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он

К раствору трифторацетатной соли 5-хлор-4-(5-(дифторметил)-3-(2-метилпиридин-3-ил)-1-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1H-пиразол-4-ил)-6-метил-1H-индазола (стадия 2, 0,18 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли DIPEA (0,47 мл, 2,69 ммоль) и акрилоилхлорид (0,022 мл, 0,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Добавляли MeOH (10 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, при одновременном обеспечении достижения комнатной температуры. Реакционную смесь выливали в насыщ. водный раствор $NaHCO_3$ и экстрагировали, используя CH_2Cl_2 (2 x). Объединенные органические экстракты сушили (разделитель фаз), фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: MeOH/ CH_2Cl_2 (10/90)), получая указанное в заголовке

соединение. Изомеры разделяли с помощью хиральной SFC (C-SFC-7; подвижная фаза: CO₂/IPA 63/37) с получением указанного в заголовке соединения примера 84a в качестве второго пика элюирования (белый порошок): ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 13,1 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,04-6,86 (m, 2H), 6,30 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,67 (m, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,00 (s, 1H), 2,95-2,84 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,36 (s, 1,5H), 2,35 (s, 1,5H); UPLC-MS-1: Rt=0,89 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺: 523,3/525,3; C-SFC-8 (подвижная фаза: CO₂/IPA 63/37): Rt=2,66 мин. Другой изомер примера 84b получали в качестве первого пика элюирования: C-SFC-8 (подвижная фаза: CO₂/IPA 63/37): Rt=1,61 мин.

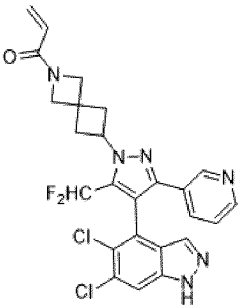
Способ-9a: аналогичен способу-9, за исключением того, что стадию 2 проводили с применением H₂SO₄ в диоксане, как описано в способе-1a, стадия 2.

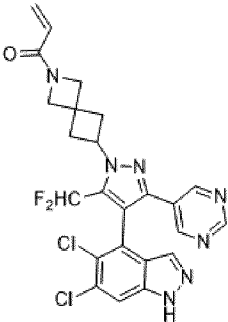
Способ-9b: аналогичен способу-9, за исключением того, что стадию 3 проводили с применением акрилоилхлорида и NaHCO₃ с последующей обработкой с помощью LiOH, как описано в стадии 3 способа-1b.

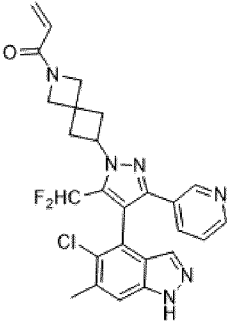
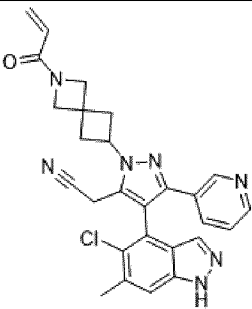
Способ-9c: аналогичен способу-9, за исключением того, что стадию 3 проводили с использованием акриловой кислоты, DIPEA и HATU in DMF.

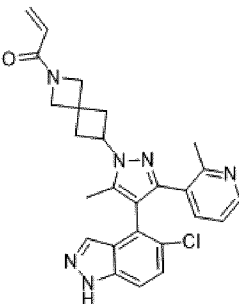
Следующий примеры 85-93 в таблице 7 ниже получали из промежуточных соединений (в стадии 1), описанных в разделе "Синтез промежуточных соединений" или коммерчески доступных, используя способы, аналогичные способу-9.

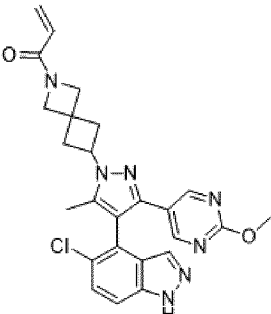
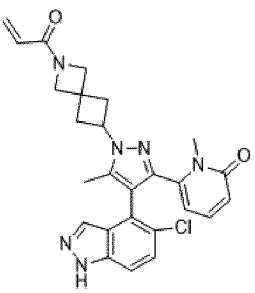
Таблица 7

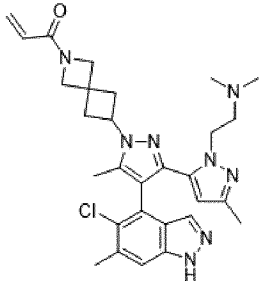
Пример	Структура	Способ, промежуточные соединения, а также применяемые условия хирального разделения и порядок элюирования	Характеризующие данные
85a/85b	 1-(6-(4-(5,6-Дихлор-1H-индазол-4-ил)-5-(дифторметил)-3-(пиридин-3-ил)-1H-пирозол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-	Получали, используя способ-9 из промежуточного соединения C11 и промежуточного соединения D3 (стадия 1) и X-ВЭЖХ-8 (подвижная фаза: н-гептан/IPA/Et ₃ N 80:20:0,05); Пример 85a=1 ^{ый} элюируемый изомер, пример 85b=2 ^{ой}	Пример 85a: ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,54 (br s, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,37 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 2,81-

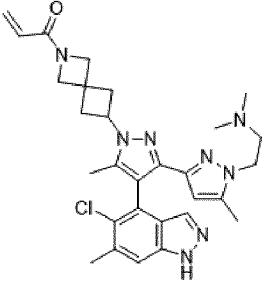
	ил)проп-2-ен-1-он	элюируемый изомер	3,02 (m, 4H); UPLC-MS-7: Rt=0,98 минуты, MS масса/заряд [M+H] ⁺ : 529,1/ 531,1/ 533,2; C-HPLC-9 (подвижная фаза н-гептан/IPA/DEA 80:20:0,05): Rt=4,72 мин, Пример 85b C-HPLC-9 (подвижная фаза: н-гептан/IPA/DEA 80:20:0,05): Rt=5,74 мин.
86a/86b	 1-(6-(4-(5,6-Дихлор-1H-индазол-4-ил)-5-(дифторметил)-3-(пиримидин-5-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Получали из промежуточного соединения C10 и промежуточного соединения D3 (стадия 1), используя способ-9 и C-SFC-5 (подвижная фаза: IPA/CO₂ 35:65): пример 86a=1^{ый} элюируемый изомер, пример 86b=2^{ой} элюируемый изомер	Пример 86a: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,57 (br s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,67 (m, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,06 (s, 1H), 2,81-3,04 (m, 4H); UPLC-MS-1: Rt=0,94 минуты, MS масса/заряд [M+H]⁺: 530,2/532,3; C-SFC-6 (подвижная фаза: IPA/CO₂ 35:65): Rt=1,67 мин, Пример 86b C-SFC-6 (подвижная фаза: IPA/CO₂ 35:65):

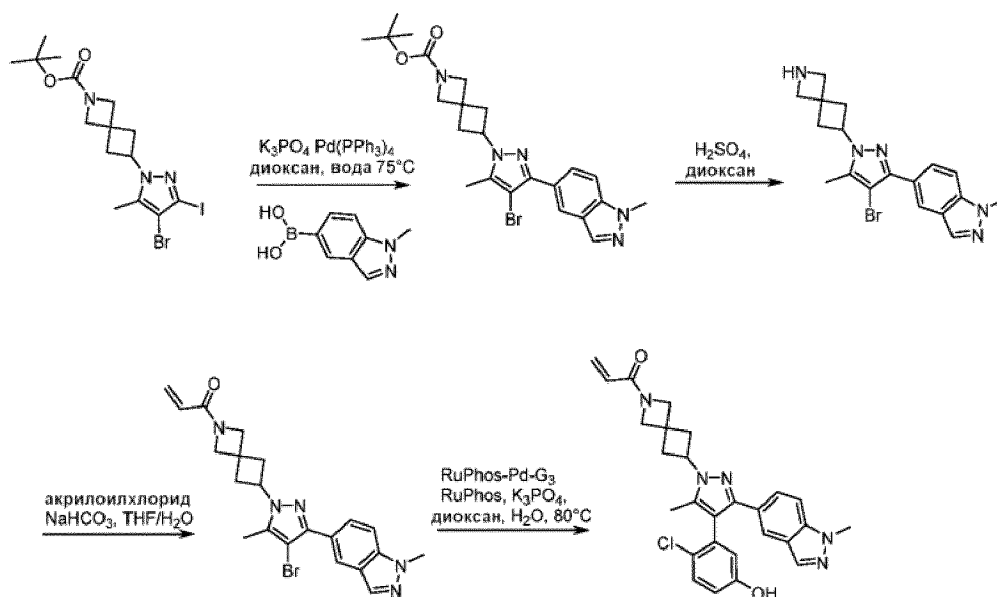
			Rt=2,24 мин.
87a/87b	 1-(6-(4-(5-Хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-(дифторметил)-3-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Получали из промежуточного соединения C11 и промежуточного соединения D1 (стадия 1), используя способ-9а, b и C-SFC-5 (подвижная фаза: IPA/CO₂ 30:70); пример 87a=1^{ый} элюируемый изомер, пример 87b=2^{ой} элюируемый изомер	Пример 87a: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,27 (s, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,35 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,02-2,93 (m, 2H) 2,89-2,83 (m, 2H), 2,48 (m, 3H); UPLC-MS-6: Rt=1,00 минуты, MS масса/заряд [M+H]⁺ 509,1/511,1; C-SFC-6 (подвижная фаза: IPA/CO₂ 30:70): Rt=3,21 мин, Пример 87a C-HPLC-6 (подвижная фаза: IPA/CO₂ 30:70): Rt=3,77 мин.
88	 2-(1-(2-Акрилоил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-4-(5-хлор-6-метил-	Получали из промежуточного соединения C12 и промежуточного соединения D1 (стадия 1), используя способ-9а, с.	Пример 88: ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 13,24 (s, 1H), 8,33-8,40 (m, 2H), 7,62 (s, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,11

	1H-индазол-4-ил)-3-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-5-ил)ацетонитрил		(s, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,95 (m, 2H), 2,80-3,00 (m, 4H); UPLC-MS-7: Rt=0,76 минуты, MS масса/заряд [M+H] ⁺ : 498,3/500,3.
89a/89b	 1-(6-(4-(5-Хлор-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(2-метилпиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Получали из промежуточного соединения C13 и промежуточного соединения D4 (стадия 1), используя способ-9 и C-HPLC-23 (подвижная фаза: гексан/ИПА/МеОН 75/12,5/12,5; расход: 18 мл/мин, УФ: 296 нм): пример 89a=1 ^{ый} элюируемый изомер, пример 89b=2 ^{ой} элюируемый изомер	Пример 89a: ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,24 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,56-7,46 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,36 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,67 (m 1H), 4,95 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 2,90-2,80 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); LCMS-1: Rt=1,38 минуты, MS масса/заряд [M+H] ⁺ : 473,7/475,7; C-HPLC-29 (подвижная фаза: [гексан+0,1% NH ₃]/ИПА/МеОН 35/32,5/32,5), Rt=5,78 мин, Пример 89b: C-HPLC-29 (подвижная фаза: [гексан+0,1% NH ₃]/ИПА/МеОН 35/32,5/32,5), Rt=6,99 мин.

90a/90b	 1-(6-(4-(5-Хлор-1Н-индазол-4-ил)-3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Получали из промежуточного соединения C14 и промежуточного соединения D4 (стадия 1), используя способ-9 и C-SFC-4 (подвижная фаза: IPA/CO₂ 35/65); пример 90a=1^{ый} элюируемый изомер, пример 90b=2^{ой} элюируемый изомер	Пример 90a: ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 13,38 (br s, 1H), 8,33 (s, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,77-2,93 (m, 4H), 2,07 (s, 3H). UPLC-MS-1: Rt=0,87 минуты, MS масса/заряд [M+H]⁺ 490,5/492,5; C-SFC-3 (подвижная фаза: IPA/CO₂ 35/65): Rt=1,23 мин, Пример 90b X-CФХ-3 (подвижная фаза: IPA/CO₂ 35/65): Rt=2,18 мин.
91a/91b	 6-(1-(2-акрилоил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-4-(5-хлор-1Н-индазол-4-ил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил)-1-метилпиридин-2(1Н)-он	Получали, используя способ-9 из промежуточного соединения C15 и промежуточного соединения D4 и X-ВЭЖХ-28 (подвижная фаза: Гексан/IPA/ACN 75/17,5/7,5; УФ: (306 нМ); Пример 91a=1^{ый} элюируемый изомер, пример 91b=2^{ой}	Пример 91a: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,34 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 5,86 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,89-2,79 (m, 4H), 2,12 (s, 3H);

		элюируемый изомер	LCMS-1: Rt=1,425 минуты, MS масса/заряд [M+H] ⁺ 489,7/491,7; C-HPLC- 29 (подвижная фаза: градиент гексан/IPA- ACN; УФ: (306 нМ); Rt=16,58 мин, Пример 91b X-BЭЖХ- 29 (подвижная фаза: градиент гексан/IPA- ACN; УФ: (306 нМ); Rt=17,65 мин.
92a/92b	 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-2'-(2-(диметиламино)этил)-5,5'-диметил-1H,2'H-[3,3'-бипиразол]-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Получали, используя способ-9 из <i>трет</i>-бутил-6-(4-бром-2'-(2-(диметиламино)этил)-5,5'-диметил-1H,2'H-[3,3'-бипиразол]-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (промежуточное соединение C16) и промежуточного соединения D1 (стадия 1) и X-СФХ-4 (подвижная фаза: CO₂/[IPA+0,1% Et₃N] 60/40): Пример 92a=2^{ой} элюируемый изомер, пример 92b=1^{ый} элюируемый изомер	Пример 92a: ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 13,16 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,48-4,42 (m, 1H), 4,41-4,36 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,97 (s, 1H), 2,88-2,78 (m, 4H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,57-2,51 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 2,03 (s, 3H), 1,89 (s, 3H); UPLC-MS-1: Rt=0,78 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺ 547,4/549,4; C-SFC-3 (подвижная фаза: CO₂/[IPA+0,1% Et₃N] 60/40): Rt=2,13

			мин, Пример 92b X-СФХ-3 (подвижная фаза: CO ₂ /[IPA+0,1% Et ₃ N] 60/40): Rt=0,85 мин.
93a/93b	 1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-1'-(2-(диметиламино)этил)-5,5'-диметил-1H,1'H-[3,3'-бипиразол]-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он	Получали из <i>трет</i>-бутил-6-(4-бром-1'-(2-(диметиламино)этил)-5,5'-диметил-1H,1'H-[3,3'-бипиразол]-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (промежуточное соединение C17) (стадия 1), используя способ и X-СФХ-7 (подвижная фаза: CO₂/[MeOH+0,1% Et₃N] 45/55) Пример 93a=1^{ый} элюируемый изомер, пример 93b=2^й элюируемый изомер	Пример 93a: ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 13,10 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,82 (m, 2H), 2,88-2,81 (m, 2H), 2,78-2,74 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,04 (s, 6H), 2,00 (s, 3H); UPLC-MS-1: Rt=0,75 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺ 547,4/549,4; C-SFC-8 (подвижная фаза: CO₂/[MeOH+0,1% Et₃N] 45/55): Rt=1,13 мин, Пример 93b: X-СФХ-8 (подвижная фаза: CO₂/[MeOH+0,1% Et₃N] 45/55): Rt=2,70 мин.

Способ-10: Схема синтеза

Пример 94: 1-(6-(4-(2-хлор-5-гидроксифенил)-5-метил-3-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро [3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия 1: *Трет*-бутил-6-(4-бром-5-метил-3-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

В суспензию (промежуточное соединение С7, 3,00 г, 6,22 ммоль), (1-метил-1Н-индазол-5-ил)бороновой кислоты (1,09 г, 6,22 ммоль), K_3PO_4 (3,96 г, 18,7 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (5,00 мл), дегазированных аргонном, вносили тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,72 г, 0,62 ммоль) и K_3PO_4 (3,96 г, 18,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 8 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. водным раствором $NaHCO_3$. Добавляли EtOAc и слои разделяли. Водный слой экстрагировали, используя EtOAc, объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: EtOAc в н-гептане от 0 до 30%), получая указанное в заголовке соединение. СПЖХ-МС-3: $R_t=1,20$ мин; МС масса/заряд $[M+H]^+$: 486,1/488,1.

Стадия 2: 5-(4-Бром-5-метил-1-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1Н-пиразол-3-ил)-1-метил-1Н-индазол

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-6-(4-бром-5-метил-3-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (стадия 1, 460 мг, 0,95 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли H_2SO_4 (0,15 мл, 2,84 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщ. водного раствора $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали с помощью DCM (x2) и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и выпаривали до сухого состояния. СПЖХ-МС-3: $R_t=0,74$ мин; МС масса/заряд $[M+H]^+$: 387,2/389,2.

Стадия 3: 1-(6-(4-бром-5-метил-3-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он

К раствору 5-(4-бром-5-метил-1-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1Н-пиразол-3-ил)-1-метил-1Н-индазола (стадия 2, 350 мг, 0,91 ммоль) в THF (15 мл) при 0°C добавляли раствор NaHCO₃ (0,5 М, 5,44 мл, 2,72 ммоль) и акрилоилхлорид (0,08 мл, 0,99 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C и обеспечивали достижение комнатной температуры за 1 ч. Добавляли нас. водн. раствор NaHCO₃ и DCM. Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: (MeOH/DCM 10/90) в DCM) от 0 до 100%), снова очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: EtOAc в н-гептане от 0 до 100%, затем (MeOH/DCM 10/90) в DCM от 0 до 100%) с получением указанного в заголовке соединения. СПЖХ-МС-3: Rt=0,95 мин; МС масса/заряд [M+H]⁺: 440,2/442,2.

Стадия 4: 1-(6-(4-(2-хлор-5-гидрокси фенил)-5-метил-3-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он

К суспензии 1-(6-(4-бром-5-метил-3-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она (стадия 3, 220 мг, 0,50 ммоль), (2-хлор-5-гидрокси фенил)бороновой кислоты (86 мг, 0,50 ммоль), K₃PO₄ (318 мг, 1,50 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,50 мл), дегазированной с помощью аргона, добавляли RuPhos (23,3 мг, 0,05 ммоль) и RuPhos-Pd-G3 (41,8 мг, 0,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления нас. водн. раствора NaHCO₃, экстрагировали с помощью EtOAc и органический слой промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: (MeOH/DCM (10-90) в DCM) от 0 до 100%) с получением указанного в названии примера 94. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 9,69 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,89-2,82 (m, 2H), 2,79-2,73 (m, 2H), 2,09 (s, 3H); UPLC-MS-3: Rt=0,92 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺: 488,1/490,1.

Пример 95. Кристаллический сольват соединения X с изопропиловым спиртом (IPA) и кристаллогидратная (модификация НА) форма соединения X

25 мг соединения X (пример 1a) добавляли к 0,1 мл 2-пропанола. Полученный прозрачный раствор перемешивали при 25°C в течение 3 дней, после чего осаждалось кристаллическое твердое вещество. Твердое вещество собирали с помощью фильтрации при центрифугировании и сушили в условиях окружающей среды на протяжении ночи. Влажный осадок на фильтре характеризовался как кристаллический сольват соединения X с изопропиловым спиртом (IPA). Высушивание влажного осадка на фильтре в условиях окружающей среды на протяжении ночи обеспечивало кристаллогидратную (модификация НА) форму.

Кристаллогидратную (модификация НА) форму соединения X анализировали с помощью XRPD и наиболее характеристические пики показаны в таблице ниже (см. также фиг. 1).

В частности, наиболее характеристические пики рентгенограммы XRPD кристаллогидратной (модификация НА) формы могут быть выбраны из одного, двух, трех или четырех пиков, характеризующихся значениями угла рефракции 2θ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1,5418$ Å), выбранными из группы, состоящей из $8,2^\circ$, $11,6^\circ$, $12,9^\circ$ и $18,8^\circ$.

Индекс	Два-тета	Значение d	Относительная	Интенсивность
1	$8,2^\circ$	$10,72$ Å	100%	сильная
2	$11,6^\circ$	$7,60$ Å	11%	Слабая
3	$12,1^\circ$	$7,30$ Å	10%	Слабая
4	$12,9^\circ$	$6,87$ Å	14%	средняя
5	$14,6^\circ$	$6,05$ Å	21%	средняя
6	$16,2^\circ$	$5,47$ Å	15%	средняя
7	$18,8^\circ$	$4,73$ Å	28%	средняя
8	$20,4^\circ$	$4,34$ Å	18%	средняя
9	$24,1^\circ$	$3,69$ Å	29%	средняя

Форму кристаллического сольвата соединения X с IPA анализировали с помощью XRPD и наиболее характеристические пики показаны в таблице ниже (см. также фигуру 2).

В частности, наиболее характеристические пики рентгенограммы XRPD формы кристаллического сольвата с IPA могут быть выбраны из одного, двух или трех пиков, характеризующихся значениями угла рефракции 2θ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1,5418$ Å), выбранными из группы, состоящей из $7,5^\circ$, $12,5^\circ$ и $17,6^\circ$.

Индекс	Два-тета	Значение	Относительная	Интенсивность
1	$7,5^\circ$	$11,77$	100%	сильная
2	$12,5^\circ$	$7,08$ Å	20%	средняя
3	$15,5^\circ$	$5,73$ Å	14%	слабая
4	$16,4^\circ$	$5,42$ Å	8%	слабая
5	$17,6^\circ$	$5,04$ Å	28%	средняя
6	$21,4^\circ$	$4,15$ Å	11%	слабая
7	$24,4^\circ$	$3,64$ Å	8%	слабая

Пример 96. Кристаллический сольват соединения X с этанолом (EtOH) и кристаллогидратная (модификация НА) форма соединения X

25 мг соединения X (пример 1a) добавляли к 0,1 мл этанола. Полученный прозрачный раствор перемешивали при 25°C в течение 3 дней. Кристаллогидратную (модификация НА) форму соединения X, полученную в примере 1a, добавляли в качестве затравки к полученному раствору. Полученную суспензию уравнивали в течение еще 1 дня, после чего твердое вещество осаждалось. Твердое вещество собирали с помощью фильтрации при центрифугировании и сушили в условиях окружающей среды на протяжении ночи. Влажный осадок на фильтре характеризовался как кристаллический сольват с этанолом, который после высушивания в условиях окружающей среды на протяжении ночи, давал кристаллогидрат (модификация НА).

В качестве альтернативы 3,1 г соединения X добавляли к 20 мл этанола,

полученный прозрачный раствор перемешивали при 25°C в течение 20 минут. Примерно 50 мг кристаллогидрата (модификация НА) (полученного выше) добавляли в качестве затравки, и полученную смесь уравнивали при 25°C в течение 6 часов. Полученную суспензию фильтровали и влажный осадок на фильтре характеризовали как кристаллический сольват с этанолом. Затем твердое вещество сушили в условиях окружающей среды (25°C, относительная влажность 60-70%) в течение 3 дней, 2,8 г модификации НА гидрата соединения X получали с выходом 90%.

Форму кристаллического сольвата соединения X с этанолом анализировали с помощью XRPD и наиболее характеристические пики показаны в таблице ниже (см. также фиг. 3).

В частности, наиболее характеристические пики рентгенограммы XRPD формы кристаллического сольвата с этанолом могут быть выбраны из одного, двух или трех или четырех пиков, характеризующихся значениями угла рефракции 2θ (CuK α $\lambda=1,5418$ Å), выбранными из группы, состоящей из 7,9°, 12,7°, 18,2° и 23,1°.

Индекс	Два-тета	Значение d	Относительная интенсивность	Интенсивность
1	7,9°	11,20 Å	100%	сильная
2	12,7°	6,99 Å	24%	средняя
3	13,1°	6,76 Å	12%	слабая
4	15,5°	5,70 Å	18%	слабая
5	15,9°	5,58 Å	11%	слабая
6	16,9°	5,24 Å	11%	слабая
7	18,2°	4,88 Å	32%	средняя
8	18,6°	4,77 Å	17%	слабая
9	23,1°	3,85 Å	26%	средняя

Пример 97. Альтернативное получение кристаллогидрата (модификация НА)

25 мг соединения X (пример 1a) добавляли к 0,1 мл метанола. Полученный прозрачный раствор перемешивали при 25°C в течение 3 дней. Кристаллогидрат (модификация НА), полученный в примере 1A, добавляли в качестве затравки к полученному раствору. Полученную суспензию уравнивали в течение еще 1 дня, после чего твердое вещество осаждалось. Твердое вещество собирали с помощью фильтрации при центрифугировании и сушили в условиях окружающей среды на протяжении ночи. После высушивания в условиях окружающей среды на протяжении ночи, влажный осадок на фильтре давал кристаллогидрат (модификация НА).

Пример 98. Получение кристаллического сольвата с пропиленгликолем и получение гидрата (модификация НА)

25 мг соединения X (пример 1a) добавляли к 0,1 мл пропиленгликоля. Полученную суспензию перемешивали при 50°C в течение 1 недели. Твердое вещество собирали с помощью фильтрации при центрифугировании. Влажный остаток на фильтре, полученный после фильтрации, характеризовался как кристаллический сольват с пропиленгликолем. После высушивания осадка на фильтре в условиях окружающей среды в течение 1 недели получали кристаллогидрат (модификация НА).

Форму кристаллического сольвата соединения X с пропиленгликолем анализировали с помощью XRPD и наиболее характеристические пики показаны в

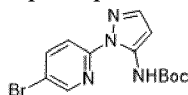
таблице ниже (см. также фиг. 4).

В частности, наиболее характеристические пики рентгенограммы XRPD формы кристаллического сольвата с пропиленгликолем могут быть выбраны из одного, двух или трех или четырех пиков, характеризующихся значениями угла рефракции 2θ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1,5418 \text{ \AA}$), выбранными из группы, состоящей из $7,3^\circ$, $13,2^\circ$, $18,0^\circ$ и $25,5^\circ$.

Индекс	Два-тета	Значение d	Относительная интенсивность	Интенсивность
1	$7,3^\circ$	$12,15 \text{ \AA}$	34%	слабая
2	$13,2^\circ$	$6,70 \text{ \AA}$	87%	сильная
3	$15,6^\circ$	$5,69 \text{ \AA}$	37%	слабая
4	$16,2^\circ$	$5,48 \text{ \AA}$	56%	средняя
5	$18,0^\circ$	$4,92 \text{ \AA}$	64%	средняя
6	$22,5^\circ$	$3,96 \text{ \AA}$	100%	сильная
7	$22,8^\circ$	$3,90 \text{ \AA}$	35%	слабая
8	$23,2^\circ$	$3,83 \text{ \AA}$	33%	слабая
9	$25,1^\circ$	$3,55 \text{ \AA}$	37%	слабая

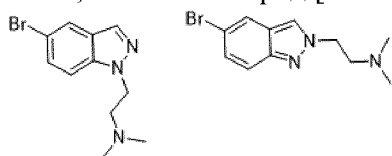
Синтез промежуточных соединений

Арилбромидные промежуточные соединения: промежуточные соединения А



Промежуточное соединение А1: *трет*-бутил-(1-(5-бромпиридин-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)карбамат

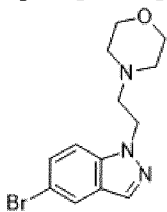
1-(5-Бромпиридин-2-ил)-1Н-пиразол-5-амин (0,80 г, 3,35 ммоль) растворяли в сухом THF (7 мл) и охлаждали до -78°C в атмосфере азота. Добавляли по каплям NaHMDS (1 М в THF, 6,70 мл, 6,69 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли по каплям Вос-ангидрид (0,73 г, 3,35 ммоль) в THF (1 мл) при -78°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (x2). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: EtOAc в гексане от 5 до 7%) с получением указанного в заголовке продукта в виде тусклого белого твердого вещества. ЖХ-МС-1. $R_t=2,10$ мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=339,1/341,1$.



Промежуточное соединение А2 и А3: 2-(5-бром-1Н-индазол-1-ил)-N, N-диметилэтан-1-амин (А2) и 2-(5-бром-2Н-индазол-2-ил)-N, N-диметилэтан-1-амин (А3)

В ампулу для микроволновой обработки добавляли раствор 5-броминдазола (1 г, 5,02 ммоль), гидрохлорида диметиламиноэтилхлорида (0,40 г и 2,64 ммоль) и карбоната калия (3,47 г, 25,1 ммоль) в DMF (10 мл) нагревали при 80°C в течение 18 ч. Добавляли гидрохлорид диметиламиноэтилхлорида (0,33 г и 2,2 ммоль) и реакционную смесь дополнительно перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Снова добавляли гидрохлорид

диметиламиноэтилхлорида (0,40 г и 2,64 ммоль) и реакционную смесь дополнительно нагревали в течение 15 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc (x2). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и выпаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: MeOH в CH_2Cl_2 от 0 до 8%) с получением смеси обоих региоизомеров. Региоизомеры разделяли с помощью SFC-1 (подвижная фаза: MeOH в CO_2 от 2 до 6%) с получением 2-(5-бром-1H-индазол-1-ил)-N, N-диметилэтан-1-амин в качестве первого элюируемого изомера: СПЖХ-МС-1: $R_t=0,58$ мин; МС масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 268,1/270,1 и -(5-бром-2H-индазол-2-ил)-N, N-диметилэтан-1-амин в качестве второго элюируемого изомера: СПЖХ-МС-1: $R_t=0,57$ мин; МС масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 268,1/270,1.



Промежуточное соединение А4: 4-(2-(5-бром-1H-индазол-1-ил)этил)морфолин

Стадия 1: этил 2-(5-бром-1H-индазол-1-ил)ацетат

К раствору 5-броминдазола ([53857-57-1], 6 г, 30,1 ммоль) и карбоната цезия (19,65 г, 6,3 ммоль) в DMF (80 мл) в атмосфере аргона добавляли этилхлорацетат (4,60 г, 36,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc (x2). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и выпаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: AcOEt в гептане от 0 до 30%) с получением указанного в заголовке соединения. СПЖХ-МС-10: $R_t=1,02$ мин; МС масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 283,0/285,0.

Стадия 2: 2-(5-бром-1H-индазол-1-ил)этан-1-ол

К раствору этил-2-(5-бром-1H-индазол-1-ил)ацетата (4,86 г, 16,5 ммоль) в THF (100 мл) добавляли в атмосфере Ar при 0°C DIBAL-H (25% в толуоле, 54,9 мл, 82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, осторожно выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc (x2). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде масла. СПЖХ-МС-10: $R_t=0,88$ мин; МС масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 241,0/243,0.

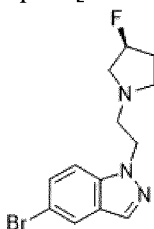
Стадия 3: 2-(5-бром-1H-индазол-1-ил)этилметансульфонат

К раствору 2-(5-бром-1H-индазол-1-ил)этан-1-ола (4,10 г, 15,3 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл), охлажденного до 0°C, добавляли в атмосфере аргона Et_3N (4,50 мл, 32,3 ммоль), затем метансульфонилхлорид (1,45 мл, 18,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2,5 ч. Затем реакционную смесь выливали в конц. водн. раствор NaHCO_3 и

экстрагировали, используя EtOAc (x2). Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и выпаривали, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии. СПЖХ-МС-10: $R_t=0,88$ мин; МС масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 319,0/321,0.

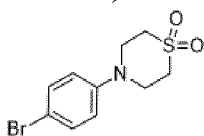
Стадия 4: 4-(2-(5-бром-1H-индазол-1-ил)этил)морфолин

Раствор 2-(5-бром-1H-индазол-1-ил)этилметансульфоната (1,50 г, 4,23 ммоль) и морфолина (5 мл, 56,8 ммоль) в THF (20 мл) нагревали при 60°C в атмосфере аргон в течение 18 ч. Смесь разбавляли нас. водн. раствором NaHCO_3 и экстрагировали с помощью EtOAc (x2). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и выпаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: MeOH в CH_2Cl_2 от 0 до 5%) с получением указанного в заголовке соединения. СПЖХ-МС-6: $R_t=0,73$ мин; МС масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 310,0/312,0.



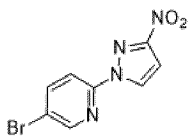
Промежуточное соединение A5: (S)-5-бром-1-(2-(3-фторпирролидин-1-ил)этил)-1H-индазол

Указанное в заголовке соединение получали, используя способ, аналогичный описанному для синтеза 4-(2-(5-бром-1H-индазол-1-ил)этил)морфолина (промежуточное соединение A4). СПЖХ-МС-3: $R_t=0,65$ мин; МС масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 312,0/314,0.



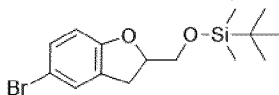
Промежуточное соединение A6: 4-(4-бромфенил)тиоморфолин-1,1-диоксид

Диоксид тиоморфолина (5,00 г, 37 ммоль), 1,4-дибромбензол (4,61, 40,7 ммоль) и Cs_2CO_3 (36,2 г, 111 ммоль) суспендировали в сухом 1,4-диоксане (150 мл) и реакционную смесь дегазировали азотом в течение 10 мин. Вносили $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,83 г, 3,70 ммоль) и BINAP (2,31 г, 3,70 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 120°C в закрытой пробирке в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали, используя EtOAc. Фильтрат выливали в воду и экстрагировали, используя EtOAc (x2). Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: 0-50% EtOAc в гексане), получая требуемый продукт. ЖХ-МС-1. $R_t=1,57$ мин; МС масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+=290,1/292,0$.



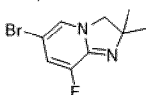
Промежуточное соединение A7: 5-бром-2-(3-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиридин

5-Нитро-1H-пиразол (0,50 г, 0,44 ммоль), 2,5-дибромпиридин (1,05 г, 0,44 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,44 г, 0,44 ммоль) суспендировали в NMP (15 мл) и дегазировали с помощью азота в течение 5 мин. Добавляли CuI (0,084 г, 0,04 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали через слой целита. Фильтрат промывали холодной водой, солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: 0-7% EtOAc в гексане) с получением требуемого продукта. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,85 (d, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,36 (d, 1H).



Промежуточное соединение A8: ((5-бром-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метокси)(трет-бутил)диметилсилан

К раствору (5-бром-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанола (1,00 г, 4,15 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли 1H-имидазол (0,90 г, 13,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли *трет*-бутилхлордиметилсилан (1,97 г, 12,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc (40 мл), и промывали насыщ. водн. раствором NaHCO_3 . Органический слой промывали водой, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и выпаривали досуха. СПЖХ-МС-3: $R_t=1,55$ мин; МС масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$: 343,1/345,0.



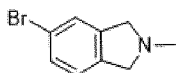
Промежуточное соединение A9: 6-бром-8-фтор-2,2-диметил-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиридин

Стадия 1: 2-((5-бром-3-фторпиридин-2-ил)амино)-2-метилпропан-1-ол

Смесь 5-бром-2,3-дифторпиридина [89402-44-8] (6,93 г, 35,0 ммоль) и 2-амино-2-метилпропан-1-ола [124-68-5] (7,43 мл, 70,0 ммоль) перемешивали при 100°C. Спустя 22 ч охлажденную реакционную смесь разбавляли нас. водн. NaHCO_3 и экстрагировали с помощью EtOAc (2x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: гептан/(20:1 EtOAc/MeOH) от 0 до 90%) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. СПЖХ-МС-1: $R_t=1,00$ мин; МС масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$; 263,0/265,0.

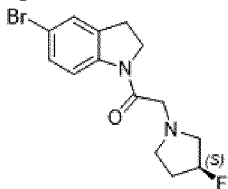
Стадия 2: 6-бром-8-фтор-2,2-диметил-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]пиридин

Тионилхлорид (5,55 мл, 76,0 ммоль) по каплям добавляли к раствору 2-((5-бром-3-фторпиридин-2-ил)амино)-2-метилпропан-1-ола (5,05 г, 19,0 ммоль) в ксилоле (38 мл) при к.т. После перемешивания в течение 15 мин смесь нагревали до 100°C. Через 15 ч охлажденную реакционную смесь разбавляли насыщ. водн. NaHCO_3 и экстрагировали, используя EtOAc (2х). Объединенные водные слои повторно экстрагировали, используя DCM (4х). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4) и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали без очистки на следующей стадии. ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,48 (s, 1H), 6,98 (dd, 1H), 3,73 (s, 2H), 1,18 (s, 6H). СПЖХ-МС-1: $R_t=0,34$ мин; МС масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$; 245,0/247,0.



Промежуточное соединение A10: 5-бром-2-метилизондолин

К раствору 5-бромизондолина [127168-84-7] (0,50 г, 2,52 ммоль) в MeOH (31,9 мл)/ H_2O (3,19 мл) при к.т. добавляли CH_3COOH до достижения pH 5. К реакционной смеси добавляли формальдегид (37%-ный в воде, 0,376 мл, 5,05 ммоль), а затем через 15 мин вносили NaCNBH_3 (0,24 г, 3,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли, используя EtOAc, и промывали NaOH (1 н.) и соляным раствором. Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и выпаривали, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали без очистки на следующей стадии. СПЖХ-МС-1: $R_t=0,39$ мин; МС масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$: 212/214.



Промежуточное соединение A11: (S)-1-(5-броминдолин-1-ил)-2-(3-фторпирролидин-1-ил)этан-1-он

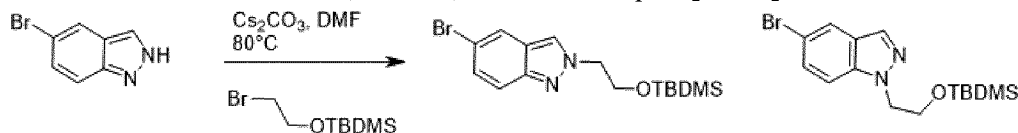
Стадия 1: 1-(5-броминдолин-1-ил)-2-хлорэтан-1-он

К раствору 5-броминдолина [22190-33-6] (2,00 г, 10,1 ммоль) в DCM (101 мл) при 0°C в инертной атмосфере по каплям добавляли Et_3N (3,52 мл, 25,2 ммоль), затем раствор 2-хлорацетилхлорида (1,71 г, 15,15 ммоль) в DCM (100 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем Реакционную смесь промывали HCl (1 н.) и насыщ. водн. раствором NaHCO_3 . Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и выпаривали, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали без очистки на следующей стадии. СПЖХ-МС-1: $R_t=0,99$ мин; МС масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$: 274/276/278.

Стадия 2: (S)-1-(5-броминдолин-1-ил)-2-(3-фторпирролидин-1-ил)этан-1-он

В раствор 1-(5-броминдолин-1-ил)-2-хлорэтан-1-она (0,50 г, 1,82 ммоль) в ацетонитриле (11,3 мл)/ H_2O (0,81 мл) вносили K_2CO_3 (0,75 г, 5,46 ммоль) и (S)-3-фторпирролидин (0,46 г, 3,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в

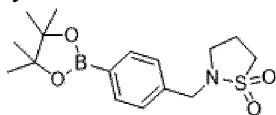
течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя CH_2Cl_2 , и промывали водой. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: 0-5% MeOH в CH_2Cl_2), получая указанное в заголовке соединение. СПЖХ-МС-7: $R_t=0,61$ мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$: 327/329.



Промежуточное соединение A12 и A13: 5-бром-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2H-индазол, и 5-бром-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-индазол, и 5-бром-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-индазол

(2-Бромэтокси)(трет-бутил)диметилсилан (4,85 г, 20,3 ммоль) добавляли по каплям при 0°C к суспензии 5-бром-1H-индазола (2,0 г, 10,2 ммоль) и Cs_2CO_3 (9,93 г, 30,5 ммоль) в DMF (30 мл) и затем реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 5 ч в герметизированной пробирке. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали с помощью EtOAc. Фильтрат выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью EtOAc (x2). Объединенный органический слой промывали холодной водой, соевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на нейтральном глиноземе (элюент: 0-1% EtOAc в гексане) с получением 5-бром-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-индазола A13 в виде бледно-оранжевой жидкости в качестве первого элюируемого изомера: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,96 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 4,50 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 0,75 (s, 9H), 0,19 (s, 6H); LCMS-1: $R_t=2,27$ минуты; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$; 355,3/357,2 и 5-бром-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2H-индазола A12 в виде бледно-оранжевой жидкости в качестве второго элюируемого изомера изомер; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,96 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 4,53 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 0,85 (s, 9H), -0,12 (s, 6H); LCMS-1: $R_t=2,33$ минуты; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$; 355,4/357,4.

Промежуточные соединения на основе бороновых сложных эфиров/кислоты: промежуточные соединения В

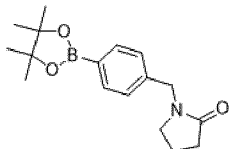


Промежуточное соединение B1: 2-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)изотиазолидин 1,1-диоксид

К раствору 1,3-пропансултам (1,00 г, 8,25 ммоль) в DMF (20 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли NaNH (60% в парафине, 0,26 г, 10,7 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Добавляли 2-(4-(бромметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1,96 г, 6,60 ммоль) и реакционную смесь перемешивали

при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили холодной водой, экстрагировали с помощью EtOAc (x2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением требуемого продукта, который непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,96 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,33 (s, 12H).

Способ-B1: синтез промежуточного соединения B2:



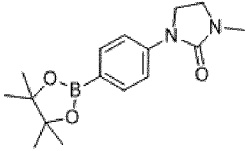
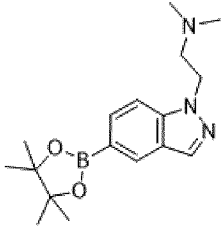
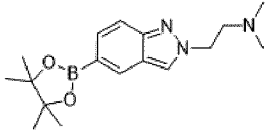
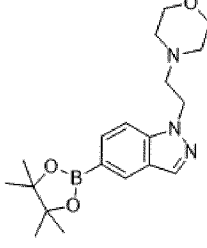
Промежуточное соединение B2: 1-(4-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)пирролидин-2-он

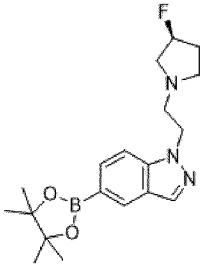
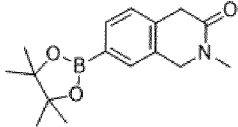
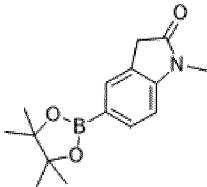
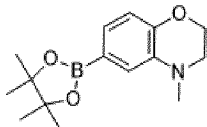
1-[(4-Бромфенил)метил]-2-пирролидинон (400 мг, 1,57 ммоль), бис(пинаколато)дибор (480 мг, 1,89 ммоль), KOAc (340 мг, 3,46 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (70,7 мг, 0,087 ммоль) суспендировали в диоксане (6,05 мл) в атмосфере аргона в 20 мл ампуле для микроволновой обработки. Суспензию подвергали микроволновому облучению в течение 30 мин при 120°C. СПЖХ-МС через 30 мин показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и разбавляли с помощью CH_2Cl_2 (40 мл), промывали водой (2×15 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без очистки на следующей стадии. СПЖХ-МС-3: $R_t=1,04$ мин; МС масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 302,3.

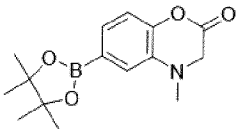
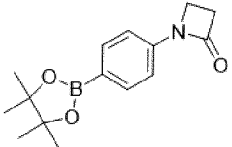
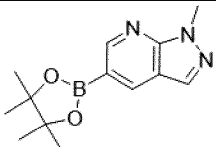
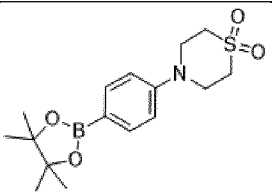
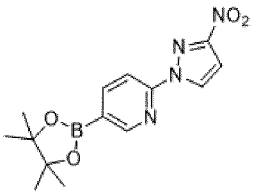
Способ-B1a: аналогичен способу-B1, за исключением того, что реакционную смесь нагревали при 100°C вместо 120°C.

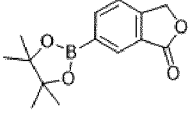
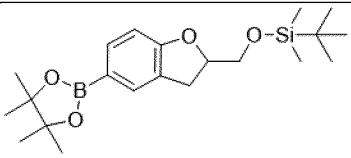
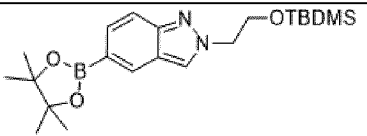
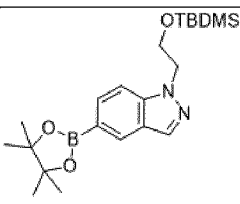
Следующие промежуточные соединения B3-B20 получали, используя способы, аналогичные способу-B1, из соответствующих промежуточных соединений А или имеющихся в продаже реагентов.

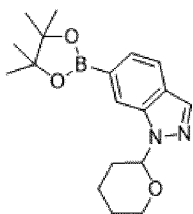
Промежуточное соединение	Структура	Способ, промежуточные продукты и условия хирального разделения и порядок элюирования	Данные для охарактеризации
B3	<i>tert</i>-бутил-(1-(5-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)-1H-	Получали, используя способ-B1, из <i>tert</i> -бутил-(1-(5-бромпиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)карбамата A1	LCMS-1: $R_t=2,45$ минуты; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 387,6.

	пиразол-5-ил)карбамат		
B4	 1-метил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)имидазолидин-2-он	Получали, используя способ-B1a, из [530080-95-6]	UPLC-MS-6: Rt=1,02 минуты; MS масса/заряд [M+H] ⁺ 303,2.
B5	 N, N-диметил-2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-1-ил)этан-1-амин	Получали, используя способ-B1a, из 2-(5-бром-1H-индазол-1-ил)-N, N-диметилэтан-1-амин (промежуточное соединение A2)	UPLC-MS-1: Rt=0,73 минуты; MS масса/заряд [M+H] ⁺ 316,3.
B6	 N, N-диметил-2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-индазол-2-ил)этан-1-амин	Получали, используя способ-B1a, из 2-(5-бром-2H-индазол-2-ил)-N, N-диметилэтан-1-амин (промежуточное соединение A3)	UPLC-MS-1: Rt=0,72 минуты; MS масса/заряд [M+H] ⁺ 316,3.
B7	 4-(2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-1-ил)этил)морфолин	Получали, используя способ-B1a, из 4-(2-(5-бром-1H-индазол-1-ил)этил)морфолина (промежуточное соединение A4)	UPLC-MS-1: Rt=0,86 минуты; MS масса/заряд [M+H] ⁺ 358,3.

B8	 (S)-1-(2-(3-фторпирролидин-1-ил)этил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол	Получали, используя способ-B1a, из (S)-5-бром-1-(2-(3-фторпирролидин-1-ил)этил)-1H-индазола (промежуточное соединение A5)	UPLC-MS-3: Rt=0,79 минуты; MS масса/заряд [M+H] ⁺ 360,3.
B9	 2-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,4-дигидроизохинолин-3(2H)-он	Получали, используя способ-B1, из [877265-10-6]	UPLC-MS-1: Rt=0,96 минуты; MS масса/заряд [M+H] ⁺ 288,2.
B10	 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он	Получали, используя способ-B1, из 5-бром-1-метилиндолин-2-она [20870-90-0]	UPLC-MS-1: Rt=1,01 минуты; MS масса/заряд [M+H] ⁺ 274.
B11	 4-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин	Получали, используя способ-B1, из 6-бром-4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазина	UPLC-MS-1: Rt=1,17 минуты; MS масса/заряд [M+H] ⁺ 275,0.

B12	 4-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-2-он	Получали, используя способ-В1а, из 6-бром-4-метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-2-она	UPLC-MS-1: Rt=1,07 минуты; MS масса/заряд [M+H] ⁺ 290,0.
B13	 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)азетидин-2-он	Получали, используя способ-В1, из 1-(4-бромфенил)азетидин-2-она	UPLC-MS-6: Rt=1,04 минуты; MS масса/заряд [M+H] ⁺ 274,1.
B14	 3-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин	Получали, используя способ-В1, из 5-бром-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридина	UPLC-MS-1: Rt=1,02 минуты; MS масса/заряд [M+H] ⁺ 260,4.
B15	 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)тиоморфолин-1,1-диоксид	Получали, используя способ-В1, из 4-(4-бромфенил)тиоморфолин-1,1-диоксида (промежуточное соединение А6)	LCMS-1: Rt=1,64 минуты; MS масса/заряд [M+H] ⁺ 338,2.
B16	 2-(3-нитро-1Н-пиразол-1-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин	Получали, используя способ-В1, из 5-бром-2-(3-нитро-1Н-пиразол-1-ил)пиридина (промежуточное соединение А7)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,81 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,11 (d, 1H)

	1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин		1H), 7,11 (d, 1H), 1,4 (s, 12H).
B17	 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он	Получали, используя способ-B1a, из [862081, 2 или 38-7]	UPLC-MS-1: Rt=1,05 минуты; MS масса/заряд [M+H] ⁺ 261,4.
B18	 3-трет-бутилдиметил((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метокси)силан	Получали, используя способ-B1, из ((5-бром-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метокси)(трет-бутил)диметилсилана (промежуточное соединение A8)	UPLC-MS-3: Rt=1,52 минуты; MS масса/заряд [M+H] ⁺ 391,2.
B19	 2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-индазол	Получали, используя способ-B1, из 5-бром-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2H-индазола (промежуточное соединение A12)	LCMS-1: Rt=2,37 минуты; MS масса/заряд [M+H] ⁺ 402,5/404,5
B20	 1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол	Получали, используя способ-B1, из 5-бром-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-индазола (промежуточное соединение A13)	LCMS-1: Rt=2,48 минуты; MS масса/заряд [M+H] ⁺ 402,5/404,5.

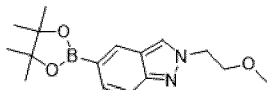


Промежуточное соединение B21: (1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-6-ил)бороновая кислота

Раствор пинакольного сложного эфира индазол-6-бороновой кислоты (0,5 г, 1,95 ммоль), моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (37 мг, 0,195 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-пирана (0,45 мл, 4,46 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи в атмосфере аргона. Реакционную смесь выливали в насыщ. водн. раствор NaHCO_3 и экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (EtOAc в гептане от 0 до 25%), получая указанное в заголовке соединение.

СПЖХ-МС-1: $R_t=1,28$ мин; МС масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$: 329,3.

Способ-B2: Синтез промежуточного соединения B22:



Промежуточное соединение B22. 2-(2-метоксиэтил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-индазол

Стадия 1: 5-бром-2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол

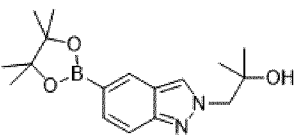
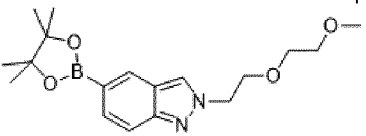
К раствору 5-бром-2-нитробензальдегида (5,18 г, 22,5 ммоль) в MeOH (55 мл) добавляли 2-метоксиэтан-1-амин (1,98 мл, 22,75 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1,15 ч. Затем реакционную смесь концентрировали и высушивали у условиях высокого вакуума. Остаточное белое твердое вещество растворяли с помощью триэтилфосфита (39,4 мл, 225 ммоль) и раствор перемешивали при 140°C на протяжении ночи. После охлаждения до комнатной температуры избыток триэтилфосфита выпаривали в условиях высокого вакуума (ротационный испаритель) и неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: с-гексан/EtOAc от 100/0 до 70/30 в течение 30 мин) с получением указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,36 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,59 (dt, 1H), 7,31 (dd, 1H), 4,59 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 3,22 (s, 3H); UPLC-MS-3: $R_t=0,97$ минуты; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$: 255,1/257,1.

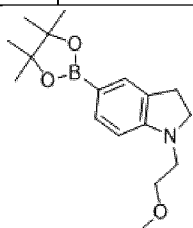
Стадия 2: 2-(2-метоксиэтил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-индазол

В герметизированной пробирке раствор 5-бром-2-(2-метоксиэтил)-2H-индазола (6,12 г, 17,75 ммоль), бис-(пинаколато)-дибора (9,02 г, 35,5 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (1,30 г, 1,77 ммоль) и ацетата калия (4,36 г, 44,4 ммоль) в диоксане (60 мл) перемешивали при 90°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры

разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc, органическую фазу промывали соевым раствором, сушили с разделителем фаз и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: с-гексан/EtOAc от 100/0 до 40/60 в течение 30 мин) с получением указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,42 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,55 (dt, 1H), 7,45 (dd, 1H), 4,59 (t, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,22 (s, 3H), 1,31 (s, 12H); UPLC-MS-3: R_t =1,02 минуты; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$: 303,3.

Следующие промежуточные соединения B23-B24 получали из коммерчески доступных составляющих, используя способы, аналогичные способу-B2.

Пример	Структура	Предшественник	Характеризующие данные
B23	 2-метил-1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-индазол-2-ил)пропан-2-ол	используя 1-амино-2-метилпропан-2-ол (стадия 1)	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,37 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 1,31 (s, 12H), 1,07 (s, 6H); UPLC-MS-5: R_t =0,97 минуты; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$: 317,3.
B24	 2-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-индазол	используя 2-(2-метоксиэтокси)этан-1-амин (стадия 1)	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,43 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 4,58 (t, 2H), 3,91 (t, 2H), 3,50 (dd, 2H), 3,37 (dd, 2H), 3,18 (s, 3H), 1,31 (s, 12H); UPLC-MS-3: R_t =1,00 минуты; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$: 347,3.



Промежуточное соединение В25. 1-(2-метоксиэтил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин

Стадия 1: 5-бром-1-(2-метоксиэтил)индолин

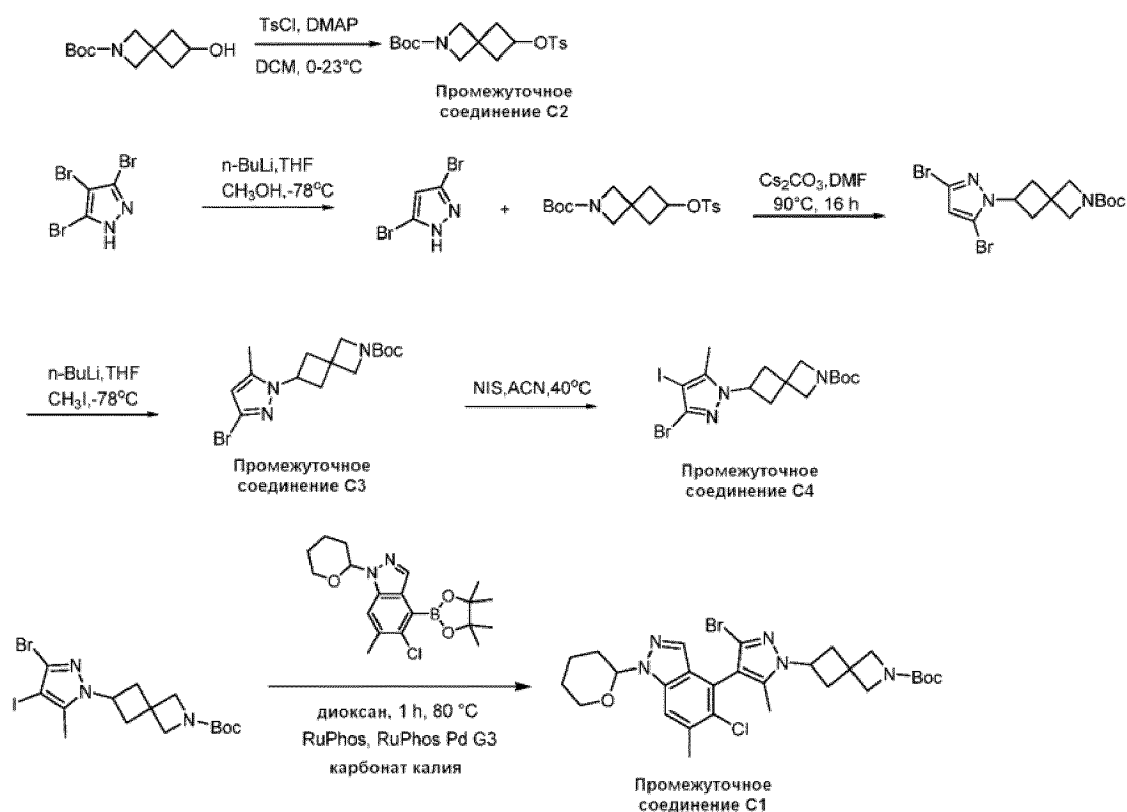
Раствор 5-броминдолина (1 г, 5,05 ммоль), 1-бром-2-метоксиэтана (0,95 мл, 10,1 ммоль) и карбоната цезия (3,29 г, 10,1 ммоль) в DMF (15 мл) перемешивали при 60°C в течение 5 ч, затем добавляли добавочный 1-бром-2-метоксиэтан (0,95 мл, 10,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C на протяжении ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и воды, экстрагировали с помощью EtOAc, органическую фазу промывали с помощью солевого раствора, сушили с помощью разделителя фаз и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: с-гексан/EtOAc от 100/0 до 70/30 в течение 30 мин) с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,14 (dd, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 3,51 (t, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,20 (t, 2H), 2,89 (t, 2H); UPLC-MS-3: Rt=1,17 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺: 256,1/258,1.

Стадия 2: 1-(2-метоксиэтил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин

В герметизированной пробирке раствор 5-бром-1-(2-метоксиэтил)индолина (650 мг, 2,11 ммоль), бис-(пинаколато)-дибора (1070 мг, 4,21 ммоль), PdCl₂(dppf) (154 мг, 0,21 ммоль) и ацетата калия (517 мг, 5,27 ммоль) в диоксане (8 мл) перемешивали при 90°C в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и воды, экстрагировали с помощью EtOAc, органическую фазу промывали солевым раствором, сушили с помощью разделителя фаз и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: с-гексан/EtOAc от 100/0 до 70/30 в течение 30 мин) с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,33 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 3,52 (t, 2H), 3,44 (t, 2H), 3,28-3,25 (m, 5H), 2,88 (t, 2H), 1,25 (s, 12H); UPLC-MS-3: Rt=1,18 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺: 304,2.

Промежуточные соединения на основе пирразолов: Промежуточные соединения С

Промежуточное соединение С1: *трет*-бутил-6-(3-бром-4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)-5-метил-1*H*-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



Стадия 1: Промежуточное соединение C2. *tert*-бутил-6-(тозилокси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

К раствору *tert*-бутил-6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата [1147557-97-8] (2,92 кг, 12,94 ммоль) в DCM (16,5 л), добавляли DMAP (316,12 г, 2,59 моль) и TsCl (2,96 кг, 15,52 моль) при 20°C - 25°C . К реакционной смеси по каплям добавляли Et_3N (2,62 кг, 25,88 моль) при 10 - 20°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при температуре от 5°C до 15°C , а затем перемешивали в течение 1,5 ч при температуре от 18°C до 28°C . После завершения реакции реакционную смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли NaCl (5%-ный в воде, 23 л) с последующей экстракцией EtOAc (23 л). Объединенные водные слои экстрагировали, используя EtOAc (10 л x 2). Объединенные органические слои промывали, используя NaHCO_3 (3%-ный в воде, 10 л x 2) и концентрировали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,81-7,70 (m, 2H), 7,53-7,36 (m, 2H), 4,79-4,62 (m, 1H), 3,84-3,68 (m, 4H), 2,46-2,38 (m, 5H), 2,26-2,16 (m, 2H), 1,33 (s, 9H). UPLC-MS-1: Rt=1,18 минуты; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$; 368,2.

Стадия 2: 3,5-дибром-1*H*-пиразол

К раствору 3,4,5-трибром-1*H*-пиразола [17635-44-8] (55,0 г, 182,2 ммоль) в безводном THF (550 мл) при -78°C по каплям в течение 20 мин добавляли $n\text{-BuLi}$ (145,8 мл, 364,5 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру на уровне -78°C / -60°C . Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 45 мин. Затем реакционную смесь осторожно гасили, используя MeOH (109 мл) при -78°C , и перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. Смеси давали нагреться до 0°C и перемешивали в течение 1 ч. Затем смесь разбавляли, используя EtOAc (750 мл), и

добавляли HCl (0,5 н., 300 мл). Слои концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток растворяли в DCM (100 мл), охлаждали до -50°C и добавляли петролейный эфир (400 мл). Осажденное твердое вещество отфильтровывали и промывали *n*-гексаном (250 мл x2) и сушили в вакууме, получая указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,5 (br s, 1H), 6,58 (s, 1H).

Стадия 3: *трет*-бутил-6-(3,5-дибром-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

К раствору *трет*-бутил-6-(тозилокси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (стадия 1, 900 г, 2,40 моль) в DMF (10,8 л) добавляли Cs₂CO₃ (1988 г, 6,10 моль) и 3,5-дибром-1H-пиразол (стадия 2, 606 г, 2,68 моль) при 15°C. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в воду со льдом/солевой раствор (80 л) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 л). Водный слой повторно экстрагировали, используя EtOAc (10 л x 2). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (10 л), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с диоксаном (1,8 л) и растворяли при 60°C. К светло-желтому раствору медленно добавляли воду (2,2 л) и начинали перекристаллизацию после добавления 900 мл воды. Полученную суспензию охлаждали до 0°C, фильтровали и промывали холодной водой. Отфильтрованный осадок растирали с *n*-гептаном, фильтровали, затем сушили в вакууме при 40°C, получая указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 6,66 (s, 1H), 4,86-4,82 (m, 1H), 3,96-3,85 (m, 4H), 2,69-2,62 (m, 4H), 1,37 (s, 9H); UPLC-MS-3: Rt=1,19 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺; 420,0/422,0/424,0.

Стадия 4: Промежуточное соединение C3: *трет*-бутил-6-(3-бром-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

К раствору *трет*-бутил-6-(3,5-дибром-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (стадия 3, 960 г, 2,3 моль) в THF (9,6 л) по каплям добавляли *n*-BuLi (1,2 л, 2,5 моль) при -80°C в инертной атмосфере. Реакционную смесь перемешивали 10 мин при -80°C. Затем к реакционной смеси по каплям добавляли йодметан (1633 г, 11,5 моль) при -80°C. После перемешивания в течение 5 мин при -80°C реакционной смеси давали нагреться до 18°C. Реакционную смесь выливали в насыщ. водный раствор NH₄Cl (4 л) и экстрагировали, используя DCM (10 л). Отделенный водный слой повторно экстрагировали с помощью DCM (5 л) и объединенные органические слои концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт растворяли в 1,4-диоксане (4,8 л) при 60°C, затем по каплям медленно добавляли воду (8,00 л). Полученную суспензию охлаждали до 17°C и перемешивали в течение 30 мин. Твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 6,14 (s, 1H), 4,74-4,66 (m, 1H), 3,95-3,84 (m, 4H), 2,61-2,58 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,37 (s, 9H); UPLC-MS-1: Rt=1,18 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺; 356,1/358,1.

Стадия 5: Промежуточное соединение C4: *трет*-бутил-6-(3-бром-4-йод-5-метил-

1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

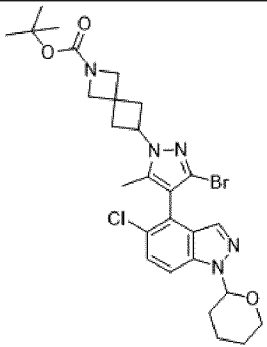
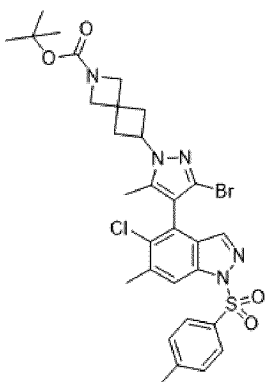
К раствору *трет*-бутил-6-(3-бром-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (стадия 4, 350 г, 0,980 моль) в ацетонитриле (3,5 л) добавляли NIS (332 г, 1,47 моль) при 15°C. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 6 ч. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (3 л) и промывали водой (5 л x 2). Органический слой промывали Na₂SO₃ (10% в воде, 2 л), соевым раствором (2 л), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 4,81-4,77 (m, 1H), 3,94-3,83 (m, 4H), 2,61-5,59 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,37 (s, 9H); UPLC-MS-1: Rt=1,31 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺; 482,0/484,0.

Стадия 6: *трет*-бутил-6-(3-бром-4-(5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

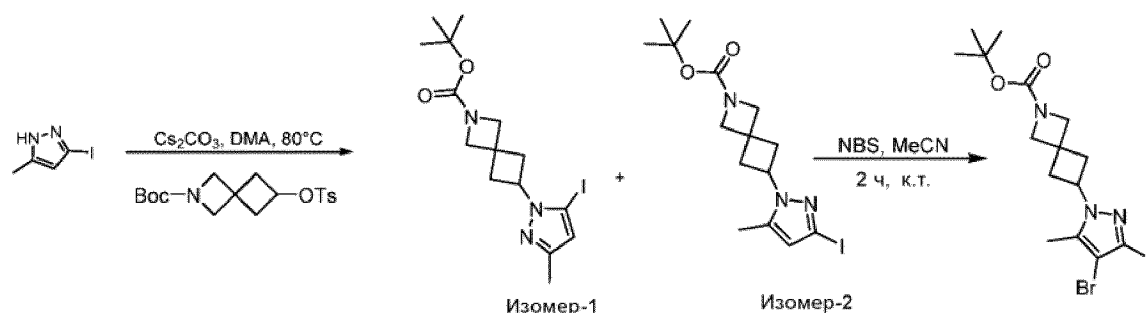
К перемешиваемой суспензии *трет*-бутил-6-(3-бром-4-иод-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (стадия 5, 136 г, 282 ммоль) и 5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (промежуточное соединение D1, 116 г, 310 ммоль) в 1,4-диоксане (680 мл) добавляли водный раствор K₃PO₄ (2M, 467 мл, 934 ммоль), затем RuPhos (13,1 г, 28,2 ммоль) и RuPhos-Pd-G3 (14,1 г, 16,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч в инертной атмосфере. После завершения реакции реакционную смесь выливали в 1M водный раствор NaHCO₃ (1 л) и экстрагировали, используя EtOAc (1 л x 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (1 л x 3), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: Петролейный эфир/EtOAc от 1/0 до 0/1), получая желтое масло. Масло растворяли в петролейном эфире (1 л) и MTBE (500 мл), затем концентрировали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,81 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 5,94-5,81 (m, 1H), 4,90-4,78 (m, 1H), 3,99 (br s, 2H), 3,93-3,84 (m, 3H), 3,81-3,70 (m, 1H), 2,81-2,64 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 2,46-2,31 (m, 1H), 2,11-1,92 (m, 5H), 1,82-1,67 (m, 1H), 1,64-1,52 (m, 2H), 1,38 (s, 9H); UPLC-MS-3: Rt=1,30 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺; 604,1/606,1.

Следующие промежуточные соединения C5 и C6 были получены с использованием способов, аналогичных способу, использованному при получении промежуточного соединения C1, из промежуточных соединений, описанных в разделе синтеза промежуточных соединений или имеющихся в продаже (на стадии 7).

Промежуточное соединение	Структура	Предшественник	Данные для охарактеризации
--------------------------	-----------	----------------	----------------------------

C5	 трет-бутил-6-(3-бром-4-(5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат	из промежуточного соединения D4 (стадия 6)	UPLC-MS-1: Rt=1,42 минуты; MS масса/заряд [M+H] ⁺ ; 590,2/592,2.
C6	 трет-бутил-6-(3-бром-4-(5-хлор-6-метил-1-тозил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат	из промежуточного соединения D2 (стадия 6)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,49-8,09 (m, 2H), 7,98-7,84 (m, 2H), 7,53-7,37 (m, 2H), 4,93-4,77 (m, 1H), 4,04-3,94 (m, 2H), 3,93-3,84 (m, 2H), 2,78-2,64 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,40 (s, 9H); UPLC-MS-1: Rt=1,47 минуты; MS масса/заряд [M+H] ⁺ ; 674,2/676,1/678,2.

Промежуточное соединение C7: *трет*-бутил-6-(4-бром-3-иод-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



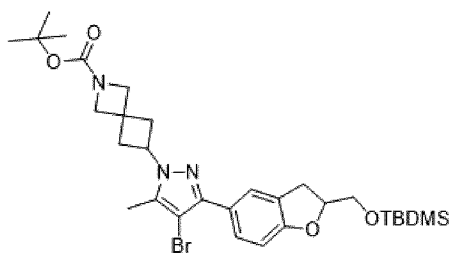
Стадия 1: *трет*-бутил-6-(3-йод-5-метил-1*H*-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

К раствору 3-йод-5-метил-1*H*-пиразол (340 г, 925 ммоль) в DMA (3,4 л) добавляли Cs₂CO₃ (754 г, 2,31 моль), а затем *трет*-бутил-6-(тозилокси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (промежуточное соединение C2, 193 г, 925 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в воду (3000 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (1000 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (1 л x 3), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме, получая сырой продукт в виде смеси 2 региоизомеров. Региоизомеры разделяли с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: гептан/EtOAc от 8/1 до 5/1), получая изомер-1 в виде белого твердого вещества: СПЖХ-МС-1: Rt=1,23 мин; МС масса/заряд [M+H]⁺: 404,1, и изомер-2 указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 6,24 -6,22 (m, 1H), 4,82-4,60 (m, 1H), 4,01-3,92 (m, 2H), 3,88-3,81 (m, 2H), 2,66-2,57 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 1,37 (s, 9H). UPLC-MS-1: Rt=1,20 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺: 404,1.

Стадия 2: *трет*-бутил-6-(4-бром-3-йод-5-метил-1*H*-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

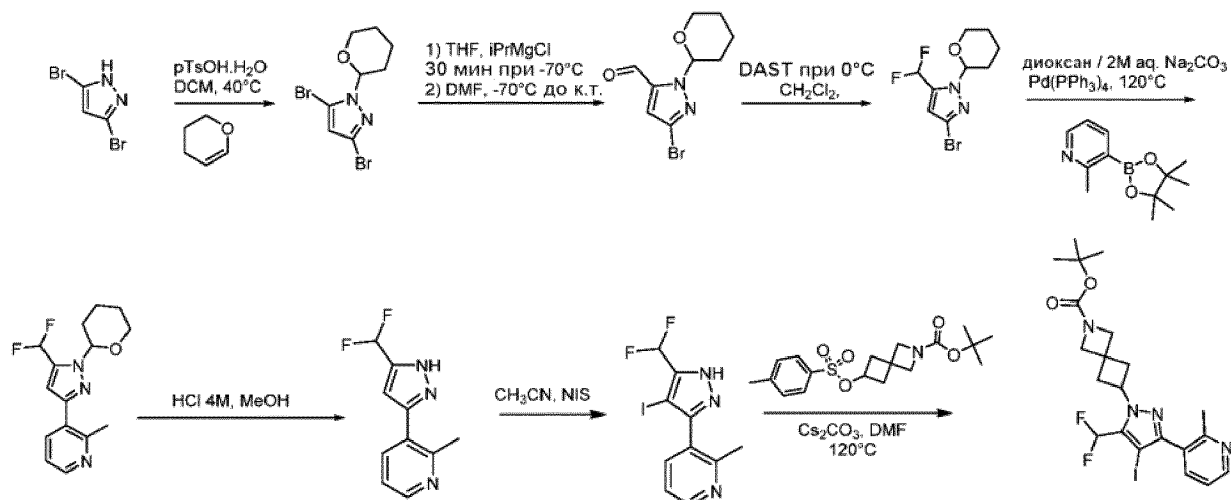
К раствору *трет*-бутил-6-(3-йод-5-метил-1*H*-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (стадия 1, 100 г, 248 ммоль) в ацетонитриле (1 л) добавляли NBS (53 г, 298 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc (1,5 л), промывали насыщ. водн. раствором NaHCO₃ (1 л x 3), затем соляным раствором (1 л), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с МТБЕ (200 мл), твердое вещество фильтровали и сушили в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,83-4,73 (m, 1H), 4,01 -3,91 (m, 2H), 3,90-3,80 (m, 2H), 2,87-2,82 (m, 2H), 2,66-2,57 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,44 (s, 9H). UPLC-MS-1: Rt=1,31 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺: 482,1/484,1.

Промежуточное соединение C8: *трет*-бутил-6-(4-бром-3-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,3-дигидробензофуран-5-ил)-5-метил-1*H*-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-6-(4-бром-3-йод-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (промежуточное соединение C7, 800 мг, 1,66 ммоль), 3-*трет*-бутилдиметил((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метокси)силана (промежуточное соединение B18)(777 мг, 1,99 ммоль) и фосфата калия (2 М водн. раствор; 2,50 мл, 5,00 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (192 мг, 0,16 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 14 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (x2). Объединенные органические экстракты промывали водой, сушили и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: MeOH в CH₂Cl₂ от 0 до 10%) с получением указанного в заголовке соединения в виде рацемической смеси. Энантиомеры разделяли с помощью хиральной СФХ, используя метод Х-СФХ-20 (подвижная фаза: CO₂/[IPA/0,025% NH₃] 85/15), получая 2^{ой} элюируемый изомер: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,60 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,92-4,86 (m, 1H), 4,84-4,73 (m, 1H), 3,98 (br s, 2H), 3,88 (bs. s, 2H), 3,79 (ddd, 2H), 3,28 (dd, 1H), 3,03 (dd, 1H), 2,72-2,62 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 0,83 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), 0,03 (s, 3H); UPLC-MS-3: Rt=1,57 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺; 618,3/620,3; C-SFC-11 (подвижная фаза: CO₂/[IPA/0,025% NH₃] 85/15); 2^{ой} элюируемый изомер: Rt=3,90 мин. Другой энантиомер был получен в качестве изомера, который элюировался первым; Х-СФХ-11 (подвижная фаза: CO₂/[IPA/0,025% NH₃] 85/15): 1^{ый} элюируемый изомер: Rt=3,14 мин.

Промежуточное соединение C9: *трет*-бутил-6-(5-(дифторметил)-4-йод-3-(2-метилпиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



Стадия 1: 3,5-дибром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол

К раствору 3,5-дибром-1H-пиразола (промежуточное соединение C1, стадия 2, 5,12 г, 20,4 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли 3,4-дигидро-2H-пиран (3,45 мл, 36,7 ммоль) и PTSA (241 мг, 1,27 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакцию гасили с помощью нас. водн. раствора NaHCO_3 и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои сушили (разделитель фаз) и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: ТВМЕ в *n*-гептане от 0 до 50%) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. СПЖХ-МС-1: $R_t=1,11$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$: 309,0/311,0/312,9.

Стадия 2: 3-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-карбальдегид

К раствору 3,5-дибром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол (Стадия 1, 2,50 г, 7,98 ммоль) в THF (80,0 мл) по каплям добавляли раствор $i\text{PrMgCl}$ (2M в THF, 5,19 мл, 10,38 ммоль) при перемешивании при -70°C в инертной атмосфере. Во время добавления температуру поддерживали ниже -60°C . Реакционную смесь перемешивали при -70°C / -60°C в течение 1 ч. Затем к реакционной смеси добавляли по каплям с перемешиванием DMF (6,18 мл, 80 ммоль), поддерживая температуру ниже -60°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин при той же температуре, затем медленно нагревали до комнатной температуры на протяжении 1 ч. Реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. Раствором NH_4Cl и экстрагировали смесью tBME и EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили (разделитель фаз) и концентрировали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде желтого масла, которое использовали без очистки на следующей стадии. СПЖХ-МС-1: $R_t=0,96$ мин; MS масса/заряд $[M+H]^+$: 259,2/261,1.

Стадия 3: 3-Бром-5-(дифторметил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол

К раствору 3-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-карбальдегида (стадия 2, 508 мг, 1,51 ммоль) в DCM (15,0 мл) по каплям при перемешивании при 0°C в инертной атмосфере добавляли DAST (0,60 мл, 4,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали и оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь гасили дробленным льдом, затем - насыщ. водн. раствором NaHCO_3 и экстрагировали, используя DCM (x2). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили (разделитель фаз) и концентрировали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде желтого масла, которое использовали без очистки на следующей стадии. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,30 (t, 1H), 6,87 (t, 1H), 5,60-5,48 (m, 1H), 3,90-3,78 (m, 1H), 3,68-3,60 (m, 1H), 2,20-2,07 (m, 1H), 1,96-1,89 (m, 2H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,55-1,50 (m, 2H).

Стадия 4: 3-(5-(Дифторметил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)-2-метилпиридин

К раствору 3-бром-5-(дифторметил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразола

(стадия 3, 950 мг, 1,69 ммоль) в 1,4-диоксане (10,0 мл) в инертной атмосфере добавляли 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (1,11 г, 5,07 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (195 мг, 0,17 ммоль) и 2 М водный раствор Na_2CO_3 . Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc, и водный слой отделяли. Органический слой промывали насыщ. водн. раствором NaHCO_3 и объединенные водные слои экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили (разделитель фаз) и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: [tBME/MeOH 9/1] в tBME от 0 до 40%), получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. СПЖХ-МС-1: $R_t=0,85$ мин; МС масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$: 294,2.

Стадия 5: 3-(5-(дифторметил)-1Н-пиразол-3-ил)-2-метилпиридин

К раствору 3-(5-(дифторметил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)-2-метилпиридина (стадия 4, 420 мг, 1,35 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли водный раствор HCl (4 М, 3,36 мл, 13,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором NaHCO_3 и экстрагировали, используя DCM (x3). Объединенные органические слои сушили (разделитель фаз) и концентрировали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии. СПЖХ-МС-1: $R_t=0,54$ мин; МС масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$: 210,2.

Стадия 6: 3-(5-(Дифторметил)-4-йод-1Н-пиразол-3-ил)-2-метилпиридин

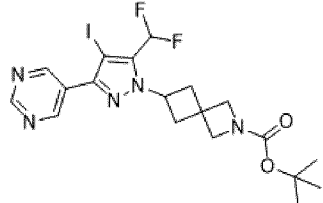
К раствору 3-(5-(дифторметил)-1Н-пиразол-3-ил)-2-метилпиридина (стадия 5, 280 мг, 1,03 ммоль) в ацетонитриле (7 мл) добавляли NIS (348 мг, 1,55 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Реакционную смесь гасили добавлением насыщ. водного раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и экстрагировали, используя EtOAc. Органический слой промывали соляным раствором, затем сушили (разделитель фаз) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: [tBME/MeOH 9/1] в tBME от 0 до 100%), получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. СПЖХ-МС-1: $R_t=0,77$ мин; МС масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$: 336,1.

Стадия 7: *Трет*-бутил-6-(5-(дифторметил)-4-йод-3-(2-метилпиридин-3-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

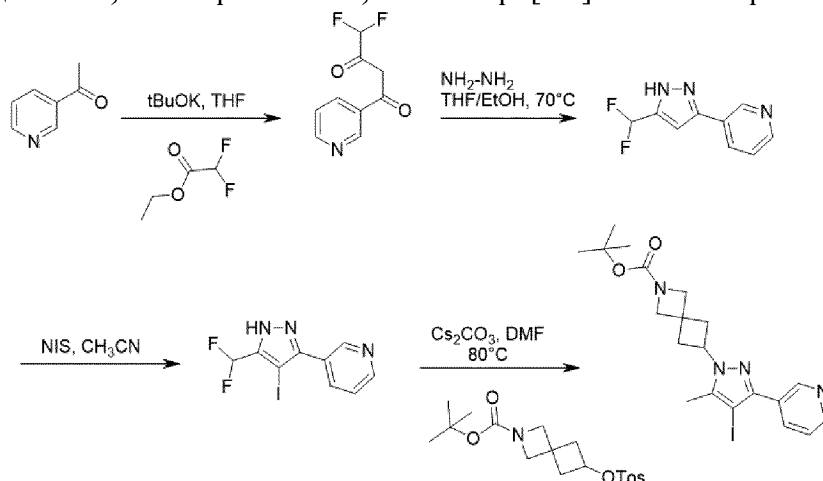
В прозрачный желтый раствор 3-(5-(дифторметил)-4-йод-1Н-пиразол-3-ил)-2-метилпиридина (стадия 6, 25 мг, 0,75 ммоль) в сухом DMF (5 мл) вносили Cs_2CO_3 (736 мг, 2,26 ммоль) и *трет*-бутил-6-(тозилокси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (промежуточное соединение C2, 305 мг, 0,83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в инертной атмосфере в течение 1,5 ч. Вносили дополнительное количество *трет*-бутил-6-(тозилокси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (промежуточное соединение C2, 83 мг, 0,23 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение еще 1 ч. Реакционную смесь выливали в смесь вода/tBME, затем дважды

экстрагировали, используя tBME. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили (разделитель фаз) и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: tBME в гептане от 0 до 90%), получая требуемый изомер *трет*-бутил-6-(5-(дифторметил)-4-иод-3-(2-метилпиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,59-8,49 (m, 1H), 7,74-7,62 (m, 1H), 7,41-7,28 (m, 1H), 7,24 (t, 1H), 5,13-4,95 (m, 1H), 4,02-3,91 (m, 2H), 3,89-3,79 (m, 2H), 2,81-2,65 (m, 4H) 2,37 (s, 3H), 1,37 (s, 9H); UPLC-MS-1: R_t =1,22 минуты; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$: 531,5.

Следующее промежуточное соединение C10 получали, используя способы, аналогичные способу получения промежуточного соединения C9 из поступающих в продажу промежуточных соединений (на стадии 1).

Промежуточное соединение	Структура	Предшественник	Данные для охарактеризации
C10	 <i>трет</i>-бутил-6-(5-(дифторметил)-4-иод-3-(пиримидин-5-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат	из пиримидин-5-илбороновой кислоты (Стадия 5)	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 9,27 (s, 1H), 9,18 (s, 2H), 7,28 (t, 1H), 5,14-5,02 (m, 1H), 4,03-3,92 (m, 2H), 3,91-3,84 (m, 2H), 2,86-2,68 (m, 4H), 1,37 (s, 9H); UPLC-MS-1: R_t =1,19 минуты; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$: 518,2.

Промежуточное соединение C11: *Трет*-бутил-6-(5-(дифторметил)-4-иод-3-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



Стадия 1: 4,4-дифтор-1-(пиридин-3-ил)бутан-1,3-дион

К раствору 3-ацетилпиридина (24,2 г, 196 ммоль) в THF (980 мл) в инертной атмосфере порциями добавляли *t*BuOK (24,9 г, 215 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Затем добавляли этил-2,2-дифторацетат (31,0 г, 245 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь нейтрализовали лимонной кислотой (1М), разбавляли водой и экстрагировали, используя EtOAc (x2). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. СПЖХ-МС-7: $R_t=0,50$ мин; МС масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$: 200,1

Стадия 2: 3-(5-(Диформетил)-1Н-пиразол-3-ил)пиридин

К раствору 4,4-дифтор-1-(пиридин-3-ил)бутан-1,3-диона (стадия 1, 39,9 г, 180 ммоль) в THF (450 мл) и EtOH (450 мл) в инертной атмосфере добавляли гидразингидрат (11,4 мл, 234 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 17 ч. Реакционную смесь частично концентрировали в вакууме и остаток переносили в EtOAc. Органический слой отделяли и промывали соляным раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. СПЖХ-МС-7: $R_t=0,58$ мин; МС масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$: 196,1.

Стадия 3: 3-(5-(диформетил)-4-иод-1Н-пиразол-3-ил)пиридин

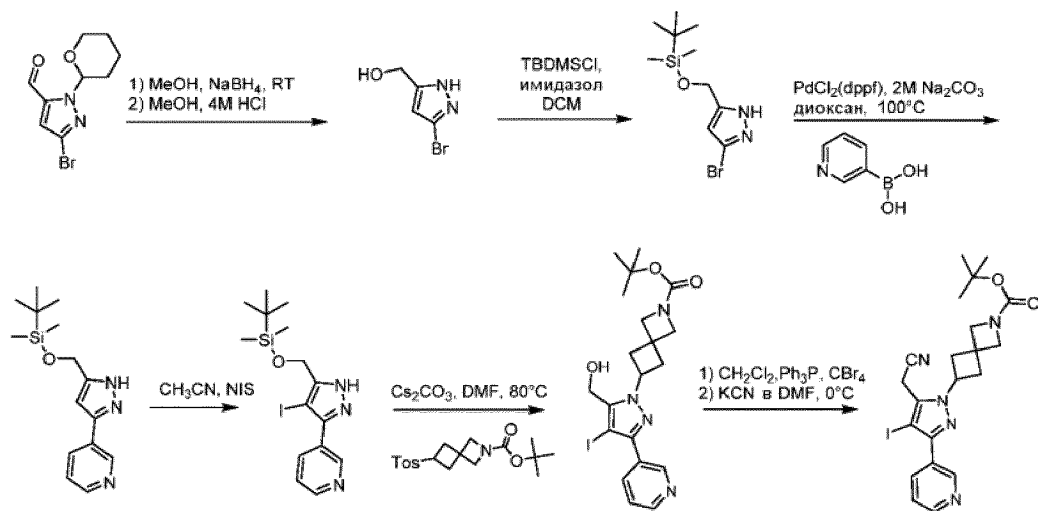
К раствору 3-(5-(диформетил)-1Н-пиразол-3-ил)пиридина (стадия 2, 35,0 г, 126 ммоль) в ацетонитриле (630 мл) добавляли NIS (36,7 г, 163 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Вносили дополнительное количество NIS (8,50 г, 37,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение дополнительных 6 ч. Реакционную смесь гасили добавлением тиосульфата натрия (1М, 500 мл). Растворитель удаляли в вакууме и раствор дважды экстрагировали, используя EtOAc. Органический слой промывали водой, соляным раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: $[\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}; 100/10/1]$ в CH_2Cl_2 от 0 до 80%), получая указанное в заголовке соединение. СПЖХ-МС-7: $R_t=0,79$ мин; МС масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$: 322,0.

Стадия 4: *Трет*-бутил-6-(5-(диформетил)-4-иод-3-(пиридин-3-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

В перемешиваемый раствор 3-(5-(диформетил)-4-иод-1Н-пиразол-3-ил)пиридина (стадия 3, 5,20 г, 16,2 ммоль) и *трет*-бутил-6-(тозилокси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (промежуточное соединение С2, 8,93 г, 24,3 ммоль) в DMF (81 мл) вносили Cs_2CO_3 (13,2 г, 40,5 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь выливали в NaHCO_3 (1М, 25 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (x2). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: $[\text{EtOAc}/\text{MeOH}; 20/1]$ в *n*-гептане от 0 до 100%) и повторно очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент:

tBME в н-гептане от 0 до 100%), получая требуемый региоизомер *трет*-бутил-6-(5-(дифторметил)-4-иод-3-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,00-8,87 (m, 1H), 8,68-8,50 (m, 1H), 8,19-8,06 (m, 1H), 7,61-7,47 (m, 1H), 7,24 (t, 1H), 5,13-4,93 (m, 1H), 4,04-3,90 (m, 2H), 3,92-3,79 (m, 2H), 2,85-2,60 (m, 4H), 1,37 (s, 9H); UPLC-MS-6: R_t =1,17 минуты; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$; 517,2. Также был выделен другой региоизомер *трет*-бутил-6-(4-иод-3-метил-5-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата: СПЖХ-МС-6: R_t =1,14 мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$; 517,2.

Промежуточное соединение C12: *Трет*-бутил-6-(5-(бромметил)-4-йод-3-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



Стадия 1: (3-бром-1H-пиразол-5-ил)метанол

В раствор 3-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-карбальдегида (промежуточное соединение C9, стадия 2) (980 мг, 3,78 ммоль) в MeOH (20 мл) вносили NaBH_4 (572 мг, 15,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. После завершения восстановления добавляли HCl (4M в диоксане, 9,46 мл, 37,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. Реакционную смесь нейтрализовали насыщ. водн. раствором NaHCO_3 и экстрагировали, используя EtOAc (x2). Объединенные органические слои сушили (разделитель фаз) и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, которое использовали без очистки на следующей стадии. СПЖХ-МС-1: R_t =0,42 мин; MS масса/заряд $[\text{M}-\text{H}]^-$: 175,0/177,0.

Стадия 2: 3-Бром-5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1H-пиразол

К раствору (3-бром-1H-пиразол-5-ил)метанола (стадия 1, 1,00 г, 4,24 ммоль) в DCM (20 мл) в инертной атмосфере добавляли имидазол (822 мг, 12,1 ммоль) и TBDMSCl (1,59 г, 10,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи в инертной атмосфере. Затем реакционную смесь гасили нас. водн. раствором NaHCO_3 и экстрагировали, используя EtOAc (x3). Объединенные органические экстракты концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: EtOAc в н-гептане от 0 до 100%), получая

указанное в заголовке соединение. СПЖХ-МС-1: $R_t=1,24$ мин; МС масса/заряд $[M+H]^+$: 289,2/291,1.

Стадия 3: 3-(5-(((*Трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)пиридин

В смесь 3-бром-5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1Н-пиразола (стадия 2, 800 мг, 2,06 ммоль) и пиридин-3-илбороновой кислоты (506 мг, 4,12 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) в инертной атмосфере вносили $PdCl_2(dppf)$ (106 мг, 0,144 ммоль) и Na_2CO_3 (2М, 4,12 мл, 8,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Органический слой экстрагировали, используя EtOAc (x2). Объединенные органические экстракты промывали водой, соляным раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: $[tBME/iPrOH\ 8/2]$ в $tBME$ от 0 до 25%), получая указанное в заголовке соединение. СПЖХ-МС-1: $R_t=1,10$ мин; МС масса/заряд $[M+H]^+$: 290,3.

Стадия 4: 3-(5-(((*Трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-йод-1Н-пиразол-3-ил)пиридин

К раствору 3-(5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)пиридина (стадия 3, 440 мг, 1,44 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) в инертной атмосфере добавляли NIS (406 мг, 1,80 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Реакционную смесь гасили добавлением $Na_2S_2O_3$ (10% в воде), экстрагировали, используя EtOAc (x2). Объединенные органические экстракты промывали насыщ. водным раствором $NaHCO_3$, соляным раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: EtOAc в *n*-гептане от 0 до 100%), получая указанное в заголовке соединение. СПЖХ-МС-1: $R_t=1,26$ мин; МС масса/заряд $[M+H]^+$: 416,2.

Стадия 5: *Трет*-бутил-6-(5-(гидроксиметил)-4-йод-3-(пиридин-3-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

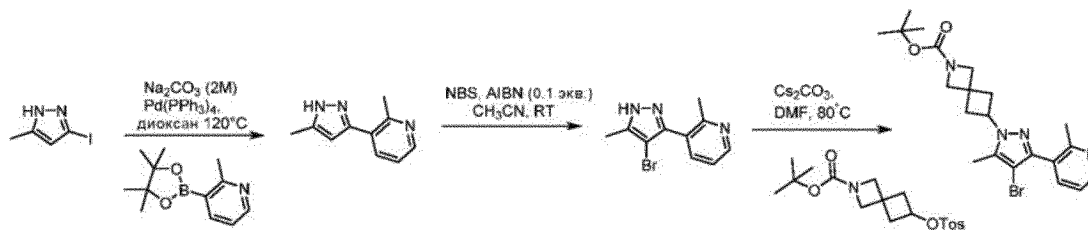
В раствор 3-(5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-йод-1Н-пиразол-3-ил)пиридина (стадия 4, 576 мг, 1,39 ммоль) в DMF (15 мл) вносили Cs_2CO_3 (1356 мг, 4,16 ммоль) и *трет*-бутил-6-(тозилокси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (промежуточное соединение C2, 561 мг, 1,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в инертной атмосфере при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Органический слой экстрагировали, используя EtOAc (x2). Объединенные органические экстракты промывали водой, соляным раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: EtOAc в *n*-гептане от 0 до 100%), получая указанное в заголовке соединение в виде требуемого изомера. СПЖХ-МС-1: $R_t=1,01$ мин; МС масса/заряд $[M+H]^+$: 497,5.

Стадия 6: *Трет*-бутил-6-(5-(цианометил)-4-йод-3-(пиридин-3-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

К охлажденному льдом раствору *трет*-бутил-6-(5-(гидроксиметил)-4-йод-3-

(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (стадия 5, 170 мг, 0,31 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) в инертной атмосфере добавляли Ph_3P (170 мг, 0,65 ммоль) и CBr_4 (215 мг, 0,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 60 мин при 0-5°C. Образование бромированного промежуточного соединения было подтверждено с помощью СПЖХ-МС. СПЖХ-МС-1: $R_t=1,27$ мин; МС масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$: 559/561. Указанную выше реакционную смесь медленно добавляли в инертной атмосфере к охлаждаемому льдом раствору KCN (301 мг, 4,62 ммоль) в DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, давая температуре медленно подняться до к.т. Реакционную смесь распределяли между $t\text{BME}$ и водой. Органический слой дважды экстрагировали, используя $t\text{BME}$. Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: $[t\text{BME}/\text{CH}_3\text{OH} 9/1]$ в n -гептане от 0 до 100%), получая указанное в заголовке соединение. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,00-8,95 (m, 1H), 8,65-8,61 (m, 1H), 8,16-8,13 (m, 1H), 7,57-7,51 (m, 1H), 5,12-5,01 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,02 -3,86 (m, 4H), 2,77-2,71 (m, 4H), 1,39 (s, 9H); UPLC-MS-1: $R_t=1,11$ минуты; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$: 506,1.

Промежуточное соединение C13: *Трет*-бутил-6-(4-бром-5-метил-3-(2-метилпиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



Стадия 1: 2-Метил-3-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин

3-Йодо-5-метил-1H-пиразол (1,50 г, 7,21 ммоль), 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (2,05 г, 9,30 ммоль) и Na_2CO_3 (2,0 М в воде, 10,8 мл, 21,6 ммоль) загружали в 1,4-диоксан (60 мл) и реакционную смесь дегазировали в течение 5 мин. Вносили $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,42 г, 0,36 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 15 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали, используя EtOAc (x2). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: 0-1,5% MeOH в CH_2Cl_2), получая требуемый продукт. ЖХ-МС-1. $R_t=1,19$ мин, МС масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$: 174,31.

Стадия 2: 3-(4-Бром-5-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-метилпиридин

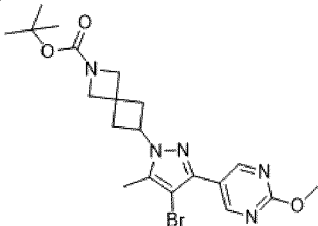
К раствору 2-метил-3-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридина (стадия 1, 0,50 г, 2,89 ммоль) в CH_3CN при 0°C добавляли AIBN (0,047 г, 0,28 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 мин, порциями добавляли N-бромсукцинимид (0,62 г, 3,47 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду, экстрагировали, используя EtOAc (x2).

Объединенные органические слои промывали насыщ. водн. раствором NaHCO_3 , соляным раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме, получая требуемый продукт, который сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС-1. $R_t=1,26$ мин, МС масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$: 252/254.

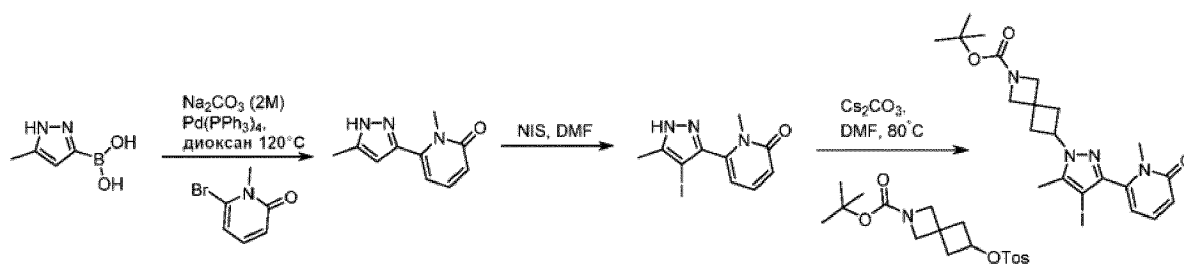
Стадия 3: *Трет*-бутил-6-(4-бром-5-метил-3-(2-метилпиридин-3-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

Cs_2CO_3 (1,93 г, 5,95 ммоль) вносили в раствор 3-(4-бром-5-метил-1Н-пиразол-3-ил)-2-метилпиридина (стадия 2, 0,60 г, 2,38 ммоль) в DMF (6 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли *трет*-бутил-6-(тозилокси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (промежуточное соединение С2, 0,87 г, 2,38 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 15 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали, используя EtOAc (x2). Объединенные органические слои промывали водой, соляным раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: 0-20% EtOAc в гексане), получая требуемый продукт *трет*-бутил-6-(4-бром-5-метил-3-(2-метилпиридин-3-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,62 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,88-2,76 (m, 5H), 2,36 (s, 3H), 1,48 (s, 9H); LCMS-1: $R_t=1,62$ минуты, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$: 447,3/449,3, а также *трет*-бутил-6-(4-бром-3-метил-5-(2-метилпиридин-3-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат: ЖХ-МС-1. $R_t=1,83$ мин, МС масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$: 447,3/449,3.

Следующее промежуточное соединение С14 получали из коммерчески доступных составляющих, используя способы, аналогичные способу, используемому в получении промежуточного соединения С13.

Промежуточное соединение	Структура	Предшественник	Характеризующие данные
С14	 <i>трет</i>-бутил-6-(4-бром-3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат	из (2-метоксипиримидин-5-ил)бороновой кислоты (стадия 1)	LCMS-1 $R_t=1,91$ мин, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$: 464,3/466,3.

Промежуточное соединение С15: *трет*-бутил-6-(4-бром-5-метил-3-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



Стадия 1: 1-метил-6-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин-2(1H)-он

3-Метил-1H-пиразол-5-бороновую кислоту (1,00 г, 8,00 ммоль), 6-бром-1-метилпиридин-2(1H)-он (1,24 г, 6,60 ммоль), Na_2CO_3 (2,0 М в воде, 9,90 мл, 19,7 ммоль) помещали в 1,4-диоксан (30 мл) и реакционную смесь дегазировали в течение 10 мин. Добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,27 г, 0,24 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой и экстрагировали с помощью EtOAc (x2). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: 0-8% MeOH в CH_2Cl_2), получая требуемый продукт. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,0 (br, 1H), 7,40 (t, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

Стадия 2: 6-(4-Йод-5-метил-1H-пиразол-3-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-он

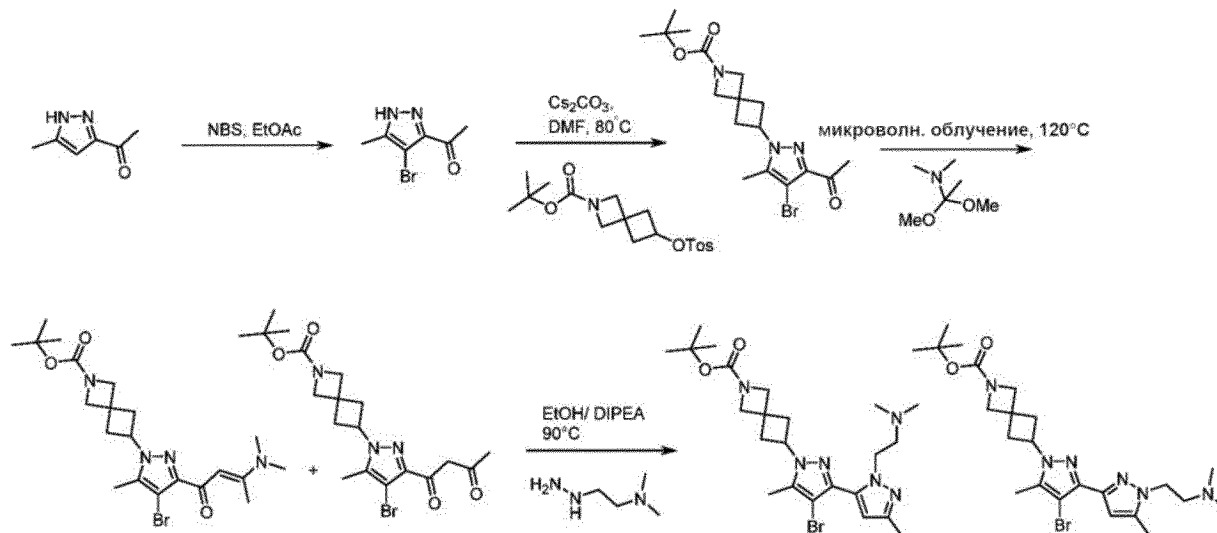
К охлажденному до -20°C раствору 1-метил-6-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин-2(1H)-она (стадия 1, 0,48 г, 2,52 ммоль) в сухом DMF (25 мл) порциями добавляли N-йодсукцинимид (0,57 г, 2,52 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду, экстрагировали, используя EtOAc (x2). Объединенные органические слои промывали насыщ. водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, соляным раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме, получая требуемый продукт, который сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС-1. R_t =1,36 мин, МС масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$: 316,1.

Стадия 3: Трет-бутил-6-(4-иод-5-метил-3-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

В раствор 6-(4-йод-5-метил-1H-пиразол-3-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-она (стадия 2, 0,53 г, 1,68 ммоль) и трет-бутил-6-(тозилокси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (промежуточное соединение C2, 0,68 г, 1,85 ммоль) в CH_3CN (35 мл) вносили Cs_2CO_3 (0,60 г, 1,85 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 70-75°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали, используя EtOAc (x2). Объединенные органические слои промывали водой, соляным раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: 0-7% MeOH в CH_2Cl_2), получая требуемый продукт: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,41 (m, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,9 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,48 (s, 9H). LCMS-1: R_t =1,71 минуты, MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$: 511,3. Также был выделен другой региоизомер трет-бутил-6-(4-бром-3-метил-5-(1-метил-6-оксо-1,6-

дигидропиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата; ЖХ-МС-Pir-1: Rt=1,78 мин, МС масса/заряд $[M+H]^+$: 511,8.

Промежуточные соединения C16 и C17: *трет*-бутил-6-(4-бром-2'-(2-(диметиламино)этил)-5,5'-диметил-1H,2'H-[3,3'-бипиразол]-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (C16) и *трет*-бутил-6-(4-бром-1'-(2-(диметиламино)этил)-5,5'-диметил-1H,1'H-[3,3'-бипиразол]-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (C17)



Стадия 1: 1-(4-бром-5-метил-1H-пиразол-3-ил)этан-1-он

Раствор 1-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)этанона ([17357-74-3], 963 мг, 7,45 ммоль) и N-бромсукцинимид (2,38 г, 13,4 ммоль) в EtOAc (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере аргона. Реакционную смесь выливали в 10%-ный водный раствор тиосульфата натрия и экстрагировали, используя EtOAc (x2). Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и выпаривали, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. СПЖХ-МС-1: Rt=0,64 мин; МС масса/заряд $[M+H]^+$: 201,0/203,0.

Стадия 2: *Трет*-бутил-6-(3-ацетил-4-бром-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

В раствор 1-(4-бром-5-метил-1H-пиразол-3-ил)этан-1-она (стадия 1, 1,63 г, 7,79 ммоль) в DMF (30 мл) вносили карбонат цезия (6,34 г, 19,5 ммоль), *трет*-бутил-6-(тозилокси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (промежуточное соединение C2, 3,72 г, 10,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в атмосфере аргона в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали, используя EtOAc (x2), объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: EtOAc в н-гептане (от 0 до 30%), получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. СПЖХ-МС-1: Rt=1,17 мин; МС масса/заряд $[M+H]^+$: 398,2/400,2.

Стадия 3: *Трет*-бутил-6-(4-бром-3-(3-(диметиламино)бут-2-еноил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат и *трет*-бутил-6-(4-бром-5-метил-3-(3-

оксобутаноил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

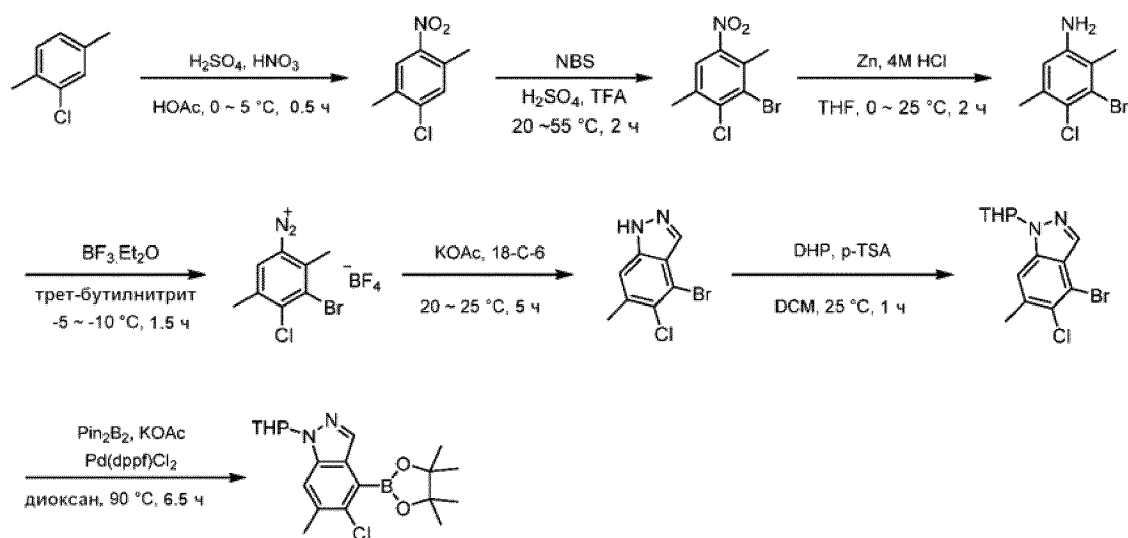
Раствор *трет*-бутил-6-(3-ацетил-4-бром-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (стадия 2, 700 мг, 1,71 ммоль) в N, N-диметилацетамида диметилацеталь (84 мл, 24,6 ммоль) продували аргоном и перемешивали при 120°C в условиях микроволнового воздействия в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: MeOH в CH₂Cl₂ от 0 до 4%), получая смесь указанных в заголовке соединений. СПЖХ-МС-1: Rt=1,06 и 1,14 мин; МС масса/заряд [M+H]⁺; 467,3/469,3 и 440,2/442,2.

Стадия 4: Промежуточное соединение C16: *трет*-бутил-6-(4-бром-2'-(2-(диметиламино)этил)-5,5'-диметил-1H,2'H-[3,3'-бипиразол]-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат и промежуточное соединение C17: *трет*-бутил-6-(4-бром-1'-(2-(диметиламино)этил)-5,5'-диметил-1H,1'H-[3,3'-бипиразол]-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

Смесь *трет*-бутил-6-(4-бром-3-(3-(диметиламино)бут-2-еноил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата и *трет*-бутил-6-(4-бром-5-метил-3-(3-оксобутаноил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (стадия 3, 2,50 ммоль), 2-(диметиламино)этилгидразина дигидрохлорида (330 мг, 1,87 ммоль) и DIPEA (0,65 мл, 3,75 ммоль) в EtOH (8 мл) перемешивали при 80°C в течение 45 мин. Реакционную смесь выливали в насыщ. водный раствор NaHCO₃ и экстрагировали, используя EtOAc (x2). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: MeOH в CH₂Cl₂ от 0 до 10%), получая *трет*-бутил-6-(4-бром-2'-(2-(диметиламино)этил)-5,5'-диметил-1H,2'H-[3,3'-бипиразол]-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат в качестве первого элюируемого изомера: СПЖХ-МС-1: Rt=0,98 мин; МС масса/заряд [M+H]⁺; 507,3/509,3. Колонку дополнительно элюировали, получая смесь указанных в заголовке соединений, которую дополнительно очищали с помощью СФХ (СФХ-1; подвижная фаза: от 0 до 15% MeOH в CO₂), получая *трет*-бутил-6-(4-бром-1'-(2-(диметиламино)этил)-5,5'-диметил-1H,1'H-[3,3'-бипиразол]-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат: СПЖХ-МС-1: Rt=0,93 мин; МС масса/заряд [M+H]⁺; 507,3/509,3.

Индазольные промежуточные соединения: Промежуточные соединения D

Промежуточное соединение D1: 5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол



Стадия 1: 1-хлор-2,5-диметил-4-нитробензол

К охлажденному на льду раствору 2-хлор-1,4-диметилбензола (3,40 кг, 24,2 моль) в АсОН (20,0 л) добавляли H_2SO_4 (4,74 кг, 48,4 моль, 2,58 л) с последующим добавлением по каплям (капельная воронка) холодного раствора HNO_3 (3,41 кг, 36,3 моль, 2,44 л, чистота 67,0%) в H_2SO_4 (19,0 кг, 193 моль, 10,3 л). Затем реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь медленно выливали в измельченный лед (35,0 л), и в осадок выпадало твердое вещество желтого цвета. Суспензию отфильтровывали и осадок промывали водой (5,00 л x 5), получая твердое вещество желтого цвета, которое суспендировали в МТБЕ (2,00 л) в течение 1 ч, отфильтровывали и сушили, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,90 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

Стадия 2: 3-бром-2-хлор-1,4-диметил-5-нитробензол

К охлажденному раствору 1-хлор-2,5-диметил-4-нитробензола (стадия 1, 2,00 кг, 10,8 моль) в TFA (10,5 л) медленно добавляли концентрированную H_2SO_4 (4,23 кг, 43,1 моль, 2,30 л) и реакционную смесь перемешивали при 20°C. Малыми порциями добавляли NBS (1,92 кг, 10,8 моль) и реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 25°C, затем выливали в раствор с измельченный льдом с получением тускло белого осадка, который фильтровали через вакуум, промывали с помощью холодной воды и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,65 (s, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

Стадия 3: 3-бром-4-хлор-2,5-диметиланилин

К охлажденному на льду раствору 3-бром-2-хлор-1,4-диметил-5-нитробензола (стадия 2, 2,75 кг, 10,4 моль) в THF (27,5 л) добавляли малыми порциями HCl (4 M, 15,6 л), затем Zn (2,72 кг, 41,6 моль). Обеспечивали перемешивание реакционной смеси при 25°C в течение 2 ч. Повышали основность реакционной смеси путем добавления нас.

раствора NaHCO_3 (до $\text{pH}=8$). Смесь разбавляли с помощью EtOAc (2,50 л) и энергично перемешивали в течение 10 мин, а затем фильтровали через слой целита. Органический слой отделяли и водный слой повторно экстрагировали с помощью EtOAc (3,00 л x 4). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10,0 л), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 6,59 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

Стадия 4: тетрафторборат 3-бром-4-хлор-2,5-диметилбензолдиазония

$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2,00 кг, 14,1 моль, 1,74 л) растворяли в DCM (20,0 л) и охлаждали до (-5)-(-10)°C в атмосфере азота. Раствор 3-бром-4-хлор-2,5-диметиланилина (стадия 3, 2,20 кг, 9,38 моль) в DCM (5,00 л) добавляли в вышеуказанной реакционной смеси и перемешивали в течение 0,5 ч. Добавляли по каплям *трет*-бутил-нитрит (1,16 кг, 11,3 моль, 1,34 л) и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1,5 ч. TLC (петролейный эфир: EtOAc =5:1) показала, что исходный материал (R_f =0,45) был израсходован полностью. К реакционной смеси добавляли MTBE (3,00 л) с получением желтого осадка, который фильтровали через вакуум и промывали холодным MTBE (1,50 л x 2), получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия 5: 4-бром-5-хлор-6-метил-1H-индазол

К 18-краун-6 эфиру (744 г, 2,82 моль) в хлороформе (20,0 л) добавляли KOAc (1,29 кг, 13,2 моль) и реакционную смесь охлаждали до 20°C. Затем медленно добавляли тетрафторборат 3-бром-4-хлор-2,5-диметилбензолдиазония (стадия 4, 3,13 кг, 9,39 моль). Затем обеспечивали перемешивание реакционной смеси при 25°C в течение 5 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду (10,0 л) и водный слой экстрагировали с помощью DCM (5,00 л x 3). Объединенные органические слои промывали нас. водн. раствором NaHCO_3 (5,00 л), солевым раствором (5,00 л), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 10,42 (br s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 2,58 (s, 3H). UPLC-MS-1: R_t =1,02 минуты; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$; 243/245/247.

Стадия 6: 4-бром-5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол

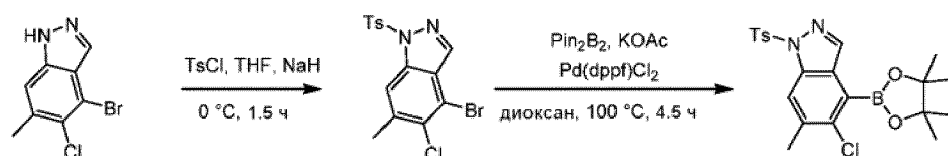
К раствору PTSA (89,8 г, 521 ммоль) и 4-бром-5-хлор-6-метил-1H-индазола (стадия 5, 1,28 кг, 5,21 моль) в DCM (12,0 л) добавляли по каплям DHP (658 г, 7,82 моль, 715 мл) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (5,00 л) и органический слой разделяли. Водный слой повторно экстрагировали с помощью DCM (2,00 л). Объединенные органические слои промывали нас. водн. раствором NaHCO_3 (1,50 л), солевым раствором (1,50 л), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: петролейный

эфир/ EtOAc от 100/1 до 10/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 8,04 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,88-5,79 (m, 1H), 3,92-3,83 (m, 1H), 3,80-3,68 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,40-2,32 (m, 1H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,99-1,93 (m, 1H), 1,77-1,69 (m, 1H), 1,60-1,56 (m, 2H). UPLC-MS-6: Rt=1,32 минуты; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$; 329,0/331,0 /333,0

Стадия 7: 5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол

Суспензию 4-бром-5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазола (стадия 6, 450 г, 1,37 моль), KOAc (401 г, 4,10 моль) и B_2Pin_2 (520 г, 2,05 моль) в 1,4-диоксане (3,60 л) дегазировали азотом в течение 0,5 ч. Вносили $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (55,7 г, 68,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали через диатомит и лепешку на фильтре промывали, используя EtOAc (1,50 л x 3). Смесь концентрировали в вакууме, получая черное масло, которое очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: петролейный эфир/EtOAc от 100/1 до 10/1), получая требуемый продукт в виде коричневого масла. Остаток суспендировали в петролейном эфире (250 мл) в течение 1 ч, получая белый осадок. Суспензию фильтровали, сушили в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,17 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 5,69-5,66 (m, 1H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,75-3,70 (m, 1H), 2,51 (d, 4H), 2,21-2,10 (m, 1H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,84-1,61 (m, 3H), 1,44 (s, 12H); UPLC-MS-6: Rt=1,29 минуты; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$; 377,1/379.

Промежуточное соединение D2: 5-хлор-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1H-индазол



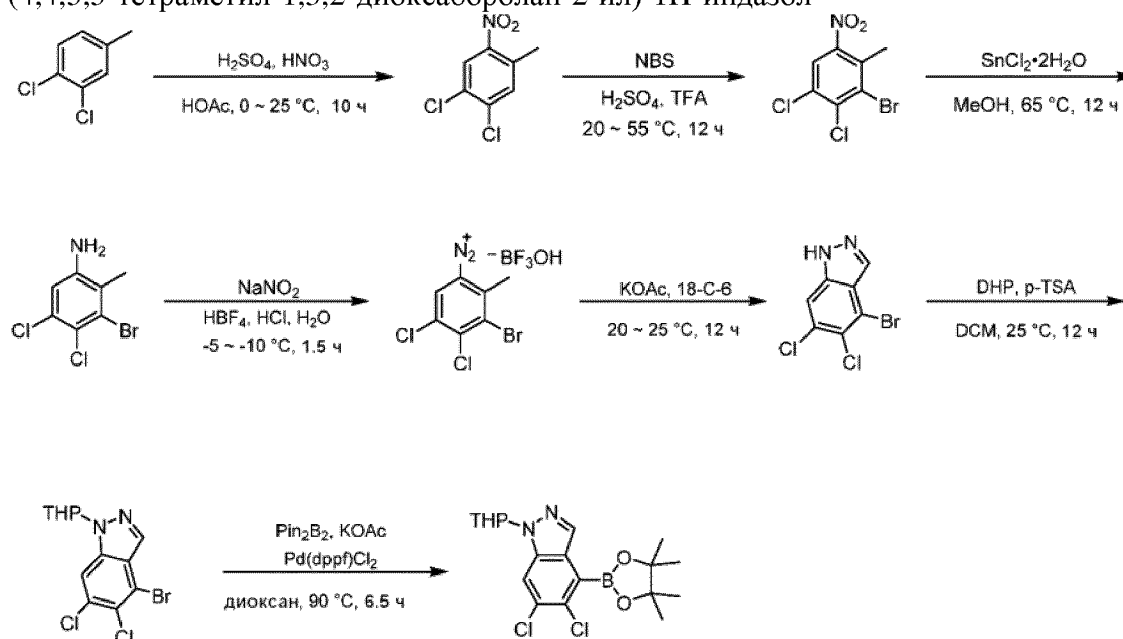
Стадия 1: 4-бром-5-хлор-6-метил-1-тозил-1H-индазол

Перемешиваемый раствор 4-бром-5-хлор-6-метил-1H-индазола (промежуточное соединение D1, стадия 5, 240 г, 977 ммоль) в THF (2,40 л) обрабатывали, используя NaH (43,0 г, 1,08 моль, чистота 60,0%) в атмосфере азота, и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем реакционную смесь обрабатывали 195 г (1,03 моль) TsCl и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакцию гасили водой (1,00 л), разбавляли и экстрагировали, используя EtOAc (1,00 л x 3). Объединенные органические слои промывали водой, соляным раствором, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в МТБЕ (200 мл) в течение 20 мин, получая указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,49 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,91-7,83 (m, 2H), 7,47-7,37 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). UPLC-MS-1: Rt=1,42 минуты; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$; 399,1/401,1/403,1

Стадия 2: 5-хлор-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1H-индазол

Суспензию 4-бром-5-хлор-6-метил-1-тозил-1H-индазола (стадия 1, 370 г, 925 ммоль), KOAc (272 г, 2,78 моль) и B_2Pin_2 (470 г, 1,85 моль) в 1,4-диоксане (3,00 л) дегазировали азотом в течение 30 мин. Вносили $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (75,6 г, 92,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через диатомит и лепешку на фильтре промывали, используя EtOAc (1,50 л). Фильтрат концентрировали в вакууме, получая черное масло, которое фильтровали через силикагель, а затем остаток суспендировали в EtOAc (500 мл) при 60°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до 25°C и твердое вещество выпадало в осадок. Твердое вещество отфильтровывали и концентрировали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,36 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,41 (s, 12H); UPLC-MS-7: Rt=1,27 минуты; MS масса/заряд $[M+H]^+$: 447,1/449,2.

Промежуточное соединение D3: 5,6-дихлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол



Стадия 1: 1,2-дихлор-4-метил-5-нитробензол

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным стадии 1 синтеза промежуточного соединения D1, заменяя 2-хлор-1,4-диметилбензол на 1,2-дихлор-4-метилбензол. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,08 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 2,56 (s, 3H).

Стадия 2: 3-бром-1,2-дихлор-4-метил-5-нитробензол

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным стадии 2 синтеза промежуточного соединения D1, заменяя 1-хлор-2,5-диметил-4-нитробензол на 1,2-дихлор-4-метил-5-нитробензол. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,90 (s, 1H), 2,62 (s, 3H).

Стадия 3: 3-бром-4,5-дихлор-2-метиланилин

К раствору 3-бром-1,2-дихлор-4-метил-5-нитробензола (стадия 2, 3,45 кг, 12,1

моль) в MeOH (27,0 л) добавляли $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (8,20 кг, 36,3 моль) и реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 10 ч. ТСХ (петролейный эфир:EtOAc=5:1 (R_f (исходный материал)=0,49, R_f (продукт)=0,22) показала, что исходный материал был полностью израсходован и образовалось новое основное пятно. pH смеси доводили до pH=8 с помощью 20,0% (вес/вес) водного раствора NaOH (10,0 л) при 0-10°C и смесь экстрагировали, используя EtOAc (5,00 л x 8). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (5,00 л x 2), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток растирали с петролейным эфиром (2,00 л) при 25°C в течение 12 ч, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,77 (s, 1H), 3,61-3,89 (m, 2H), 2,30 (s, 3H).

Стадия 4: 3-бром-4,5-дихлор-2-метилбензолдiazония трифтор(гидрокси)борат

К охлажденному на льду раствору 3-бром-4,5-дихлор-2-метиланилина (стадия 3, 1,70 кг, 6,67 моль) в HCl (6M, 17,4 л, 105 ммоль), перемешиваемому в течение 30 мин, по каплям добавляли охлажденный на льду раствор NaNO_2 (506 г, 7,34 моль) в H_2O (1,20 л), поддерживая температуру 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. По каплям добавляли HBF_4 (9,22 кг, 42,0 моль, 6,54 л, чистота 40,0%) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. ТСХ (петролейный эфир:EtOAc=5:1) показала, что исходный материал (R_f =0,39) полностью израсходовано, и появилось новое пятно (R_f =0,00). Полученный осадок фильтровали под вакуумом, промывали холодной водой (2,00 л) и МТВЕ (2,00 л), а затем сушили в вакууме, получая бледно-желтое твердое вещество соли diazonия. Неочищенный продукт растирали с МТВЕ (1000 мл) при 25°C в течение 30 мин, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия 5: 4-бром-5,6-дихлор-1H-индазол

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу получения промежуточного соединения D1, стадия 5, заменяя тетрафторборат 3-бром-4-хлор-2,5-диметилбензолдiazония на 3-бром-4,5-дихлор-2-метилбензолдiazония трифтор(гидрокси)борат. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,71 (br s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,94 (d, 1H); UPLC-MS-9: R_t =1,18 минуты; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$: 262,9/264,9/266,8 /268,8.

Стадия 6: 4-бром-5,6-дихлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол

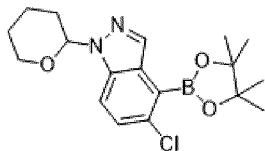
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным стадии 6 синтеза промежуточного соединения D1, заменяя 4-бром-5-хлор-6-метил-1H-индазол на 4-бром-5,6-дихлор-1H-индазол. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,22 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 5,91-5,88 (m, 1H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,81-3,72 (m, 1H), 2,40-2,27 (m, 1H), 2,07-1,92 (m, 2H), 1,78-1,65 (m, 1H), 1,62-1,52 (m, 2H); UPLC-MS-9: R_t =1,55 минуты; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$: 349,1/351,0/353,0.

Стадия 7: 5,6-дихлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным стадии 7

синтеза промежуточного соединения D1, заменяя на стадии 7 4-бром-5-хлор-6-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол на 4-бром-5,6-дихлор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,23 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 5,90-5,87 (m, 1H), 3,89-3,71 (m, 2H), 2,41-2,28 (m, 1H), 2,07-1,90 (m, 2H), 1,78-1,65 (m, 1H), 1,62-1,52 (m, 2H), 1,38 (s, 12H); UPLC-MS-9: $R_t=1,53$ минуты; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$: 395,3/397,3/399,3.

Промежуточное соединение D4: 5-хлор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол



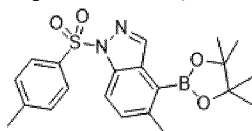
Стадия 1: 4-бром-5-хлор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол

К раствору 4-бром-5-хлор-1Н-индазола (250 г, 1,08 моль, 1,00 экв.) в DCM (2,50 л) добавляли р-TSA (9,30 г, 54,0 ммоль, 0,05 экв.), а затем DHP (273 г, 3,24 моль, 296 мл, 3,00 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь выливали в нас. водный раствор NaHCO_3 (1 л), промывали соляным раствором и сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растирали в петролейном эфире (500 мл) и собирали фильтрованием, получая указанный в заголовке продукт. СПЖХ-МС-1: $R_t=1,28$ мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$: 315/317/319.

Стадия 2: 5-хлор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол

Раствор 4-бром-5-хлор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазола (стадия 1) (320 г, 1,01 моль, 1,00 экв.), B_2Pin_2 (283 г, 1,12 моль, 1,10 экв.) и KOAc (299 г, 3,04 моль, 3,00 экв.) в диоксане (1,39 л) дегазировали с помощью N_2 . Затем вносили $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (24,8 г, 30,4 ммоль, 0,03 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 18 ч. Смесь фильтровали, осадок промывали EtOAc (10 л) и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: EtOAc в петролейном эфире от 0 до 50%), получая указанное в заголовке соединение. СПЖХ-МС-1: $R_t=1,35$ мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$: 363/365.

Промежуточное соединение D5. 5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1Н-индазол



Стадия 1: 4-бром-5-метил-1-тозил-1Н-индазол

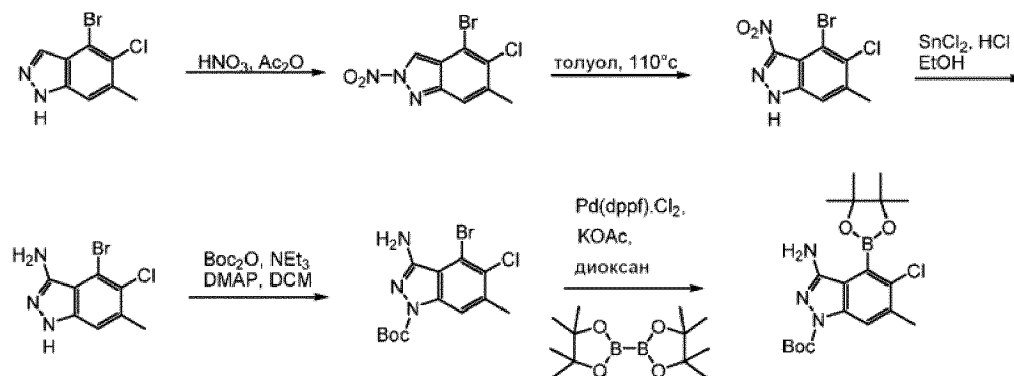
К охлажденному на льду раствору 4-бром-5-метил-1Н-индазола (5 г, 23,7 ммоль) в THF (50 мл) в инертной атмосфере добавляли NaH (1,90 г, 47,4 ммоль), а затем толуол-4-сульфонилхлорид (4,97 г, 26,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь осторожно гасили водой при 0°C и экстрагировали, используя CH_2Cl_2 . Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и

выпаривали. Неочищенный остаток растирали с Et₂O и белый осадок отфильтровывали, промывали холодным Et₂O и сушили в высоком вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. СПЖХ-МС-1: Rt=1,34 мин; МС масса/заряд [M+H]⁺: 365/367.

Стадия 2: 5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1H-индазол

В раствор 4-бром-5-метил-1-тозил-1H-индазола (стадия 1) (7,94 г, 21,7 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл) в инертной атмосфере вносили BISPIN (11,04 г, 43,5 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,89 г, 1,09 ммоль) и KOAc (6,40 г, 65,2 ммоль). Реакционную смесь дегазировали, затем перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали, используя CH₂Cl₂. Органическую фазу промывали солевым раствором, затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный остаток растирали в порошок с Et₂O, белый осадок фильтровали, промывали холодным Et₂O и сушили в условиях высокого вакуума. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: EtOAc в с-гексане от 0 до 40%) с получением указанного в заголовке соединения. СПЖХ-МС-1: Rt=1,48 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺: 413.

Промежуточное соединение D6. *трет*-бутил-3-амино-5-хлор-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-1-карбоксилат



Стадия 1: 4-бром-5-хлор-6-метил-2-нитро-2H-индазол

К раствору дымящейся азотной кислоты (3,64 мл, 81 ммоль) в уксусном ангидриде (100 мл) добавляли при 0°C 4-бром-5-хлор-6-метил-1H-индазол (промежуточное соединение D1, стадия 5, 5 г, 20,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали в смесь льда/воды и осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H); UPLC-MS-5: Rt=1,36 минуты; MS масса/заряд [M-H]⁻: 288,0/290,0.

Стадия 2: 4-бром-5-хлор-6-метил-3-нитро-1H-индазол

Раствор 4-бром-5-хлор-6-метил-2-нитро-2H-индазола (стадия 1, 5,55 г, 17,4 ммоль) в толуоле (100 мл) нагревали до 120°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и твердое вещество отфильтровывали, промывали

толуолом и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,58 (br s, 1H), 7,79 (s, 1H), 2,57 (s, 3H); UPLC-MS-5: $R_t=1,13$ минуты; MS масса/заряд $[\text{M-H}]^-$: 288,0/290,0.

Стадия 3: 4-бром-5-хлор-6-метил-1H-индазол-3-амин

К суспензии 4-бром-5-хлор-6-метил-3-нитро-1H-индазола (стадия 2, 4,19 г, 14,3 ммоль) в EtOH (160 мл) и хлористоводородной кислоты (10,55 н., 27,1 мл, 286 ммоль) добавляли хлорид олова(II) (13,5 г, 71,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, белый остаток разбавляли DCM (150 мл) и водой (200 мл), охлаждали до 0°C и повышали основность с помощью твердого NaOH до pH 9. Мутную смесь экстрагировали с помощью DCM (3×500 мл), органическую фазу сушили (разделитель фаз) и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-розовой ваты. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,86 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 2,44 (s, 3H); UPLC-MS-5: $R_t=0,88$ минуты; MS масса/заряд $[\text{M+H}]^+$: 260,1/262,0.

Стадия 4: *трет*-бутил-3-амино-4-бром-5-хлор-6-метил-1H-индазол-1-карбоксилат

К суспензии 4-бром-5-хлор-6-метил-1H-индазол-3-амин (стадия 3, 3,25 г, 12,5 ммоль), триэтиламина (3,48 мл, 24,95 ммоль) и DMAP (0,38 г, 3,12 ммоль) в DCM (70 мл) добавляли Вос-ангидрид (3,13 г, 14,35 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,33 и образовывался осадок. Реакционную смесь фильтровали с получением *трет*-бутил-3-амино-4-бром-5-хлор-6-метил-1H-индазол-1-карбоксилата в качестве главного продукта: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,03 (s, 1H), 6,10 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,59 (s, 9H); UPLC-MS-5: $R_t=1,30$ минуты; MS масса/заряд $[\text{M+H}]^+$: 360,0/362,0. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в EtOAc, промывали насыщ. водным NaHCO_3 и соляным раствором, органическую фазу сушили на разделителе фаз и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: с-гексан/EtOAc от 100/0 до 70/30 в течение 30 мин) с получением *трет*-бутил-3-амино-4-бром-5-хлор-6-метил-2H-индазол-2-карбоксилата: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,21 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,60 (s, 9H); UPLC-MS-5: $R_t=1,31$ мин; MS масса/заряд $[\text{M+H}]^+$: 360,1/362,1.

Стадия 5: *трет*-бутил-3-амино-5-хлор-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-1-карбоксилат

В герметизированной пробирке раствор *трет*-бутил-3-амино-4-бром-5-хлор-6-метил-1H-индазол-1-карбоксилата (стадия 4, 1,00 г, 2,77 ммоль), бис-(пинаколато)-дибора (2,82 г, 11,1 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,20 г, 0,28 ммоль) и ацетата калия (0,68 г, 6,93 ммоль) в 1,4-диоксане (24 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Добавляли добавочный бис-(пинаколато)-дибор (2,82 г, 11,1 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,20 г, 0,28 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительного 13,5 ч. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали с

помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: с-гексан/EtOAc от 100/0 до 40/60 в течение 30 мин) с получением указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,92 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,59 (s, 9H), 1,40 (s, 12H); UPLC-MS-5: R_t =1,43 минуты; MS масса/заряд $[M+H]^+$: 408,3/410,3.

Биологические анализы и биологические данные

Активность соединения в соответствии с настоящим изобретением можно оценить с помощью следующих способов *in vitro*.

Очистка человеческой KRasG12C 1-169, биотинированной на N-конце

Человеческую KRASG12C (UniProtKB: P01116), аминокислоты M1 - K169, экспрессировали с плазмиды pCZ239 (SEQ ID NO: 1) в *E.coli* BL21 (DE3) в присутствии плазмиды, кодирующей биотин-[ацетил-КоА-карбоксилаза]лигазу BirA (эталонная последовательность в NCBI: NP_418404.1, ак 1-321, полноразмерная) в среде–Луриа-Бертани (LB), дополненной 25 мкг/мл канамицина, 34 мкг/мл хлорамфеникола, 135 мкМ биотина и 1 мМ изопропил- β -D-1-тиогалактопиранозидом на протяжении ночи при 18°C. Клетки собирали путем центрифугирования и замораживали при -80°C до дополнительной обработки. Клетки размораживали и ресуспендировали в буфере А (20 мМ Tris-HCl, pH8, 500 мМ NaCl, 5 мМ имидазола, 2 мМ TCEP, 10% глицерина), дополненном 1 таблеткой протеазного ингибитора/50 мл буфера (Complete без EDTA, Roche) и 15 мкл TurboNuclease (чистота 90%, 50 KUN, ≥ 200000 единиц/мл, Sigma) и инкубировали в течение 20 мин при 4°C. Клетки лизировали путем 4 пропусканий через Avestin Emulsiflex при приблизительно 20000 psi и нерастворимый дебрис удаляли центрифугированием и фильтровали через мембрану Dugapore с диаметром пор 0,45 мкм (Millipore). Аффинную хроматографию на иммобилизованных ионах металла проводили с помощью 5-мл колонки HisTrap HP (GE) с буфером А и элюировали с помощью линейного градиента на протяжении 10 объемов колонки буфера А, замещенного на 200 мМ имидазола. Элюированные белковые фракции анализировали с помощью Novex NuPage 4-12% PAGE. Аффинную метку удаляли путем расщепления протеазой HRV3C (протеазу HRV3C получали самостоятельно, но она также доступна коммерчески) во время диализа против буфера А в течение 18 ч при 4°C и захвата путем очистки с помощью обратной ИМАС на 5-мл колонке HisTrap HP. Белок в фильтрате подвергали стадии конечной доочистки на колонке для эксклюзионной хроматографии высокой степени очистки HiLoad 16/60 Superdex 200, предварительно уравновешенной с помощью SEC-буфера (20 мМ HEPES, pH 7,4, 150 мМ NaCl, 5 мМ MgCl₂, 1 мкМ GDP). Положительные фракции определяли с помощью анализа PAGE (Novex NuPage 4-12% Bis-Tris). Точную массу определяли с помощью RP (обращенная фаза) LC-MS, и она указывала на полное биотинилирование белка.

SEQ ID No:1 - последовательность ДНК плазмиды pCZ239, кодирующая последовательность подчеркнута

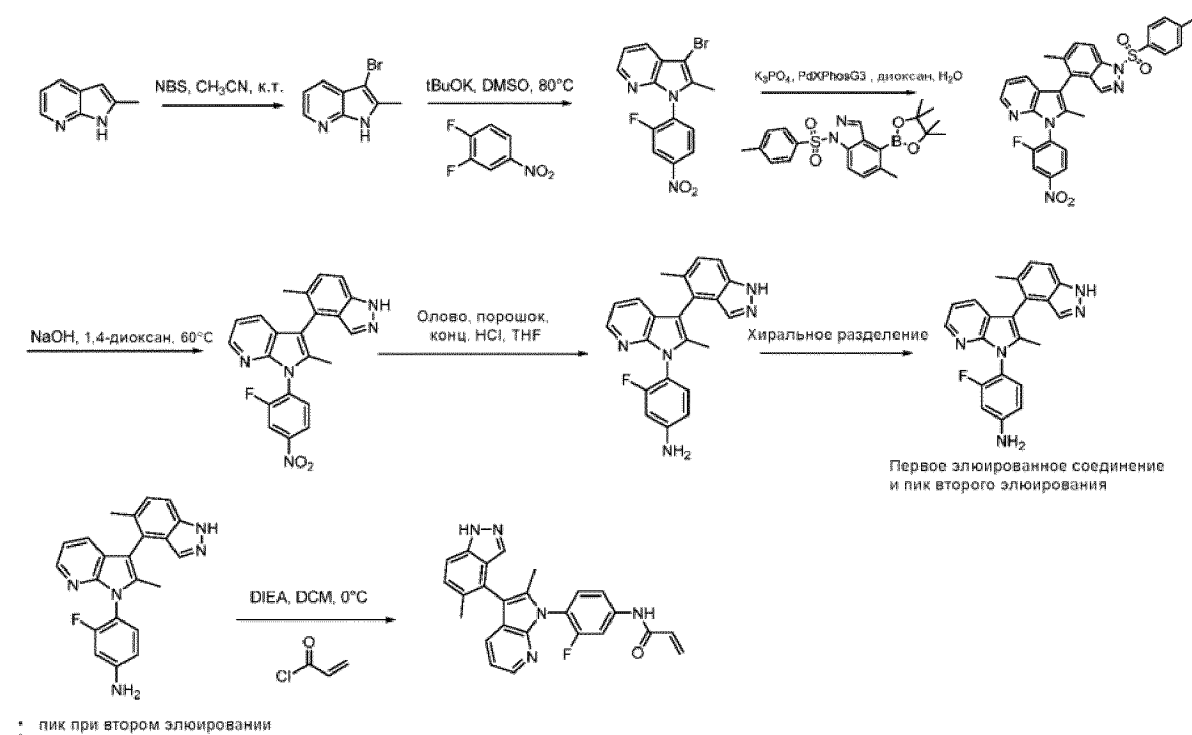
ATGCGTCCGGCGTAGAGGATCGAGATCGATCTCGATCCCGCGAAATTAATAC
GACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATCCCCCTCTAGAAATAATTTTGT

TTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGAAAACACATCATCATCATCATGGTGG
CGGCAGTGGCGGTGGCTCAGGCGGTGGTTCTCTCGAGGTTCTGTTCCAGGGTCCGGG
TTTGAACGACATCTTCGAAGCTCAGAAGATCGAATGGCACGAGGGTGGCGGTAGTG
GTGGTGGCTCTATGACTGAATACAAGCTGGTTGTTGTTGGTGCTTGTGGCGTTGGTA
AGAGCGCACTGACCATCCAGCTCATTGAGAATCACTTCGTGGACGAGTACGACCCG
ACCATCGAAGATTCTTACCGTAAACAGGTGGTTATTGATGGCGAAACCTGTCTGCTG
GATATTCTGGACACTGCTGGTCAGGAAGAGTACTCCGCTATGCGTGATCAGTACATG
CGTACTGGTGAAGGTTTCCTCTGCGTGTTGCTATCAACAACACCAAGTCCTTCGAA
GATATCCACCATTACCGTGAACAGATCAAACGTGTGAAGGACAGCGAAGACGTGCC
AATGGTTCTGGTGGGCAACAAATGTGATCTCCCGAGCCGTACCGTTGACACCAAAC
AGGCACAAGACCTGGCACGTTCCCTACGGCATCCCATTCATTGAAACTAGCGCGAAG
ACTCGTCAGGGTGTGGACGACGCATTCTACACTCTGGTGCGTGAAATTCGCAAGCAC
AAAGAGAAATAATGGTACCGAATTCGCGGCCCGCCTGCAGCCTAGGCTGCTAAACAA
AGCCCGAAAGGAAGCTGAGTTGGCTGCTGCCACCGCTGAGCAATAACTAGCATAAC
CCCTTGGGGCCTCTAAACGGGTCTTGAGGGGTTTTTTTGCTGAAAGGAGGAACTATAT
CCGGATTGGCGAATGGGACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAAGTGCAGCGTCAAAAG
GGCGACACAAAATTTATTCTAAATGCATAATAAATACTGATAACATCTTATAGTTTG
TATTATATTTTGTATTATCGTTGACATGTATAATTTTGATATCAAAAACCTGATTTTCC
CTTTATTATTTTCGAGATTTATTTTCTTAATTCTCTTTAACAACCTAGAAATATTGTAT
ATACAAAAAATCATAAATAATAGATGAATAGTTTAATTATAGGTGTTTCATCAATCGA
AAAAGCAACGTATCTTATTTAAAGTGC GTTTGCTTTTTTCTCATTTATAAGGTTAAATA
ATTCTCATATATCAAGCAAAGTGACAGGCGCCCTTAAATATTCTGACAAATGCTCTT
TCCCTAAACTCCCCCATAAAAAAACCCGCCGAAGCGGGTTTTTACGTTATTTGCGG
ATTAACGATTACTCGTTATCAGAACCGCCCAGGGGGCCCGAGCTTAAGACTGGCCGT
CGTTTTACAACACAGAAAGAGTTTGTAGAAACGCAAAAAGGCCATCCGTCAGGGGC
CTTCTGCTTAGTTTGATGCCTGGCAGTTCCTACTCTCGCCTTCCGCTTCCTCGCTCA
CTGACTCGCTGCGCTCGGTGCTTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGG
CGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCA
AAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCA
TAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGC
GAAACCCGACAGGACTATAAAGATAACAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTG
CGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGG
GAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTG
TTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTTCAGCCCGACCGCTGCGCCT
TATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGG
CAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAG
TTCTTGAAAGTGGTGGGCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGC
GCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAA
CAAACACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGA
AAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGG

AACGACGCGCGCGTAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGCTTGCGCCGTCCCG
TCAAGTCAGCGTAATGCTCTGCTTTTAGAAAACTCATCGAGCATCAAATGAAACTG
CAATTTATTCATATCAGGATTATCAATACCATATTTTTGAAAAAGCCGTTTCTGTAAT
GAAGGAGAAAACTCACCGAGGCAGTTCCATAGGATGGCAAGATCCTGGTATCGGTC
TGCGATTCCGACTCGTCCAACATCAATACAACCTATTAATTTCCCCTCGTCAAAAAT
AAGGTTATCAAGTGAGAAATCACCATGAGTGACGACTGAATCCGGTGAGAATGGCA
AAAGTTTATGCATTTCTTTCCAGACTTGTTCAACAGGCCAGCCATTACGCTCGTCATC
AAAATCACTCGCATCAACCAAACCGTTATTCATTCGTGATTGCGCCTGAGCGAGGGC
AAATACGCGATCGCTGTTAAAAGGACAATTACAAACAGGAATCGAGTGCAACCGGC
GCAGGAACACTGCCAGCGCATCAACAATATTTTCACCTGAATCAGGATATTCTTCTA
ATACCTGGAACGCTGTTTTTCCGGGGATCGCAGTGGTGAGTAACCATGCATCATCAG
GAGTACGGATAAAATGCTTGATGGTCGGAAGTGGCATAAATTCCGTCAGCCAGTTT
AGTCTGACCATCTCATCTGTAACATCATTGGCAACGCTACCTTTGCCATGTTTCAGA
AACAACTCTGGCGCATCGGGCTTCCCATACAAGCGATAGATTGTCGCACCTGATTGC
CCGACATTATCGCGAGCCCATTTATACCCATATAAATCAGCATCCATGTTGGAATTT
AATCGCGGCCTCGACGTTTCCCGTTGAATATGGCTCATATTCTTCCTTTTTCAATATT
ATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTT
AGAAAAATAAACAAATAGGGGTCAGTGTTACAACCAATTAACCAATTCTGAACATT
ATCGCGAGCCCATTTATACCTGAATATGGCTCATAACACCCCTTGTTTGCCTGGCGG
CAGTAGCGCGGTGGTCCCACCTGACCCCATGCCGAACCTCAGAAGTGAAACGCCGTA
GCGCCGATGGTAGTGTGGGGACTCCCCATGCGAGAGTAGGGAACCTGCCAGGCATCA
AATAAAACGAAAGGCTCAGTCGAAAGACTGGGCCTTTCGCCCCGGGCTAATTAGGGG
GTGTCGCCCTTCGCTGAAGAATTGATCCCGGTGCCTAATGAGTGAGCTAACTTACAT
TAATTGCGTTGCGCTCACTGCCCCGCTTTCCAGTCGGGAAACCTGTCGTGCCAGCTGC
ATTAATGAATCGGCCAACGCGCGGGGAGAGGGCGGTTTGCGTATTGGGCGCCAGGGT
GGTTTTTCTTTTACCAGTGACACGGGCAACAGCTGATTGCCCTTCACCGCCTGGCC
CTGAGAGAGTTGCAGCAAGCGGTCCACGCTGGTTTGCCCCAGCAGGCGAAAATCCT
GTTTGATGGTGGTTAACGGCGGGATATAACATGAGCTGTCTTCGGTATCGTCGTATC
CCACTACCGAGATGTCCGCACCAACGCGCAGCCCGGACTCGGTAATGGCGCGCATT
GCGCCCAGCGCCATCTGATCGTTGGCAACCAGCATCGCAGTGGGAACGATGCCCTC
ATTCAGCATTTGCATGGTTTGTTGAAAACCGGACATGGCACTCCAGTCGCCTTCCCG
TTCCGCTATCGGCTGAATTTGATTGCGAGTGAGATATTTATGCCAGCCAGCCAGACG
CAGACGCGCCGAGACAGAACTTAATGGGCCCCGCTAACAGCGCGATTTGCTGGTGAC
CCAATGCGACCAGATGCTCCACGCCCAGTCGCGTACCGTCTTCATGGGAGAAAATA
ATACTGTTGATGGGTGTCTGGTCAGAGACATCAAGAAATAACGCCGGAACATTAGT
GCAGGCAGCTTCCACAGCAATGGCATCCTGGTCATCCAGCGGATAGTTAATGATCA
GCCCACTGACGCGTTGCGCGAGAAGATTGTGCACCGCCGCTTTACAGGCTTCGACGC
CGCTTCGTTCTACCATCGACACCACCACGCTGGCACCCAGTTGATCGGCGCGAGATT
TAATCGCCGCGACAATTTGCGACGGCGCGTGCAGGGCCAGACTGGAGGTGGCAACG
CCAATCAGCAACGACTGTTTGCCCCGCCAGTTGTTGTGCCACGCGGTTGGGAATGTAA

TTCAGCTCCGCCATCGCCGCTTCCACTTTTTCCCGCGTTTTTCGCAGAAACGTGGCTGG
 CCTGGTTACCCACGCGGGAAACGGTCTGATAAGAGACACCGGCATACTCTGCGACA
 TCGTATAACGTTACTGGTTTTACATTCACCACCCTGAATTGACTCTCTTCCGGGCGCT
 ATCATGCCATACCGCGAAAGGTTTTGCGCCATTTCGATGGTGTCCGGGATCTCGACGC
 TCTCCCTTATGCGACTCCTGCATTAGGAAGCAGCCCAGTAGTAGGTTGAGGCCGTTG
 AGCACCGCCGCGCAAGGAATGGTGCATGCAAGGAGATGGCGCCCAACAGTCCCCC
 GGCCACGGGGCCTGCCACCATACCCACGCCGAAACAAGCGCTCATGAGCCCGAAGT
 GGCGAGCCCGATCTTCCCCATCGGTGATGTTCGGCGATATAGGCGCCAGCAACCGCA
 CCTGTGGCGCCGGTGATGCCGGCCACG

Получение N-(3-фтор-4-(2-метил-3-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)фенил)акриламида (соединение A)



Стадия 1: 3-бром-2-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин

К раствору 2-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (1,63 г, 12,3 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли NBS (2,19 г, 12,33 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили путем добавления 10% раствора тиосульфата натрия (10 мл). Затем раствор экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Органическую фазу промывали водой (3х), соевым раствором, затем сушили (MgSO_4), фильтровали и выпаривали. СПЖХ-МС-1: $R_t=0,88$ мин; MS масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$; 211/213.

Стадия 2: 3-бром-1-(2-фтор-4-нитрофенил)-2-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин

К раствору 3-бром-2-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (стадия 1, 2,4 г, 11,37 ммоль) в сухом DMSO (20 мл) добавляли в условиях инертной атмосферы трет-бутоксид калия (1,40 г, 12,5 ммоль) и 1,2-дифтор-4-нитробензол (1,81 г, 11,4 ммоль). Реакционную

смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакцию гасили путем добавления воды. Затем раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3х). Органическую фазу промывали солевым раствором, затем сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: EtOAc в гептане от 0 до 30%) с получением указанного в заголовке соединения. UPLC-MS-1 : Rt=1,24 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺; 350,0/352,1.

Стадия 3: 4-(1-(2-фтор-4-нитрофенил)-2-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-метил-1-тозил-1Н-индазол

К раствору 3-бром-1-(2-фтор-4-нитрофенил)-2-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина (стадия 2, 1,00 г, 2,86 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл)/воде (2,8 мл) в условиях инертной атмосферы добавляли 5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1Н-индазол (промежуточное соединение D5) (1,41 г, 3,43 ммоль), а после этого K₃PO₄ (1,21 г, 5,71 ммоль) и затем Pd-XPhos-G3 (0,24 г, 0,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 3 ч при 80°C. Реакцию гасили путем добавления насыщенного раствора NaHCO₃. Затем раствор экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором, затем сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: EtOAc в н-гептане от 0 до 50%) с получением указанного в заголовке соединения. СПЖХ-МС-1: Rt=1,38 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺; 556,2.

Стадия 4: 4-(1-(2-фтор-4-нитрофенил)-2-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-метил-1Н-индазол

К перемешиваемому раствору 4-(1-(2-фтор-4-нитрофенил)-2-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-метил-1-тозил-1Н-индазола (стадия 3, 1,34 г, 2,41 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) добавляли NaOH (6,03 мл, 12,1 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Реакцию гасили путем добавления воды. Затем раствор экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором, затем сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: EtOAc в гептане от 0 до 100%) с получением указанного в заголовке соединения. СПЖХ-МС-1: Rt=1,11 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺; 402,2.

Стадия 5: 3-фтор-4-(2-метил-3-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-1-ил)анилин

К раствору 4-(1-(2-фтор-4-нитрофенил)-2-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-метил-1Н-индазола (стадия 4, 780 мг, 1,94 ммоль) в THF (10 мл) добавляли порошок олова (807 мг, 6,80 ммоль) и конц. HCl (0,59 мл, 19,43 ммоль). Раствор перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Реакцию гасили путем добавления гидроксида натрия и воды. Затем раствор экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором, затем сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения. СПЖХ-МС-1: Rt=0,93 мин; MS масса/заряд [M+H]⁺; 372,4.

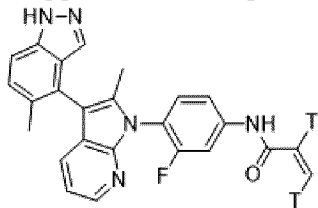
Стадия 6: 3-фтор-4-(2-метил-3-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)анилин

3-фтор-4-(2-метил-3-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)анилин в виде смеси изомеров (454 мг) в IPA (30 мг/мл) разделяли с помощью хиральной SFC (колонка: Lux IC 5 мкм; 250 x 21,2 мм; подвижная фаза: CO₂/IPA 55/45; расход: 50 мл/мин; температура колонки: 40°C; обратное давление: 105 бар), получая 3-фтор-4-(2-метил-3-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)анилин в виде первого элюируемого изомера (аналитическая хиральная СФХ; колонка: Chiralpak AD-H 5 мкм; 250 x 4,6 мм; подвижная фаза: CO₂/[IPA+1% изопропиламина]: 50/50; расход: 3 мл/мин; температура колонки: 40°C; обратное давление: 120 бар): Rt=2,99 мин и 3-фтор-4-(2-метил-3-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)анилин в качестве второго элюируемого изомера (аналитическая хиральная СФХ; колонка: Chiralpak AD-H 5 мкм; 250 x 4,6 мм; подвижная фаза: CO₂/[IPA+1% изопропиламина]: 50/50; расход: 3 мл/мин; температура колонки: 40°C; обратное давление: 120 бар): Rt=5,79 мин. СПЖХ-МС-1: Rt=0,92 мин; МС масса/заряд [M+H]⁺; 372,2.

Стадия 7: N-(3-фтор-4-(2-метил-3-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)фенил)акриламид

К раствору 3-фтор-4-(2-метил-3-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)анилина (стадия 6, второй пик элюирования, 19 мг, 0,05 ммоль) в CH₂Cl₂ (1,5 мл) добавляли DIPEA (0,03 мл, 0,15 ммоль) и акрилоилхлорид (4,57 мкл, 0,06 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. В смесь добавляли MeOH и выпаривали до сухого состояния. Реакцию гасили путем добавления насыщенного раствора NaHCO₃. Затем раствор экстрагировали с помощью CH₂Cl₂. Органическую фазу промывали солевым раствором, затем сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент: EtOAc в н-гептане от 0 до 100%) с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 13,12-13,03 (m, 1H), 10,63 (s, 1H), 8,21-8,16 (m, 1H), 8,03-7,96 (m, 1H), 7,79-7,45 (m, 5H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,18-7,10 (m, 1H), 6,54-6,45 (m, 1H), 6,40-6,32 (m, 1H), 5,90-5,83 (m, 1H), 2,29-2,22 (m, 3H), 2,09 (s, 3H); UPLC-MS-1: Rt=0,98 минуты; MS масса/заряд [M+H]⁺; 426,4.

Получение [акриламид-2,3-³H₂]-N-(3-фтор-4-(2-метил-3-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)фенил)акриламида (соединение В):



Стадия 1: N-(3-фтор-4-(2-метил-3-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)фенил)пропиоламид

К охлажденному на льду раствору 3-фтор-4-(2-метил-3-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-

1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-ил)анилина (соединение А, второй пик элюирования на стадии 6) (50 мг, 0,14 ммоль) в DMF (1,5 мл) добавляли смесь DIPEA (0,09 мл, 0,54 ммоль), пропиоловой кислоты (9,43 мг, 0,14 ммоль) и пропилфосфонового ангидрида (50% в DMF, 0,16 мл, 0,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 15 мин. Реакционную смесь выливали в нас. водн. раствор NaHCO_3 и экстрагировали с помощью EtOAc (x3). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью ахиральной SFC (колонка: Princeton PPU 5 мкм; 250×30 мм; подвижная фаза: CO_2 / MeOH: градиент с 24-29% MeOH в CO_2 за 9,8 минуты; расход: 30 мл/мин; температура колонки: 36°C; обратное давление: 120 бар) и повторно очищали с помощью ахиральной SFC (колонка: Princeton PPU 5 мкм; 250×30 мм; подвижная фаза: CO_2 MeOH: градиент с 20-26% MeOH в CO_2 за 9,8 минуты; расход: 30 мл/мин; температура колонки: 36°C; обратное давление: 120 бар) с получением указанного в заголовке соединения. СПЖХ-МС-1: $R_t=0,97$ мин; МС масса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$; 424,4.

Стадия 2: [акриламид-2,3- $^3\text{H}_2$]-N-(3-фтор-4-(2-метил-3-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-ил)фенил)акриламид

N-(3-фтор-4-(2-метил-3-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-ил)фенил)пропиоламид (стадия 1) (3,20 мг, 7,56 мкмоль), катализатор Линдлара (6,57 мг), хинолин (11,8 мкл, 12,90 мг, 99,6 мкмоль) суспендировали в DMF (0,60 мл). Суспензию дегазировали три раза с помощью магистрали высокого вакуума и перемешивали в атмосфере газа трития (355 ГБк, исходное давление 508 мбар) в течение 80 минут при комнатной температуре (конечное давление составило 505 мбар, не наблюдали добавочное расходование газа трития). Растворитель удаляли под вакуумом, и лабильный тритий заменяли путем добавления метанола (0,70 мл), перемешивания раствора и удаления растворителя снова под вакуумом. Данный способ повторяли дважды. Наконец, хорошо высушенное твердое вещество экстрагировали с помощью 5 мл этанола и суспензию фильтровали через нейлоновую мембрану с размером пор 0,2 мкм с получением прозрачного и бесцветного раствора. Радиохимическая чистота составила 86%, ее определяли с помощью HPLC (Waters Sunfire HPLC с УФ-детектором; колонка: C18 5 мкм; 250×4,6 мм; подвижная фаза: А: вода/В: ацетонитрил, 0 мин 10% В, 10 мин 95% В, 14,5 мин 95% В, 15 мин 10% В; расход: 1 мл/мин; температура колонки: 30°C). Очистку сырого продукта проводили с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (Waters Sunfire; колонка: C18 5 мкм; 250 x 10 мм; обнаружение УФ 254 нМ; подвижная фаза: А: вода/В: MeOH, изократический 62% В; расход: 4,7 мл/мин; температура колонки: 25°C). Целевое соединение было элюировано через 19,1 мин. Объем объединенных ВЭЖХ фракций частично уменьшали на роторном испарителе при 40°C. Затем продукт экстрагировали на картридже Phenomenex StrataX (33 мкм полимерная обращенная фаза, 100 мг, 3 мл; 8B-S100-EB), который элюировали 5 мл этанола. Экстрагированный продукт содержал указанное в заголовке соединение с активностью 2,61 ГБк и радиохимической чистотой >99%. Выявленный уровень молярной активности составлял 2,12 ГБк/ммоль.

Биохимическая количественная оценка *in vitro* ковалентной модификации KRASG12C

Для определения эффективности соединений использовали сцинтилляционный анализ сближения (SPA, CAC).

В этом анализе измеряют способность тестируемого соединения конкурировать ковалентным зондом с меченым радиоактивным изотопом за связывание и ковалентно модифицировать KRASG12C.

Измеряемый сигнал генерируется при связывании изотопного разведения ковалентного радиолиганда [[акриламид-2,3-³H₂]-N-(3-фтор-4-(2-метил-3-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)фенил)акриламида (соединение В) (2,12 ТБк/ммоль) и его немеченого аналога [N-(3-фтор-4-(2-метил-3-(5-метил-1H-индазол-4-ил))-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)фенил)акриламида (соединение А) с KRasG12C (M1-K169, биотинилированный на N-конце) с шариками CAC посредством сочетания биотин-стрептавидин. (см. ниже синтез соединения А и соединения В). Серийные разведения исследуемых соединений смешивают с фиксированной концентрацией ковалентного зонда с радиоактивной меткой перед инкубированием с KRASG12C:GDP, как описано ниже. KRASG12C может либо связываться с радиоактивно меченым ковалентным зондом (соединением В), что приводит к излучению света шариками, либо связываться с ковалентным исследуемым соединением, предотвращая испускание сигнала.

Анализы проводили с использованием 384-луночного планшета (781207/Greiner), в которых одна колонка была обозначена как контроль с высоким уровнем сигнала (отсутствие ингибирования) и содержала DMSO без исследуемого соединения, а другая колонка была обозначена как контроль с низким уровнем сигнала (максимальное ингибирование) и белок не содержала. Серийные разведения исследуемых соединений вносили в планшет для анализа (что приводило к дублированию 11-точечной реакции на дозу с полулогарифмическими разведениями соединений от 50 мкМ до 0,5 нМ или от 5 мкМ до 0,05 нМ для наиболее сильнодействующих соединений). Изотопное разведение 1/20 меченого (соединения В) и немеченого ковалентного (соединения А) зонда готовили и вносили во все лунки планшета. Реакция начиналась при внесении KRasG12C (M1-K169, биотинилированный на N-конце), к соединениям и инкубировали в течение 2 ч при непрерывном перемешивании, что позволяло полностью модифицировать KRasG12C зондом или исследуемыми соединениями. Конечные концентрации в анализируемом объеме 40 мкл составляли 10 нМ KRasG12C, 25 нМ радиолиганда и 475 нМ немеченого лиганда. Буфер для анализа содержал 20 mM Tris-HCl pH 7,5 (Invitrogen), 150 mM NaCl (Sigma Aldrich), 0,1 mM MgCl₂ (Sigma Aldrich) и 0,01% Tween-20 (Sigma Aldrich). После добавления 50 мкл 400 мкг/мл суспензии шариков YSi, покрытых стрептавидином (Perkin Elmer), планшеты инкубировали еще 30 мин при непрерывном встряхивании до считывания планшетов на сцинтилляционном счетчике (Topcount NXT 384 (Packard)).

Оценку проводили, используя программное обеспечение для обработки данных анализа (такое как стандартное собственное программное приложение Novartis Helios,

Novartis Institutes for BioMedical Research, не опубликовано), применяя методы, описанные у Formenko и др., Robust Regression for high-throughput screening, Computer Methods and Programs in Biomedicine, 2006, 82, стр. 31-37. После нормализации значений активности для лунок до % ингибирования ($\% \text{ ингибирования} = \frac{(\text{высокий контроль}-\text{образец})}{(\text{высокий контроль}-\text{низкий контроль})} \times 100$), подгонку IC_{50} проводили по дублированным определениям, присутствующим на каждом планшете, в соответствии с Formenko и др., 2006.

Оценку также можно выполнять, используя имеющееся в продаже программное обеспечение, которое предназначено для получения значения IC_{50} с использованием 4-параметрической подгонки (например, GraphPad Prism, подгонка XL).

Титрование немеченой версии зонда, соединения А, в этом анализе привело к значению IC_{50} , равному 0,5 мкМ. IC_{50} значения для примеров с 1 по 94 приведены в таблице 2.

Примечание: Значения в конечной точке IC_{50} , полученные таким образом, в принципе можно использовать для получения констант скорости второго порядка для ковалентных связывающих в соответствии с методом, описанным Miyahisa и др. 2015, *Rapid Determination of the Specificity Constant of Irreversible Inhibitors (kinact/KI) by Means of an Endpoint Competition Assay*, Angew. Chem, Int, Ed. Engl, 2015 Nov 16;54(47):14099-14102).

После этого константы скорости могут быть получены с использованием уравнения $(kinact/KI)_{\text{ингибитор}} = (kinact/KI)_{\text{зонд}} \times [\text{зонд}]/IC_{50}$ с использованием 0,5 мкМ в качестве [зонда]. « $(k_{\text{inact}}/K_I)_{\text{зонд}}$ » - константу скорости второго порядка модификации KRasG12C этим зондом - определяли внутренне, и она составила $\sim 5000 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ для немеченого лиганда - [N-(3-фтор-4-(2-метил -3-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)фенил)акриламида (соединение А) - с использованием анализа на основе МС (оценка % модификации для диапазона концентраций соединений и временных точек).

Таблица 2: Табулированная in vitro активность KRASG12C

Пример	Конкурентный ковалентный Анализ IC_{50} (мкМ)
1a	0,017
1b	0,444
2a	0,093
2b	> 50
3a	0,465
3b	1,2
4a	0,240

Пример	Конкурентный ковалентный Анализ IC_{50} (мкМ)
21a	0,060
21b	15,0
22a	0,023
22b	> 50
23a	0,564
23b	13,9
24a	0,071

4b	45,0
5a	0,043
5b	15,0
6a	1,2
6b	> 50
7a	0,162
7b	> 5
8a	0,066
8b	2,9
9a	0,743
9b	> 50
10a	1,2
10b	> 50
11a	0,973
11b	> 50
12a	0,024
12b	6,1
13a	0,018
13b	14,8
14	0,310
15a	0,016
15b	4,8
16a	0,011
16b	23,4
17a	0,013
17b	14,6
18a	0,014
18b	> 50
19a	1,9
19b	> 50
20a	0,148
20b	12,5

24b	> 50
25a	0,041
25b	7,8
26a	0,043
26b	45,6
27a	0,251
27b	19,9
28a	1,281
28b	> 50
29a	0,220
29b	15,0
30a	0,103
30b	> 50
31a	13,9
31b	0,374
32a	0,871
32b	> 50
33a	0,253
33b	> 50
34a	0,827
34b	> 50
35a	0,027
35b	15,0
36a	0,516
36b	> 50
37a	0,112
37b	> 50
38a	0,487
38b	> 50
39a	0,032
39b	> 5
40a	0,099
40b	> 50

41a	0,011
41b	0,941
42a	0,012
42b	1,2
43a	0,010
43b	2,9
44a	0,019
44b	> 5
45a	0,235
45b	> 50
46a	0,423
46b	> 50
47a	0,043
47b	23,4
48	0,049
49a	0,227
49b	5,384
50a	0,035
50b	4,240
51a	0,465
51b	36,1
52a	0,026
52b	2,810
53	0,320
54a	0,360
54b	> 50
55a	1,6
55b	> 50
56a	0,038
56b	> 50
57a	0,033

63a	0,088
63b	33,8
64a	0,055
64b	24,5
65a	0,046
65b	17,4
66a	0,240
66b	4,297
67a	0,202
67b	12,1
68a	0,059
68b	1,9
69a	0,009
69b	0,840
70a	0,030
70b	2,1
71a	0,101
71b	>5
72a	0,306
72b	23,954
73a	5,306
73b	> 50
74a	1,554
74b	> 50
75a	0,251
75b	> 50
76a	0,015
76b	13,3
77	0,195
78a	0,216
79a	0,092

57b	3,2
58a	0,064
58b	> 5
59a	0,173
59b	>50
60a	0,051
60b	> 5
61a	0,027
61b	> 5
62a	0,045
62b	19,3

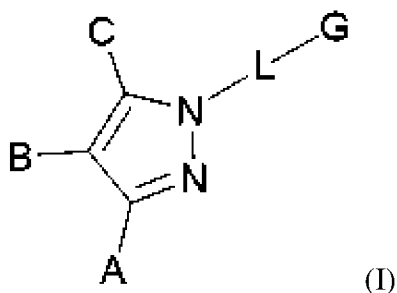
80a	1,3
80b	0,008
81a	0,110
81b	2,6
82a	0,012
82b	0,712
83a	0,018
83b	4,0
84a	0,536
84b	> 50
85a	0,335
85b	21,6

86a	1,3
86b	>50
87a	0,806
87b	> 50
88	13,5
89a	2,3
89b	25,5
90a	3,5
90b	> 50
91a	5,3
91b	25,3
92a	1,4
92b	43
93a	2,1
93b	9,5
94	2,3
86b	> 50
87a	0,806
87b	> 50
88	13,5

89a	2,3
89b	25,5
90a	3,5
90b	> 50
91a	5,3
91b	25,3
92a	1,4
92b	43
93a	2,1
93b	9,5
94	2,3

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),



где

A выбран из группы, состоящей из

(a) C₅-C₇-циклоалкилена, не содержащего или содержащего один или несколько заместителей, предпочтительно - 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из фтора и C₁-C₄-алкила;

(b) 5-7-членного ненасыщенного гетероциклила, содержащего одну углерод-углеродную двойную связь и один атом кислорода в качестве члена кольца, где указанный гетероциклил не содержит или содержит один или несколько заместителей, предпочтительно - 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из фтора и C₁-C₄-алкила, предпочтительно - из 1, 2 или 3 C₁-C₄-алкилов;

(c) C₆-C₁₀ арила, не содержащего или содержащего 1, 2 или 3 заместителя R^{A2};

(d) 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S в качестве членов кольца, где указанное гетероарильное кольцо не замещено или замещено на одном или нескольких (например, 1, 2 или 3) атомах углерода заместителем R^{A3}, и где атом азота, если он присутствует в гетероарильном кольце, не содержит или содержит заместитель, выбранный из группы, состоящей из: C₁-C₄-алкила, -(CH₂)₁₋₂-C₃₋₄-циклоалкила, C₃-C₆-циклоалкила, гидрокси-C₁-C₄-алкила, фтор-C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкила, N(R⁹)(R¹⁰)-C₁-C₄-алкила, -SO₂-C₁-C₄-алкила, -SO₂-C₃₋₄-циклоалкила, -(CH₂)_p-Het^{py} и -(CH₂)_p-N(R⁹)(R¹⁰);

(e) 8-10-членного гетероарильного кольца, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 8-10-членного частично насыщенного гетеробикалического кольца, содержащего от 1 до 3 гетероатомов или групп гетероатомов в гетеробикалическом кольце, независимо выбранных из 0-3 атомов азота, 0-2 атомов кислорода, 0-1 атома серы и 0-1 группы S(=O)₂, где указанное гетероарильное кольцо или гетеробикалическое кольцо не замещено или замещено у атома углерода 1-им, 2-мя, 3-мя, 4-мя или 5-ю заместителями R^{A4}, и где гетеробикалическое кольцо дополнительно необязательно замещено у атома углерода оксо-группой, и где атом азота, если он присутствует, не содержит или содержит заместитель, который представляет собой -(CO)-C₁-C₄-алкил или C₁-C₄-алкил, и где указанный C₁-C₄-алкил необязательно содержит 1 или 2 заместителя, независимо выбранные из циано-, гидрокси-, оксо-группы, фтора, C₁-C₄-алкокси-группы, C₁-C₄-

алкокси- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, Het^b и NR^9R^{10} ; и

где Het^b представляет собой 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома или группы, независимо выбранные из N, O, S, SO и SO_2 , где указанное гетероциклическое кольцо Het^b не замещено или замещено на атоме углерода одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_4 -алкила, гидроксигруппы, цианогруппы, фтора, C_1 - C_4 -алкокси-гидроксигруппы, гидроксигруппы- C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси-группы, фтор- C_1 - C_4 -алкокси-группы и фтор- C_1 - C_4 -алкила, и где указанное гетероциклическое кольцо Het^b дополнительно необязательно замещено на атоме углерода оксогруппой, и где атом азота, если он присутствует в Het^b необязательно дополнительно содержит заместитель C_1 - C_4 -алкил, который необязательно содержит 1-3 заместителя, независимо выбранные из фтора, гидроксигруппы и C_1 - C_4 -алкокси-группы;

где A присоединен к остальной части соединения формулы (I) через атом углерода в A, который находится в состоянии sp^2 -гибридизации;

где

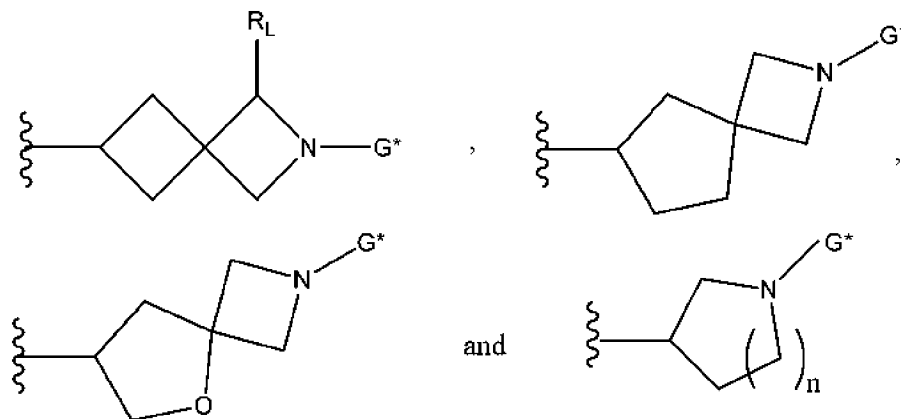
B выбран из группы, состоящей из B^1 и B^2 ,

где B^1 представляет собой C_{6-10} арил, не содержащий или содержащий 1, 2, 3 или 4 заместителя R^{Ba} ;

B^2 представляет собой 6-13-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 атома азота, где B^2 не содержит или содержит 1, 2, 3 или 4 заместителя R^{Bb} ;

C выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_3 алкила, C_3 - C_5 циклоалкила, фтор- C_1 - C_3 алкила, цианогруппы, $-CH_2-CN$, $-CH(CN)-CH_3$, $-CH_2-OH$, $-CH(OH)-CH_3$ и галогена;

L выбран из группы, состоящей из:

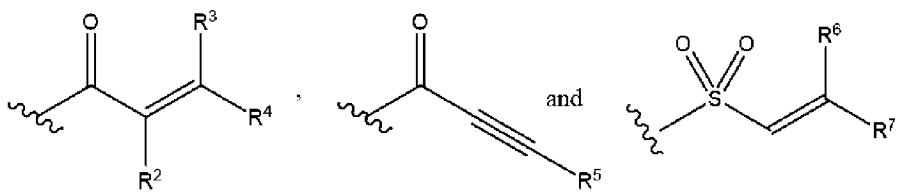


где n равно 1, 2 или 3,

R_L выбран из водорода, метила, этила, $-CH_2-CN$ и $-CH_2-O$, где

G^* представляет собой точку присоединения к G;

G выбран из группы, состоящей из



где

R^2 выбран из водорода, C_1 - C_3 алкила, $-C(O)-C_1-C_3$ -алкила и фтора;

R^3 представляет собой водород;

R^4 выбран из водорода, метила, $-CH_2F$, $-CH_2-OCH_3$ и $-CH_2-N(CH_3)_2$;

R^5 выбран из водорода и метила;

R^6 представляет собой водород;

R^7 выбран из водорода и метила;

где R^{A2} независимо выбран из группы, состоящей из: NR^9R^{10} , циано, $-(CH_2)_p-CN$, галогена, OH , гидрокси- C_1 - C_4 -алкила, $-(COOH)$, $-(CH_2)_p-COOH$, C_1 - C_4 -алкила, фтор- C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкила, $N(R^9)(R^{10})-C_1$ - C_4 -алкила, $N(R^9)(R^{10})-C_1$ - C_4 -алкил-окси, $N(R^9)(R^{10})-C_1$ - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -алкил-карбонил-окси- C_1 - C_4 -алкил-окси, гидрокси- C_1 - C_4 -алкил-окси, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил-окси, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил-окси- C_1 - C_4 -алкила, $-SO_2-C_1$ - C_4 -алкила, $-SO_2-C_{3-4}$ -циклоалкила, $-(CH_2)_{1-2}-C_{3-4}$ -циклоалкила, Het^{PY} , $-(CH_2)_p-Het^{PY}$, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_p-C(=O)NR^9R^{10}$;

где R^{A3} независимо выбран из группы, состоящей из оксо, NR^9R^{10} , циано, $-(CH_2)_p-CN$, галогена, OH , гидрокси- C_1 - C_4 -алкила, $-(COOH)$, $-(CH_2)_p-COOH$, C_1 - C_4 -алкила, фтор- C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкила, $N(R^9)(R^{10})-C_1$ - C_4 -алкила, $N(R^9)(R^{10})-C_1$ - C_4 -алкил-окси, $N(R^9)(R^{10})-C_1$ - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -алкил-карбонил-окси- C_1 - C_4 -алкил-окси, гидрокси- C_1 - C_4 -алкил-окси, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил-окси, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил-окси- C_1 - C_4 -алкила, $-SO_2-C_1$ - C_4 -алкила, $-SO_2-C_{3-4}$ -циклоалкила, $-(CH_2)_{1-2}-C_{3-4}$ -циклоалкила, Het^{PY} , $-(CH_2)_p-Het^{PY}$, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_p-C(=O)NR^9R^{10}$, $(CH_2)_p-NR^9R^{10}$;

где R^{A4} независимо выбран из группы, состоящей из циано, CO_2H , галогена, C_1 - C_4 -алкила, фтор- C_1 - C_4 -алкила, гидрокси-группы, гидрокси- C_1 - C_4 -алкила, гидрокси- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, C_1 - C_4 -алкокси-группы, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, NR^9R^{10} , $(N(R^9)(R^{10})-C_1-C_4$ -алкила, $(N(R^9)(R^{10})-C_1-C_4$ -алкил-окси-группы, $-(CO)-C_1-C_4$ -алкила и $R^9R^{10}N-C_1-C_4$ -алкил-окси- $-(CO)-C_1-C_4$ -алкила;

где

p равно 1, или 2, или 3;

R^9 выбран из водорода и C_1 - C_4 -алкила;

R^{10} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 -алкила, гидрокси- C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкила и ди- C_1 - C_4 -алкил-амино- C_1 - C_4 -алкила;

Het^{PY} представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, независимо выбранные из O , N или S , или содержащее S -оксидную (SO) или S -диоксидную (SO_2) группу, и где указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено оксо-группой по одному атому углерода, и где указанное гетероциклическое кольцо необязательно дополнительно замещено по одному или несколькими атомам углерода 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_4 -алкокси, галогена, C_1 - C_4 -алкила, гидрокси- C_1 - C_4 -алкила и фтор- C_1 - C_4 -алкила, и где атом азота, если присутствует в указанном гетероцикле, необязательно дополнительно замещен R^{10} ;

или Het^{py} представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 атома азота, и где указанное гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или несколькими (например, 1, 2 или 3) заместителями, независимо выбранными из NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, галогена, C₁-C₄-алкила, гидрокси-C₁-C₄-алкила, фтор-C₁-C₄-алкила, циано, OH и C₁-C₄-алкокси;

каждый R^{Ba} независимо выбран из группы, состоящей из гидрокси-группы, NH₂, C₁-C₄-алкила и галогена;

каждый R^{Bb} независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₄-алкила, циклопропила, фтор-C₁-C₃-алкила, циано, галогена, NH₂ и C₁-C₃-алкокси,

или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

2. Соединение согласно п. 1, где A выбран из группы, состоящей из

(a) C₅-C₇-циклоалкилена, не содержащего или содержащего один или несколько заместителей, предпочтительно - 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из фтора и C₁-C₄-алкила;

(b) 5-7-членного ненасыщенного гетероциклила, содержащего одну углерод-углеродную двойную связь и один атом кислорода в качестве члена кольца, где указанный гетероциклил не содержит или содержит один или несколько заместителей, предпочтительно - 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранных из фтора и C₁-C₄-алкила, предпочтительно - из 1, 2 или 3 C₁-C₄-алкилов;

(c) C₆-C₁₀ арила, не содержащего или содержащего 1, 2 или 3 заместителя R^{A2};

(d) 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S в качестве членов кольца, где указанное гетероарильное кольцо не замещено или замещено на одном или нескольких (например, 1, 2 или 3) атомах углерода заместителем R^{A3}, и где атом азота, если он присутствует в гетероарильном кольце, не содержит или содержит заместитель, выбранный из группы, состоящей из: C₁-C₄-алкила, -(CH₂)₁₋₂-C₃₋₄-циклоалкила, C₃-C₆-циклоалкила, гидрокси-C₁-C₄-алкила, фтор-C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкила, N(R⁹)(R¹⁰)-C₁-C₄-алкила, -SO₂-C₁-C₄-алкила, -SO₂-C₃₋₄-циклоалкила, -(CH₂)_p-Het^{py} и -(CH₂)_p-N(R⁹)(R¹⁰);

(e) 8-10-членного гетероарильного кольца, содержащего 1, 2 или 3 атома азота, где каждый атом азота не содержит или содержит заместитель, который представляет собой - (CO)-C₁-C₄-алкил или C₁-C₄-алкил, и где указанный C₁-C₄-алкил необязательно содержит 1 или 2 заместителя, независимо выбранные из циано-, гидрокси-, оксо-группы, фтора, C₁-C₄-алкокси-группы, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкил-окси-группы, Het^b и NR⁹R¹⁰, где указанное гетероарильное кольцо не замещено или замещено на атоме углерода 1-им, 2-мя, 3-мя, 4-мя или 5-ю заместителями R^{A4};

где Het^b представляет собой 4-, или 5-, или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома или группы, независимо выбранные из N, O, S, SO и SO₂, где указанное гетероциклическое кольцо Het^b является незамещенным или замещено по

атому углерода одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C₁-C₄-алкила, гидрокси, циано, фтора, C₁-C₄-алкокси-гидрокси-C₁-C₄-алкила, гидрокси-C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкокси, фтор-C₁-C₄-алкокси и фтор-C₁-C₄-алкила, и где указанное гетероциклическое кольцо Het^b дополнительно необязательно замещено по атому углерода оксо-группой, и где атом азота, если присутствует в Het^b, необязательно дополнительно замещен C₁-C₄-алкилом, который необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из фтора, гидрокси и C₁-C₄-алкокси; и

(f) 8-10-членного частично насыщенного гетеробициклического кольца, содержащего в гетеробициклическом кольце 1-3 атома азота, 0-2 атома кислорода или 1 атом серы, или 1 группу S(=O)₂, где указанное гетеробициклическое кольцо не замещено или замещено на атоме углерода 1-им, 2-мя, 3-мя, 4-мя или 5-ю заместителями R^{A4}, и где гетеробициклическое кольцо дополнительно необязательно замещено на атоме углерода оксо-группой, и где атом азота, если он присутствует, не содержит или содержит заместитель, который представляет собой -(CO)-C₁-C₄-алкил или C₁-C₄-алкил, и где указанный C₁-C₄-алкил необязательно содержит 1 или 2 заместителя, независимо выбранные из циано-, гидрокси-, оксо-группы, фтора, C₁-C₄-алкокси-группы, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкил-окси-группы, Het^b и NR⁹R¹⁰; и

где Het^b представляет собой 4-, или 5-, или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома или группы, независимо выбранные из N, O, S, SO и SO₂, где указанное гетероциклическое кольцо Het^b является незамещенным или замещено по атому углерода одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C₁-C₄-алкила, гидрокси, циано, фтора, C₁-C₄-алкокси-гидрокси-C₁-C₄-алкила, гидрокси-C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкокси, фтор-C₁-C₄-алкокси и фтор-C₁-C₄-алкила, и где указанное гетероциклическое кольцо Het^b дополнительно необязательно замещено по атому углерода оксо-группой, и где атом азота, если присутствует в Het^b, необязательно дополнительно замещен C₁-C₄-алкилом, который необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из фтора, гидрокси и C₁-C₄-алкокси,

или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

3. Соединение согласно п. 1 или п. 2, где

Het^b представляет собой 4-, или 5-, или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома или группы, независимо выбранные из N, O, S, SO и SO₂, где указанное гетероциклическое кольцо Het^b является незамещенным или замещено по атому углерода одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C₁-C₄-алкила, гидрокси, циано, фтора, C₁-C₄-алкокси-гидрокси-C₁-C₄-алкила, гидрокси-C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкокси и фтор-C₁-C₄-алкила, и где указанное гетероциклическое кольцо Het^b дополнительно необязательно замещено по атому углерода оксо-группой, и где атом азота, если присутствует в Het^b, необязательно дополнительно замещен C₁-C₄-алкилом, где указанный C₁-C₄-алкил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо

выбранными из фтора, гидрокси и C_1 - C_4 -алкокси;

B выбран из группы, состоящей из B^1 и B^2 ;

B^1 представляет собой C_{6-10} арил, не содержащий или содержащий 1, 2, 3 или 4 заместителя R^{Ba} , и каждый R^{Ba} независимо выбран из группы, состоящей из гидрокси-группы, C_1 - C_4 -алкила и галогена;

B^2 представляет собой 6-10 членный гетероарил, который содержит 1, 2 или 3 атома азота, где B^2 является незамещенным или замещен 1, 2, 3 или 4 R^{Bb} ;

каждый R^{Bb} независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 -алкила (предпочтительно метила), фтор- C_1 - C_3 -алкила, циано, галогена, NH_2 и C_1 - C_3 -алкокси,

Het^{Py} представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, независимо выбранные из O, N и S, или содержащее S-оксидную (SO) или S-диоксидную (SO_2) группу, и где указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено оксо-группой по одному атому углерода, и где указанное гетероциклическое кольцо дополнительно замещено по одному или несколькими атомами углерода 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_4 -алкокси, галогена, C_1 - C_4 -алкила, гидрокси- C_1 - C_4 -алкила, и фтор- C_1 - C_4 -алкила, и где атом азота, если присутствует в указанном гетероцикле, необязательно дополнительно замещен R^{10} ;

или Het^{Py} представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 атома азота, и где указанное гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или несколькими (например, 1, 2 или 3) заместителями, независимо выбранными из NR^9R^{10} , галогена, C_1 - C_4 -алкила, циано, OH и C_1 - C_4 -алкокси;

где R^{A4} независимо выбран из группы, состоящей из циано-группы, CO_2H , галогена, C_1 - C_4 -алкила, фтор- C_1 - C_4 -алкила, гидрокси-группы, гидрокси- C_1 - C_4 -алкила, гидрокси- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, C_1 - C_4 -алкокси-группы, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, - NR^9R^{10} , $R^9R^{10}N$ - C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, -(CO)- C_1 - C_4 -алкила;

или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

4. Соединение согласно любому из предыдущих пунктов, где

Het^b представляет собой 4-, или 5-, или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома или группы, независимо выбранные из N, O, S, SO и SO_2 , где указанное гетероциклическое кольцо Het^b является незамещенным или замещено по атому углерода одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_4 -алкила, гидрокси, циано, фтора, C_1 - C_4 -алкокси-гидрокси- C_1 - C_4 -алкила, гидрокси- C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси и фтор- C_1 - C_4 -алкила, и где указанное гетероциклическое кольцо Het^b дополнительно необязательно замещено по атому углерода оксо-группой, и где атом азота, если присутствует в Het^b , необязательно дополнительно замещен C_1 - C_4 -алкилом, где указанный C_1 - C_4 -алкил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из фтора, гидрокси и C_1 - C_4 -алкокси;

B^2 представляет собой 6-10 членный гетероарил, который содержит 1, 2 или 3 атома азота, где B^2 является незамещенным или замещен 1, 2, 3 или 4 R^{Bb} ;

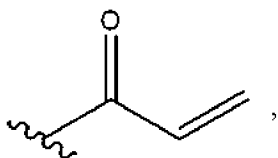
Het^{py} представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, независимо выбранные из O, N и S, или содержащее S-оксидную (SO) или S-диоксидную (SO_2) группу, и где указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено оксо-группой по одному атому углерода, и где указанное гетероциклическое кольцо дополнительно замещено по одному или несколькими атомам углерода 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_4 -алкокси, галогена, C_1 - C_4 -алкила, гидрокси- C_1 - C_4 -алкила и фтор- C_1 - C_4 -алкила, и где атом азота, если присутствует в указанном гетероцикле, необязательно дополнительно замещен R^{10} ;

или Het^{py} представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 атома азота, и где указанное гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или несколькими (например, 1, 2 или 3) заместителями, независимо выбранными из NR^9R^{10} , галогена, C_1 - C_4 -алкила, циано, OH и C_1 - C_4 -алкокси;

R^{A4} независимо выбран из группы, состоящей из циано-группы, CO_2H , галогена, C_1 - C_4 -алкила, фтор- C_1 - C_4 -алкила, гидрокси-группы, гидрокси- C_1 - C_4 -алкила, гидрокси- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, C_1 - C_4 -алкокси-группы, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, $-NR^9R^{10}$ и $R^9R^{10}N$ - C_1 - C_4 -алкил-окси-группы;

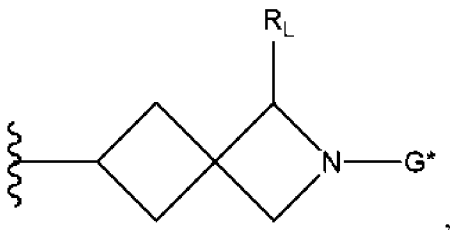
или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

5. Соединение согласно любому из предыдущих пунктов, где G представляет собой



или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

6. Соединение согласно любому из предыдущих пунктов, где L представляет собой



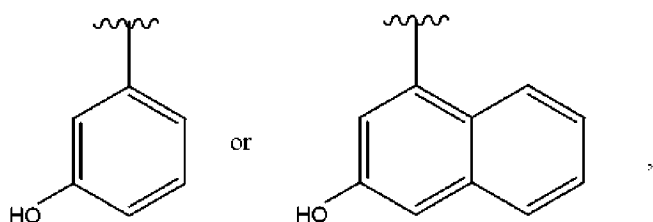
или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

7. Соединение согласно п. 6, где R_L представляет собой водород, или его

стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

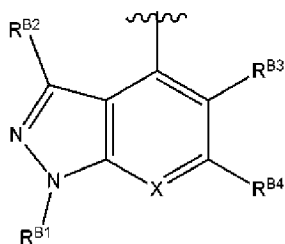
8. Соединение согласно любому из предыдущих пунктов, где С выбран из C_1 - C_3 алкила, фтор- C_1 - C_3 алкила, CH_2-CN , или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера

9. Соединение согласно любому из предыдущих пунктов, где В представляет собой



где В не содержит или содержит 1, 2 или 3 заместителя, представляющие собой атомы галогена или метильные группы, или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

10. Соединение согласно любому из предыдущих пунктов, где В представляет собой



где X представляет собой N или $C-R^{B5}$;

где R^{B1} независимо выбран из водорода и C_1 - C_4 -алкила

R^{B2} независимо выбран из водорода, галогена, C_1 - C_4 -алкила, циклопропила и NH_2 ;

R^{B3} независимо выбран из водорода, галогена, циклопропила и C_1 - C_4 -алкила;

R^{B4} независимо выбран из водорода, галогена и C_1 - C_4 -алкила, или R^{B3} и R^{B4} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6 членное кольцо, конденсированное с ароматическим кольцом, содержащим X;

R^{B5} независимо выбран из водорода, галогена и C_1 - C_4 -алкила,

или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

11. Соединение согласно п. 10, где R^{B2} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, NH_2 и CH_3 , или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

12. Соединение согласно п. 10 или п. 11, где R^{B4} независимо выбран из водорода,

галогена и C₁-C₄-алкила, или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

13. Соединение согласно любому из пп. 10-12, где R^{B1} независимо выбран из водорода и метила, или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

14. Соединение согласно любому из пп. 10-13, где R^{B1} представляет собой водород, или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

15. Соединение согласно любому из пп. 10-14, где каждый из R^{B3} и R^{B4} независимо выбран из галогена и C_1 - C_4 -алкила, или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

16. Соединение согласно любому из пп. 10-15, где R^{B3} представляет собой галоген, и R^{B4} представляет собой C_1 - C_4 -алкил, или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

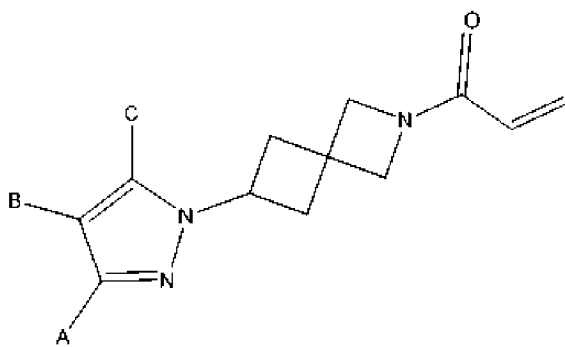
17. Соединение согласно любому из пп. 10-16, где R^{B3} представляет собой хлор, и R^{B4} представляет собой метил, или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

18. Соединение согласно любому из пп. 10-16, где R^{B3} представляет собой хлор, и R^{B4} представляет собой хлор, или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

19. Соединение согласно любому из пп. 10-18, где X представляет собой СН или N, или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

20. Соединение согласно любому из пп. 10-19, где X представляет собой СН₃, или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

21. Соединение формулы (Ia)

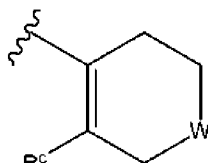


(Ia),

где А, В и С являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов, или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

22. Соединение формулы (I) или формулы (Ia) согласно любому из предыдущих пунктов, где А представляет собой C_5 - C_7 -циклоалкилен, который является незамещенным или замещен одним или несколькими, предпочтительно 1, 2 или 3, заместителями, независимо выбранными из фтора и C_1 - C_4 -алкила, или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

23. Соединение формулы (I) или формулы (Ia) согласно любому из предыдущих



пунктов, где А представляет собой R^c , где W представляет собой O или $C(R^w)_2$, каждый R^w независимо выбран из водорода и фтора, R^c представляет собой водород или C_1 - C_4 -алкил, и А необязательно дополнительно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из фтора и C_1 - C_4 -алкила, или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

24. Соединение формулы (I) или формулы (Ia) согласно любому из пп. 1-21, где А представляет собой фенил, который является незамещенным или замещен 1, 2 или 3 R^{A2} , или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

25. Соединение формулы (I) или формулы (Ia) согласно любому из пп. 1-21, где А представляет собой 5-6 членное гетероарильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S в качестве членов кольца, где указанное гетероарильное кольцо является незамещенным или замещено по одному или несколькими

(например, 1, 2 или 3) атомам углерода R^{A3} , и где атом азота, если присутствует в гетероарильном кольце, является незамещенным или замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из: C_1 - C_4 -алкила, $-(CH_2)_{1-2}-C_{3-4}$ -циклоалкила, гидрокси- C_1 - C_4 -алкила, фтор- C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкила, $N(R^9)(R^{10})$ - C_1 - C_4 -алкила, $-SO_2$ - C_1 - C_4 -алкила, $-SO_2$ - C_{3-4} -циклоалкила, $-(CH_2)_p$ -Het^{py} и $-(CH_2)_p$ - $N(R^9)(R^{10})$, или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

26. Соединение формулы (I) или формулы (Ia) согласно любому из пп. 1-21, где А представляет собой пиридин-1-ил, пиридин-2-ил или пиридин-3-ил, который является незамещенным или замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из NH_2 , циано, галогена, ОН, гидрокси- C_1 - C_4 -алкила, $-COOH$, C_1 - C_4 -алкила, фтор- C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси, ди- C_1 - C_4 -алкиламино- C_1 - C_4 -алкил-окси, C_1 - C_4 -алкил-карбонил-окси- C_1 - C_4 -алкил-окси, гидрокси- C_1 - C_4 -алкил-окси, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил-окси, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил-окси- C_1 - C_4 -алкила, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, NR^9R^{10} , Het^{py} и $-(CH_2)_p$ -Het^{py},

где

p равно 1 или 2;

R^9 выбран из водорода и C_1 - C_4 -алкила,

R^{10} выбран из водорода, C_1 - C_4 -алкила, гидрокси- C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкила и ди- C_1 - C_4 -алкил-амино- C_1 - C_4 -алкила,

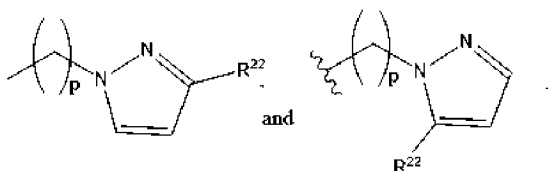
Het^{py} представляет собой $NR^{9a}R^{10a}$;

R^{9a} и R^{10a} вместе с азотом образуют 4-, или 5-, или 6-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, независимо выбранные из О, N (пирролидин-1-ил, азетидин-1-ил, морфолин-1-ил) и S, или его N-оксид, или его S-оксид (SO) или S-диоксид, и где указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено оксо-группой по одному атому углерода в указанном гетероциклическом кольце, и где указанное гетероциклическое кольцо дополнительно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_4 -алкокси, галогена, C_1 - C_4 -алкила, гидрокси- C_1 - C_4 -алкила и фтор- C_1 - C_4 -алкила;

или R^{9a} и R^{10a} вместе с азотом образуют 4-, 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 атома азота, где указанное гетероарильное кольцо необязательно содержит одну аминогруппу в качестве заместителя,

его стереоизомер, или его атропоизомер, или ее фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

27. Соединение формулы (I) или (Ia) согласно любому из пп. 1-21, где А представляет собой пиридинил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из NH_2 , циано, галогена, C_1 - C_4 -алкила, фтор- C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси, ди- C_1 - C_4 -алкиламино- C_1 - C_4 -алкил-окси, $-C(=O)-NR^9R^{10}$, NR^9R^{10} ,



где p принимает значения 0, 1 или 2;

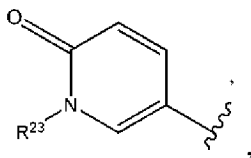
R^{22} представляет собой водород, или C_1 - C_4 -алкил, или amino;

R^9 выбран из водорода и C_1 - C_4 -алкила,

R^{10} выбран из водорода, C_1 - C_4 -алкила, гидроксид- C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкила и ди- C_1 - C_4 -алкил-амино- C_1 - C_4 -алкила,

или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

28. Соединение формулы (I) или формулы (Ia) согласно любому из пп. 1-21, где А представляет собой

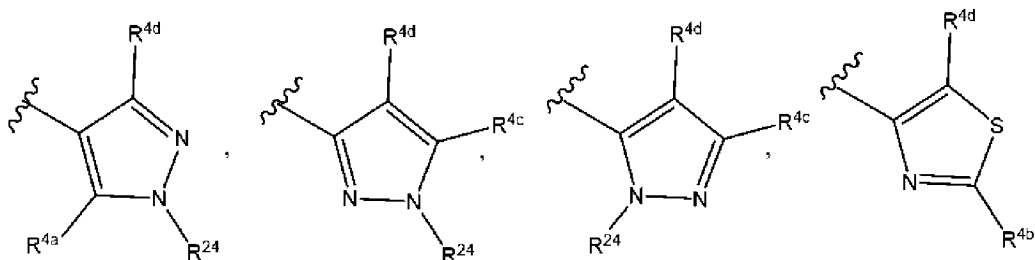


где R^{23} представляет собой водород, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_4 -алкил, где А является незамещенным или замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из F, CH_3 , CH_2F , CHF_2 и CF_3 ;

или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

29. Соединение формулы (I) или формулы (Ia) согласно любому из пп. 1-21, где А представляет собой пиримидин-5-ил, который является незамещенным или замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_4 -алкокси и CH_3 , или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

30. Соединение формулы (I) или формулы (Ia) согласно любому из пп. 1-21, где А выбран из группы, состоящей из



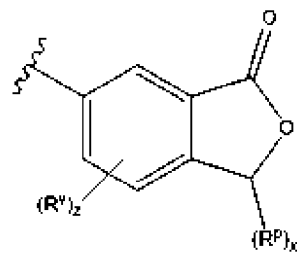
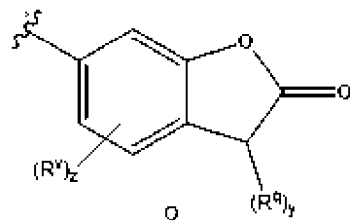
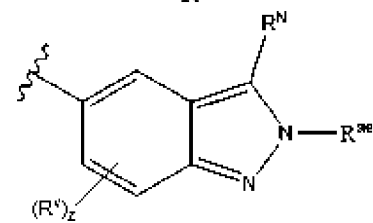
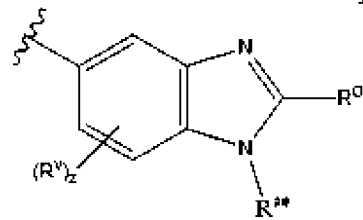
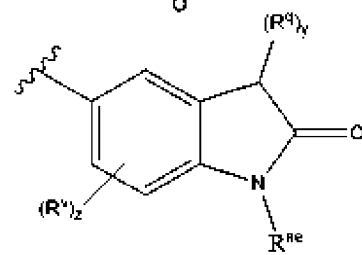
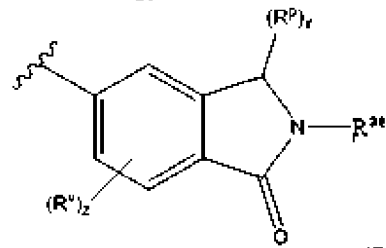
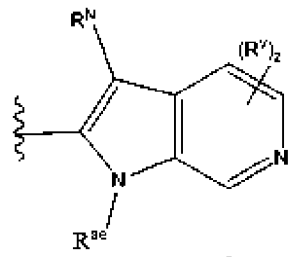
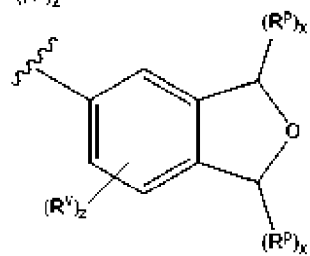
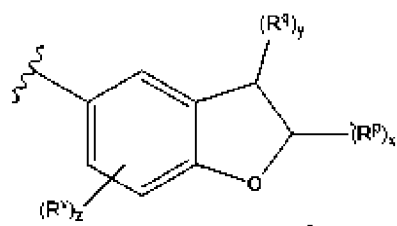
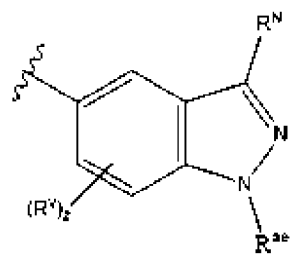
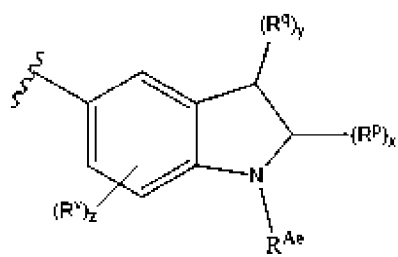
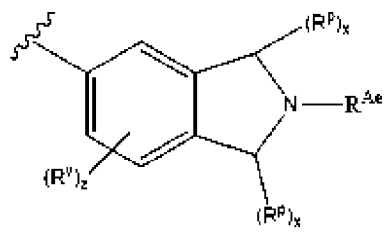
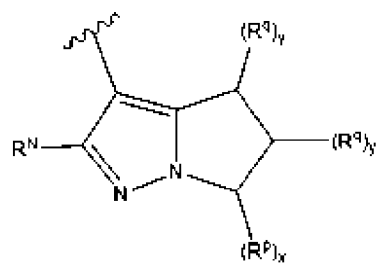
где R^{24} представляет собой водород, C_1 - C_4 -алкил, гидроксид- C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил, $-NR^9R^{10}$ - C_1 - C_4 -алкил, $-SO_2$ - C_1 - C_4 -алкил, $-SO_2$ - C_3 - C_4 -циклоалкил или -

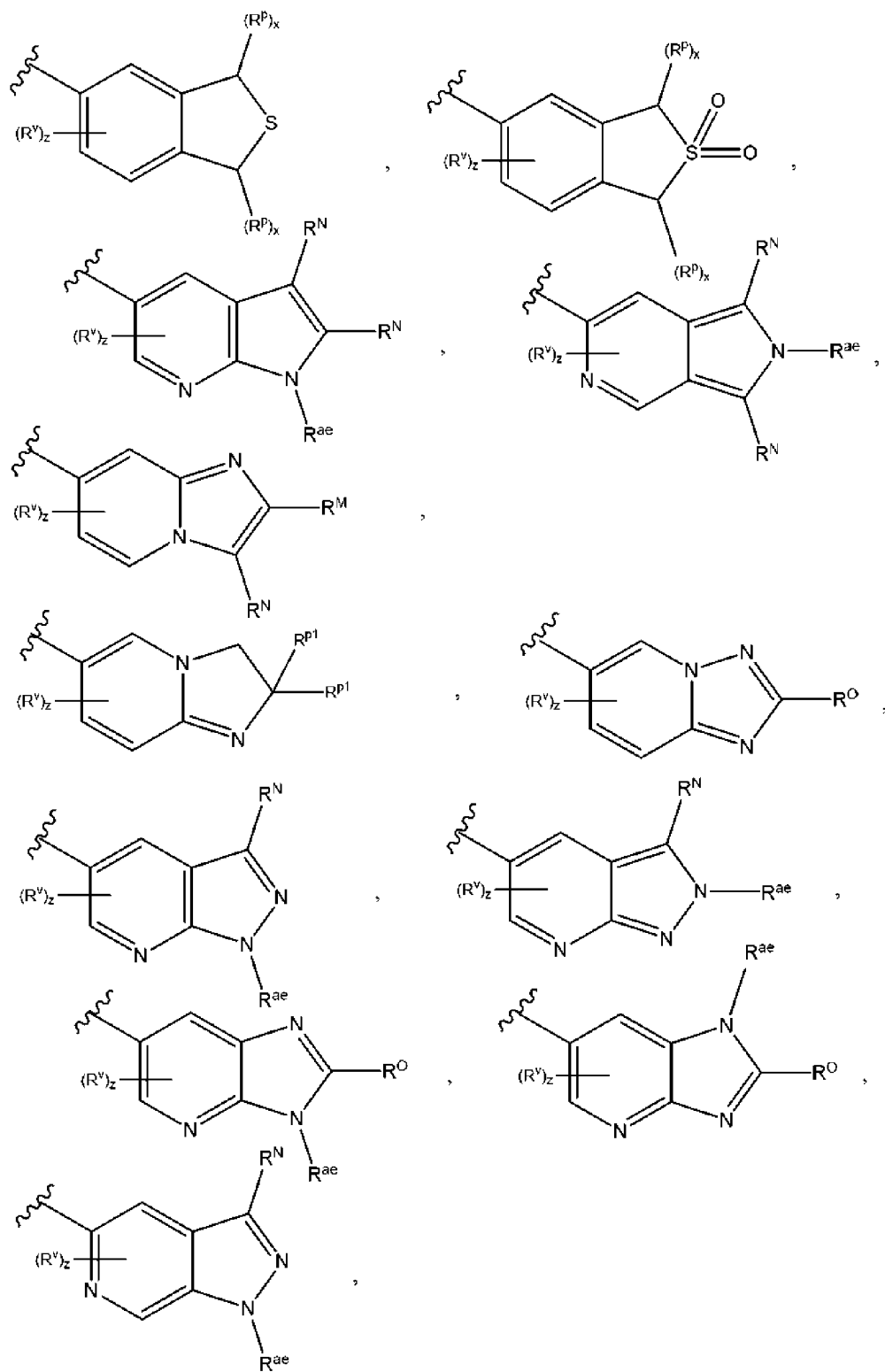
$(\text{CH}_2)_{1-2}$ - C_{3-4} -циклоалкил;

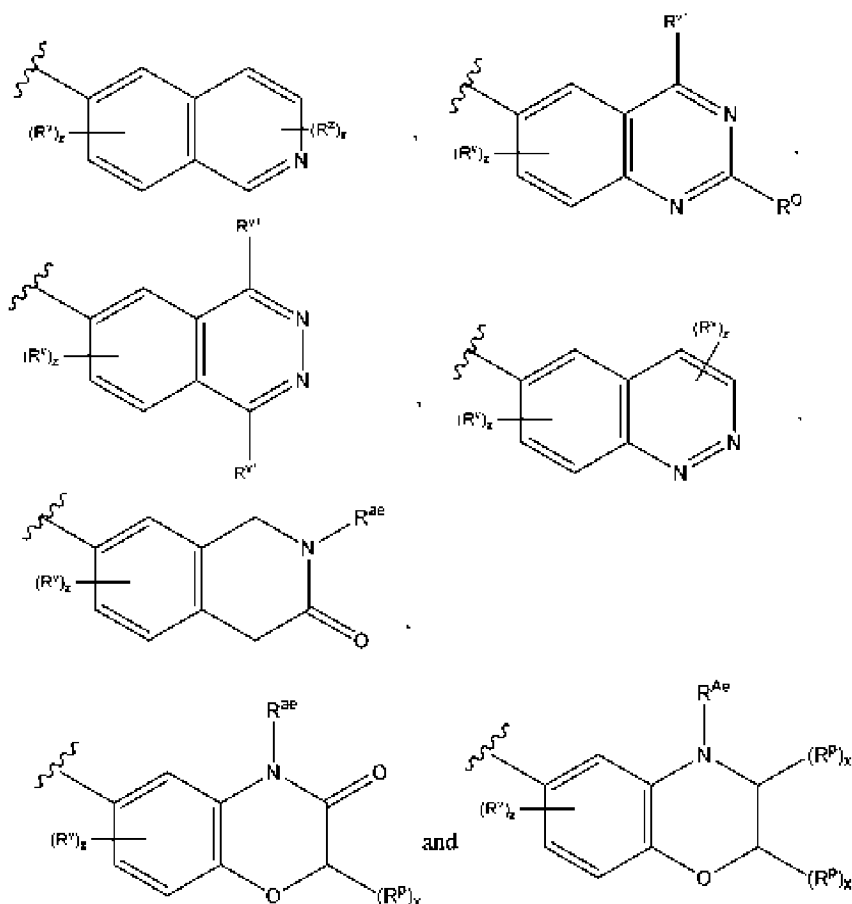
каждый из R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} и R^{4d} независимо выбран из водорода и C_1 - C_4 -алкила,

или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

31. Соединение формулы (I) или формулы (Ia) согласно любому из предыдущих пп. 1-21, где A выбран из группы, состоящей из:







где

у принимает значения 0, 1 или 2;

x принимает значения 0, 1 или 2;

z принимает значения 0, 1 или 2;

R^Q выбран из группы, состоящей из водорода, NR^9R^{10} , $R^9R^{10}N$ - C_1 - C_4 -алкил-окси, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил-окси, гидрокси- C_1 - C_4 -алкил-окси и C_1 - C_4 -алкила;

R^M представляет собой водород, галоген или C_1 - C_4 -алкил, где указанный алкил необязательно замещен ОН, C_1 - C_4 -алкокси или NR^9R^{10} ;

R^N представляет собой водород, или C_1 - C_4 -алкил, или галоген, или фтор- C_1 - C_4 -алкил;

R^Q независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 -алкил, гидрокси, C_1 - C_4 -алкокси и NR^9R^{10} ;

R^P является C_1 - C_4 -алкилом;

каждый R^{P1} независимо выбран из водорода и C_1 - C_4 -алкила;

R^V независимо выбран из галогена, C_1 - C_4 -алкила и фтор- C_1 - C_4 -алкила;

R^{ae} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_4 -алкила, где указанный алкил необязательно содержит 1 или 2 заместителя, выбранные из циано-, гидрокси-группы, фтора, C_1 - C_4 -алкокси-, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил-окси-группы, Het^b и NR^9R^{10} ;

R^{Ae} выбран из группы, состоящей из водорода, $-(CO)$ - C_1 - C_4 -алкила и C_1 - C_4 -алкила, где C_1 - C_4 -алкил в каждом случае необязательно замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из циано, гидрокси, фтора, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил-окси,

Het^b и NR⁹R¹⁰;

где

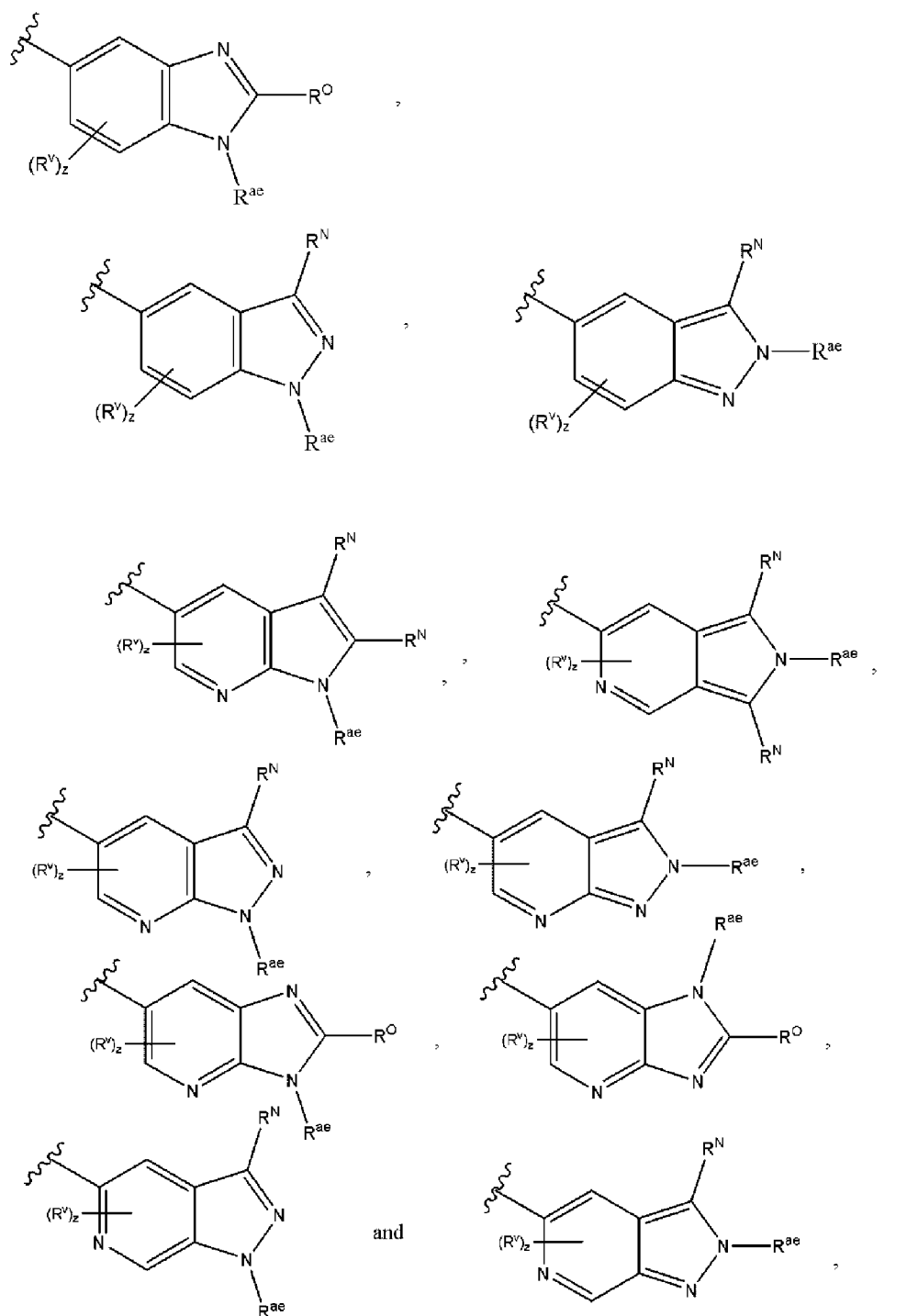
R⁹ выбран из водорода и C₁-C₄-алкила;

R¹⁰ выбран из водорода, C₁-C₄-алкила, гидрокси-C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкила и ди-C₁-C₄-алкил-амино-C₁-C₄-алкила;

где Het^b представляет собой 4-, или 5-, или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома или группы, независимо выбранные из N, O, S, SO и SO₂, где указанное гетероциклическое кольцо Het^b является незамещенным или замещено по атому углерода одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C₁-C₄-алкила, гидрокси, циано, фтора, гидрокси-C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкокси и фтор-C₁-C₄-алкила, и где указанное гетероциклическое кольцо Het^b дополнительно необязательно замещено по атому углерода оксо-группой, и где атом азота, если присутствует в Het^b, необязательно дополнительно замещен C₁-C₄-алкилом, который необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из фтора, гидрокси и C₁-C₄-алкокси;

или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

32. Соединение формулы (I) или формулы (Ia) согласно любому из пп. 1-21, где A выбран из группы, состоящей из:



где z принимает значения 0, 1 или 2;

R^v независимо выбран из галогена, C_1 - C_4 -алкила и фтор- C_1 - C_4 -алкила;

R представляет собой водород, или C_1 - C_4 -алкил, или галоген, или фтор- C_1 - C_4 -алкил;

R^O выбран из группы, состоящей из водорода, NR^9R^{10} , $N(R^9)(R^{10})$ - C_1 - C_4 -алкил-окси, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкил-окси, гидрокси- C_1 - C_4 -алкил-окси и C_1 - C_4 -алкила;

R^{ae} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_4 -алкила, где указанный алкил необязательно содержит 1 или 2 заместителя, выбранные из циано-, гидрокси-группы,

фтора, C₁-C₄-алкокси-, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкил-окси-группы, Het^b и NR⁹R¹⁰;

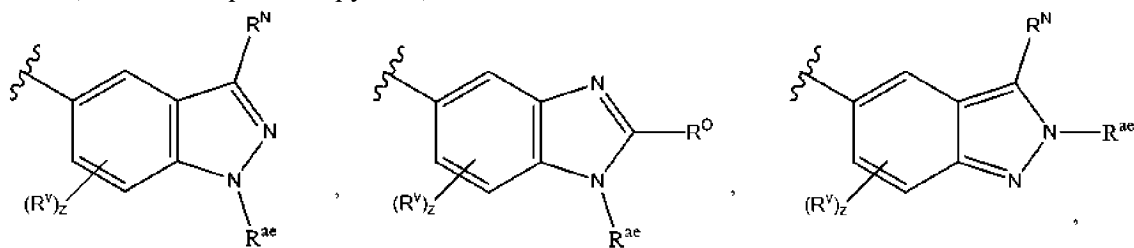
R⁹ выбран из водорода и C₁-C₄-алкила;

R¹⁰ выбран из водорода, C₁-C₄-алкила, гидроксид-C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкила и ди-C₁-C₄-алкил-амино-C₁-C₄-алкила;

где Het^b представляет собой 4-, или 5-, или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома или группы, независимо выбранные из N, O, S, SO и SO₂, где указанное гетероциклическое кольцо Het^b является незамещенным или замещено по атому углерода одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C₁-C₄-алкила, гидроксид, циано, фтора, гидроксид-C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкокси и фтор-C₁-C₄-алкила, и где указанное гетероциклическое кольцо Het^b дополнительно необязательно замещено по атому углерода оксо-группой, и где атом азота, если присутствует в Het^b, дополнительно необязательно замещен C₁-C₄-алкилом, который необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из фтора, гидроксид и C₁-C₄-алкокси;

или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

33. Соединение формулы (I) или формулы (Ia), согласно любому из пп. 1-21, или п. 31, или п. 32, где A выбран из группы, состоящей из:



или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

34. Соединение формулы (I) или формулы (Ia) согласно п. 33, где

R^N представляет собой водород или C₁-C₄-алкил;

R^O представляет собой водород или NR⁹R¹⁰;

R^v независимо выбран из фтора, хлора и C₁-C₄-алкила (например, метила);

z принимает значения 0 или 1;

или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

35. Соединение формулы (I) или формулы (Ia) согласно любому из пп. 31-34, где R^{ae} выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄-алкила, -(CH₂)₂-Het^b, -CH₂-CN, -(CH₂)₂-OH, -(CH₂)₂-OC₁-C₄-алкила, гидроксид-C₁-C₄-алкила, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-OC₁-C₄-алкила и -(CH₂)₂-диC₁-C₄-алкиламиногруппы, или где R^{ae} выбран из группы, состоящей из водорода, фтор-C₁-C₄-алкила и C₁-C₄-алкила;

Het^b представляет собой 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 атом азота и 1 атом кислорода или 1-2 атома азота, где указанное гетероциклическое кольцо незамещено или замещено на атоме углерода одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C₁-C₄-алкила, гидрокси-C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкокси-группы и фтора, и где атом азота, если он присутствует в гетероцикле, необязательно дополнительно содержит заместитель - C₁-C₄-алкил,

или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

36. Соединение формулы (I) или формулы (Ia) согласно любому из пп. 31-35, где R^{ac} выбран из группы, состоящей из водорода, метила, -CH₂-CN, -(CH₂)₂-OH, -(CH₂)₂-OCH₃, -(CH₂)-C(CH₃)₂-OH, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-OCH₃, -(CH₂)₂-N(CH₃)₂ и -(CH₂)₂-Het^b;

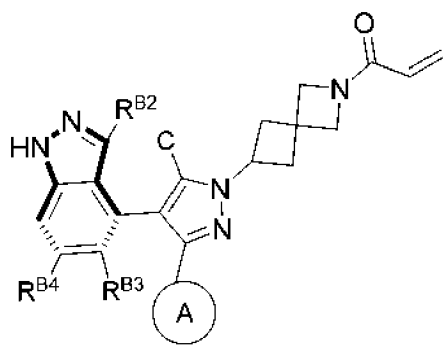
где указанный Het^b представляет собой 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 атом азота и 1 атом кислорода или 1-2 атома азота, где указанное гетероциклическое кольцо не замещено или замещено на атоме углерода одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C₁-C₄-алкила, гидрокси-C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкокси-группы и фтора, и где атом азота, если он присутствует в гетероцикле, необязательно дополнительно содержит заместитель C₁-C₄-алкил,

или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

37. Соединение формулы (I) или формулы (Ia) согласно любому из пп. 31-36, где R^{ac} выбран из группы, состоящей из водорода, метила, -CH₂-CN, -(CH₂)₂-OH, -(CH₂)₂-OCH₃, -(CH₂)-C(CH₃)₂-OH, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-OCH₃, -(CH₂)₂-N(CH₃)₂ и -(CH₂)₂-Het^b, где Het^b выбран из группы, состоящей из азетидин-1-ила, пирролидин-1-ила, пирролидин-3-ила и морфолин-1-ила, и где указанное гетероциклическое кольцо необязательно дополнительно содержит один или два заместителя, независимо выбранные из метила, гидроксиметила, метокси-группы и фтора, или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

38. Соединение формулы (I) или формулы (Ia) согласно любому из пп. 31-36, где R^{ac} выбран из группы, состоящей из водорода, фтор-C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкила, -(CH₂)₂-Het^b, -(CH₂)₂-OH, -(CH₂)₂-O-C₁-C₄-алкила, гидрокси-C₁-C₄-алкила, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-C₁-C₄-алкила и -(CH₂)₂-диC₁-C₄-алкиламиногруппы или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера.

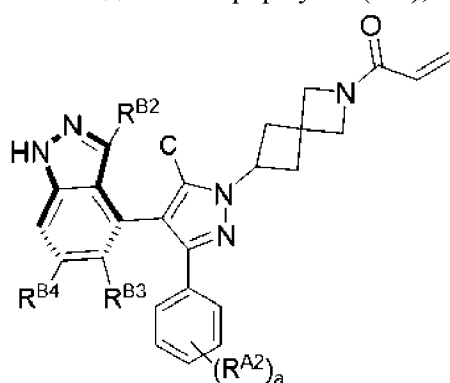
39. Соединение формулы (Ib*),



(Ib*),

где A, C, R^{B2} , R^{B3} и R^{B4} являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов, где A является незамещенным или замещен, как определено в любом из предыдущих пунктов, или его фармацевтически приемлемая соль.

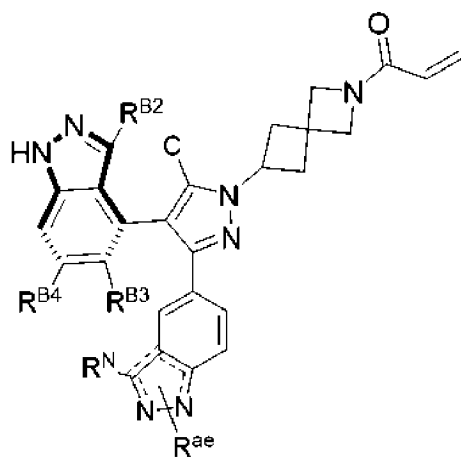
40. Соединение формулы (Ic*),



(Ic*),

где C, R^{A2} , R^{B2} , R^{B3} и R^{B4} являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов, где a принимает значения 0, 1, 2 или 3, или его фармацевтически приемлемая соль.

41. Соединение формулы (Id*),



(Id*),

где C, R^{B2} , R^N , R^{B3} и R^{B4} являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов, где линии ---- указывают на одинарную связь или двойную связь;

и R^{ae} такой, как определено выше.

42. Соединение согласно любому из предыдущих пунктов, или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его

атропоизомера, выбранные из соединения согласно любому из примеров.

43. Соединение, выбранное из:

a(R)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

a(R)(S)-1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(1-(2-(3-фторпирролидин-1-ил)этил)-1H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

a(R)1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

a(R)1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

a(R)1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(2-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

a(R)1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(2-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

a(R)1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(4-(гидроксиметил)фенил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

a(R)1-(6-(4-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(2-фтор-4-(2-метоксиэтокси)фенил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

a(R)1-(6-(4-(3-амино-5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

a(R)1-(6-(4-(3-амино-5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

или их фармацевтически приемлемой соли.

44. Соединение, выбранное из:

1-{6-[(4*M*)-4-(5-Хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-1H-пиразол-1-ил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил}проп-2-ен-1-она,

1-{6-[(4*M*)-4-(5-Хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(1-{2-[(3*S*)-3-фторпирролидин-1-ил]этил}-1H-индазол-5-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил}проп-2-ен-1-она,

1-{6-[(4*M*)-4-(5-Хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-5-метил-3-фенил-1H-пиразол-1-ил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил}проп-2-ен-1-она,

1-(6-{(4*M*)-4-(5-Хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-[2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-ил]-5-метил-1H-пиразол-1-ил}-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

1-(6-{(4*M*)-4-(5-Хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-[2-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2H-индазол-5-ил]-5-метил-1H-пиразол-1-ил}-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

1-{6-[(4*M*)-4-(5-Хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-{2-[2-(2-метоксиэтокси)этил]-2H-индазол-5-ил}-5-метил-1H-пиразол-1-ил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил}проп-2-ен-1-она,

1-(6-{(4*M*)-4-(5-Хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-3-[4-(гидроксиметил)фенил]-5-

метил-1*H*-пиразол-1-ил}-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она,

1-(6-{(4*M*)-4-(5-Хлор-6-метил-1*H*-индазол-4-ил)-3-[2-фтор-4-(2-метоксиэтокси)фенил]-5-метил-1*H*-пиразол-1-ил}-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он,

1-(6-{(4*M*)-4-(3-Амино-5-хлор-6-метил-1*H*-индазол-4-ил)-3-[2-(2-метоксиэтил)-2*H*-индазол-5-ил]-5-метил-1*H*-пиразол-1-ил}-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он,

1-{6-[(4*M*)-4-(3-Амино-5-хлор-6-метил-1*H*-индазол-4-ил)-5-метил-3-фенил-1*H*-пиразол-1-ил]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил}проп-2-ен-1-он,

или их фармацевтически приемлемой соли.

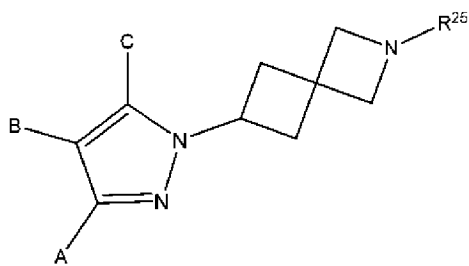
45. Кристаллическая форма соединения согласно любому из предыдущих пунктов.

46. Соединение согласно любому из предыдущих пунктов, или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или его кристаллическая форма, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера для применения в качестве лекарственного препарата.

47. Соединение согласно любому из предыдущих пунктов, или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль, или его кристаллическая форма, или фармацевтически приемлемая соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемая соль его атропоизомера для применения в лечении рака или солидной опухоли.

48. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно любому из предыдущих пунктов, или его стереоизомер, или его атропоизомер, или его фармацевтически приемлемую соль, или его кристаллическую форму, или фармацевтически приемлемую соль его стереоизомера, или фармацевтически приемлемую соль его атропоизомера и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

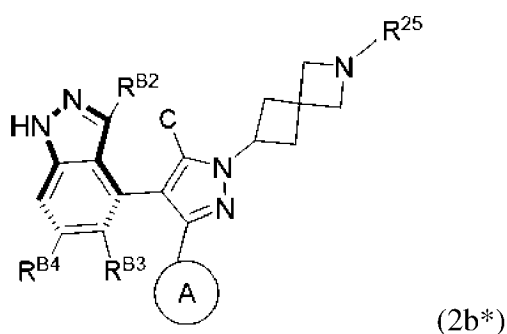
49. Соединение формулы (2a)



(2a)

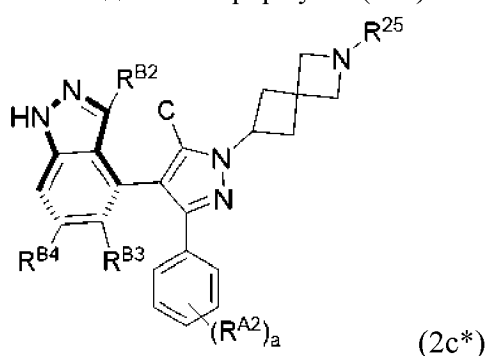
где А, В и С являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов, и R²⁵ представляет собой водород или защитную группу для азота, или его соль.

50. Соединение формулы (2b*)



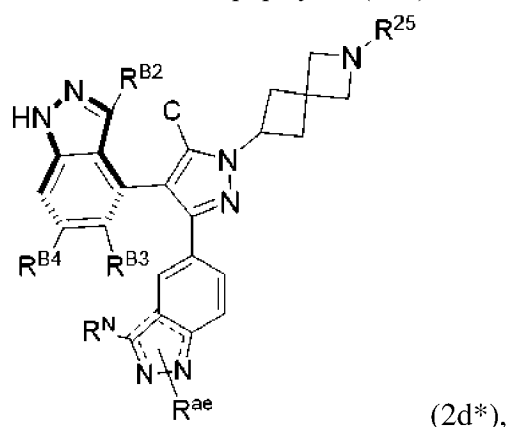
где A, C, R^{B2} , R^{B3} и R^{B4} являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов, R^{25} представляет собой водород или защитную группу для азота, где A является незамещенным или замещен, как определено в любом из предыдущих пунктов, или его соль.

51. Соединение формулы (2c*)



где C, R^{A2} , R^{B2} , R^{B3} и R^{B4} являются такими, как определено в любом из предыдущих пунктов, R^{25} представляет собой водород или защитную группу для азота, где a принимает значения 0, 1, 2 или 3, или его фармацевтически приемлемая соль.

52. Соединение формулы (2d*)

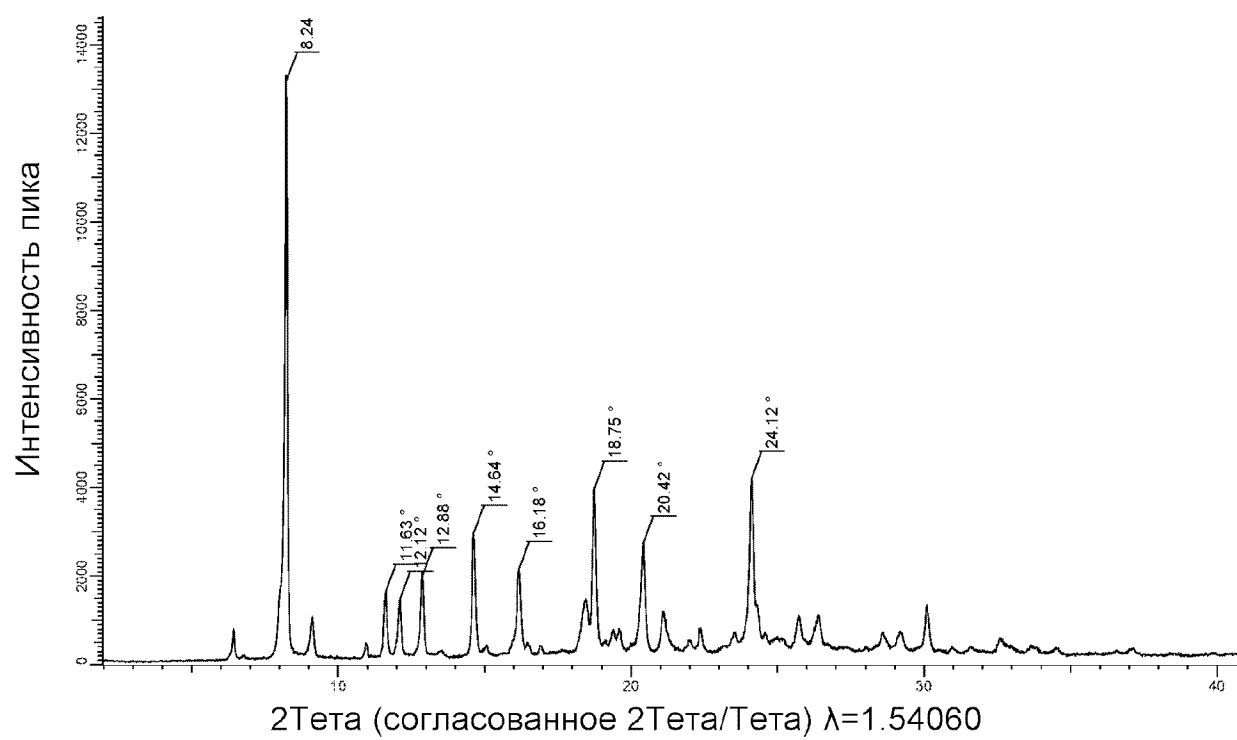


где C, R^{ae} , R^{B2} , R^N , R^{B3} и R^{B4} такие, как определено в любом из предыдущих пунктов, R^{25} представляет собой водород или защитную группу для азота, где ---- линии обозначают одинарную связь или двойную связь, или его соль.

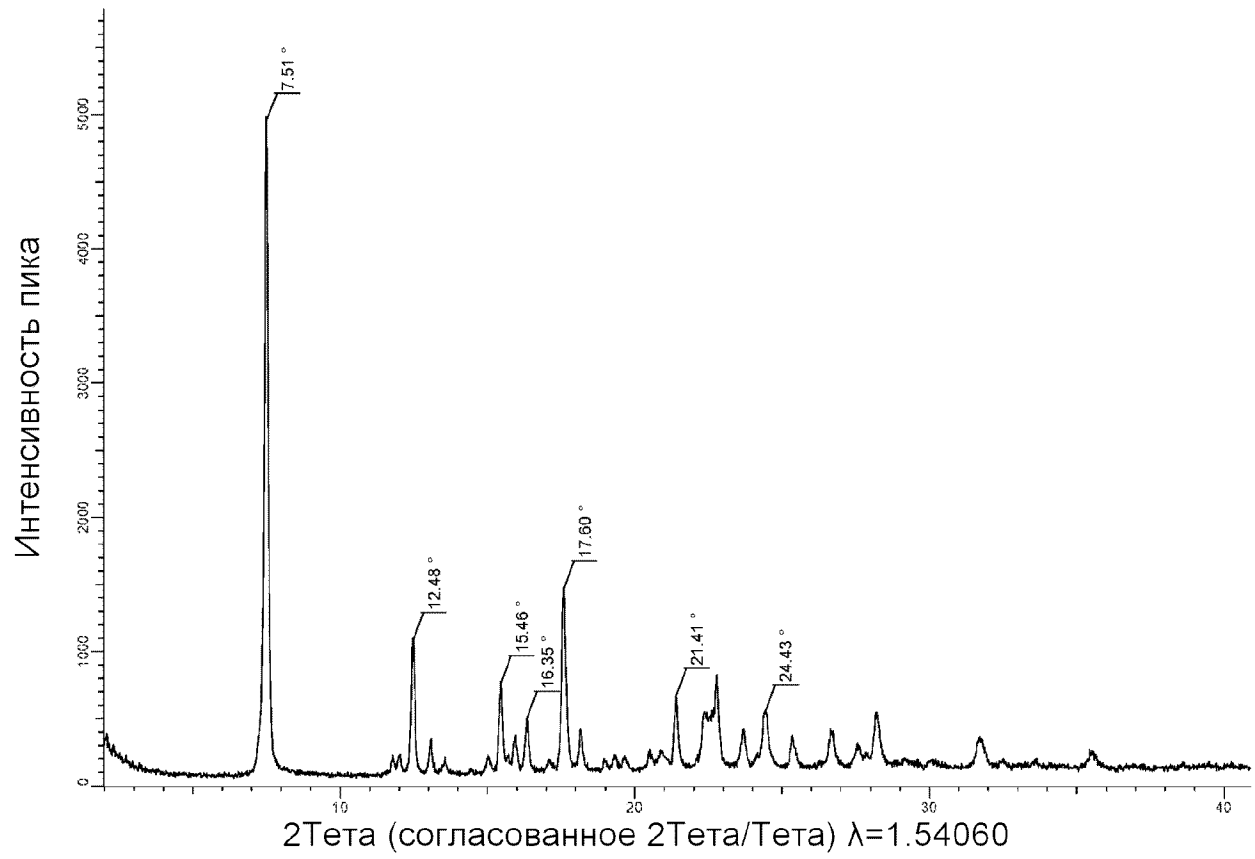
По доверенности

1/4

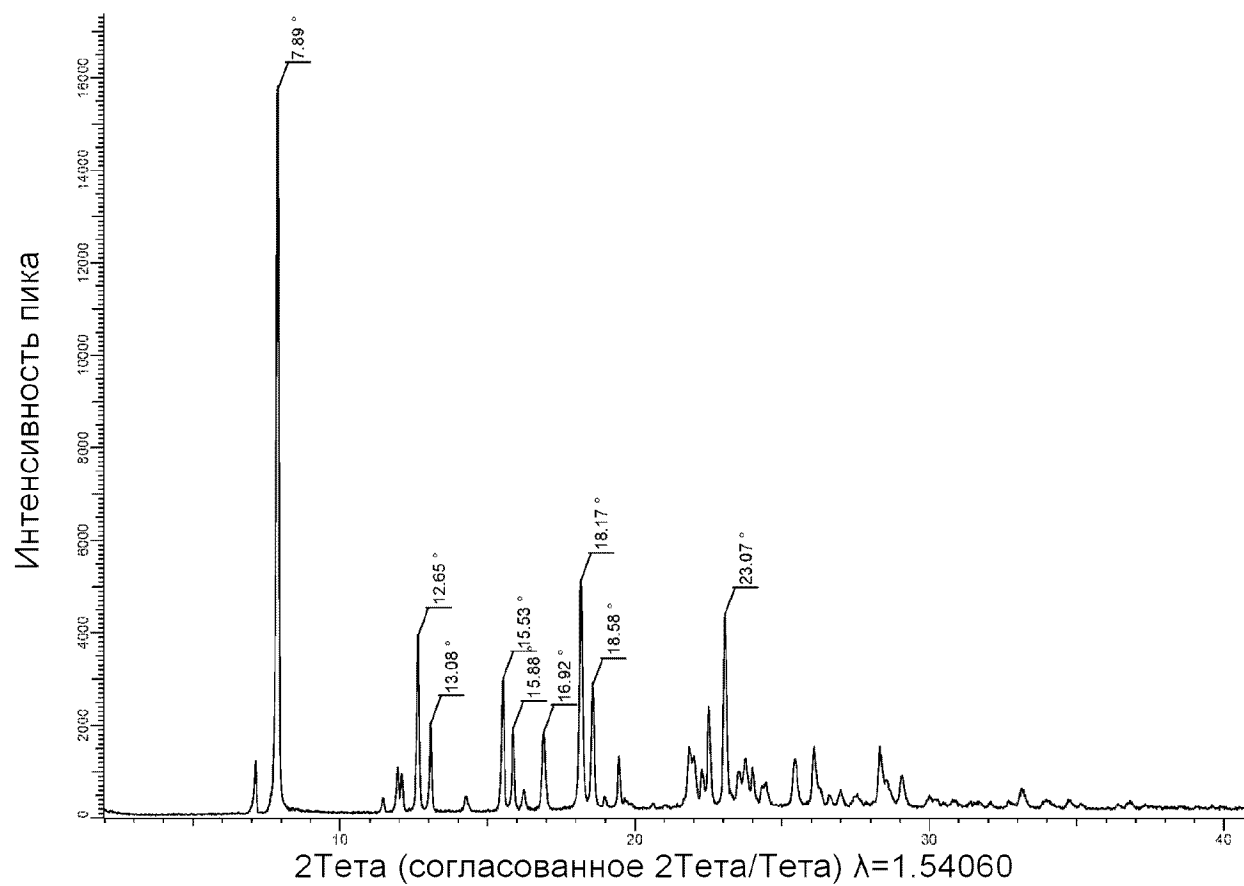
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

